

Ipoglicemie: aspetti clinici e impatto sociale ed economico



Antonio Nicolucci
nicolucci@negrisud.it

Dipartimento di Farmacologia Clinica e Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro - CH

Parole chiave: Ipoglicemie, Qualità della vita, Costi economici

Key words: Hypoglycemia, Quality of life, Economic costs

Il Giornale di AMD, 2012;15; S3: 15-18

Riassunto

Le ipoglicemie sono responsabili di un grave impatto clinico, sociale ed economico, con importanti risvolti anche dal punto di vista normativo e legislativo. Dal punto di vista clinico, le ipoglicemie severe possono accrescere il rischio di morte improvvisa e possono essere responsabili nelle persone anziane di aumentato rischio di danno cardiovascolare, cerebrovascolare, di demenza e di incidenti e cadute. Le ipoglicemie possono inoltre contribuire allo sviluppo delle complicanze croniche del diabete anche attraverso meccanismi indiretti, legati all'impatto negativo sulla qualità di vita e quindi sull'adesione alle terapie e il raggiungimento dei target terapeutici.

Dal punto di vista sociale, il verificarsi di episodi di ipoglicemia incide su molti aspetti della vita quotidiana, quali l'attività lavorativa, la vita sociale, la guida, la pratica sportiva, le attività del tempo libero, il sonno. Come conseguenza, le persone che hanno avuto esperienza di ipoglicemie, specie se severe, tendono a riportare una peggiore qualità di vita e maggiori preoccupazioni legate alla malattia.

Le ipoglicemie sono responsabili di costi diretti e indiretti importanti. I costi diretti sono principalmente legati all'accesso al pronto soccorso o al ricovero in ospedale. In uno studio di confronto fra Germania, Spagna e Gran Bretagna, i costi diretti attribuibili alle ipoglicemie oscillavano fra i 1300 e i 3200 Euro per episodio. Ai costi diretti vanno poi aggiunti i costi indiretti, legati alla perdita di produttività ed assenza dal posto di lavoro, che risultano rilevanti anche in caso di ipoglicemie lievi/moderate. Uno studio recente ha valutato la perdita di produttività associata alle ipoglicemie minori in 4 paesi, stimando un costo indiretto medio per paziente/anno di 2294 \$ (range 1939-2986).

In conclusione, una maggiore consapevolezza dell'importanza del fenomeno ipoglicemie, spesso misconosciuto, e il riconoscimento della qualità della vita come importante mediatore fra decisioni cliniche e risultati è un passo fondamentale per migliorare l'assistenza alle persone con diabete. Quest'ultima può essere migliorata grazie ad una maggiore attenzione agli aspetti rilevanti per il paziente e ad una maggiore cura nel minimizzare gli effetti collaterali dei trattamenti.

Summary

Hypoglycemic episodes are responsible for a major clinical, social, and economical impact, with important regulatory and legislative implications.

From a clinical perspective, severe hypoglycemia may increase the risk of sudden death; in older people, it may be responsible for increased risk of cardiovascular and cerebrovascular damage, dementia, and accidents and falls. Hypoglycemia may also contribute to the development of chronic complications of diabetes through indirect mechanisms, related to the negative impact on quality of life, which in turn influences treatment adherence and the achievement of therapeutic targets.

From the social point of view, the occurrence of episodes of hypoglycemia affects many aspects of daily life such as work, social life, driving, playing sport, leisure activities, and sleep. As a result, people who have experienced hypoglycemia, especially if severe, tend to report a worse quality of life and major concerns related to the disease.

Hypoglycemia is responsible for significant direct and indirect costs. Direct costs are primarily associated with access to the emergency room or hospitalization. In a study conducted in Germany, Spain and Great Britain, the direct costs attributable to hypoglycemia varied between 1300 and 3200 Euro per episode. Indirect costs are related to lost productivity and absence from work, which are also relevant in cases of mild hypoglycemia. One recent study estimated the lost productivity associated with minor hypoglycemia in 4 countries, estimating an average indirect cost per patient / year of \$ 2294 (range 1939-2986).

In conclusion, a greater awareness of the phenomenon of hypoglycemia, often overlooked, and recognition of the quality of life as an important mediator between clinical decisions and outcomes is a key step in improving care for people with diabetes. The latter can be improved through greater attention to issues relevant to the patient and greater care in minimizing the side effects of treatments.

Introduzione

Il miglioramento del controllo metabolico rappresenta una delle strategie più importanti per prevenire o ritardare lo sviluppo delle complicanze croniche del diabete, come chiaramente dimostrato dallo studio

DCCT per il diabete di tipo 1 e dall'UKPDS per il diabete di tipo 2^(1,2). Tuttavia, gli sforzi terapeutici necessari a mantenere i valori di emoglobina glicata entro i target raccomandati portano in molti casi ad un aumentato rischio di ipoglicemie, soprattutto quando si utilizzano farmaci secretagoghi o insulina⁽³⁾.

Le ipoglicemie rappresentano il più comune effetto collaterale di molte terapie per il diabete e la loro incidenza aumenta all'aumentare dell'intensità terapeutica. Nel corso di un anno, fino a un terzo dei soggetti con diabete di tipo 1 di lunga durata e un quinto di quelli con diabete di tipo 2 in terapia insulinica presentano almeno un episodio di ipoglicemia severa, che spesso richiede l'ospedalizzazione⁽⁴⁾.

Le ipoglicemie sono responsabili di un grave impatto clinico, sociale ed economico, con importanti risvolti anche dal punto di vista normativo e legislativo, legati al problema del rinnovo delle patenti di guida e all'assistenza scolastica dei bambini/ragazzi con diabete.

L'impatto clinico delle ipoglicemie

Dal punto di vista clinico, le ipoglicemie severe possono provocare alterazioni elettriche cardiache che possono accrescere il rischio di morte improvvisa nelle persone con diabete di tipo 2 ma probabilmente anche in quelle con diabete di tipo 1⁽⁵⁾. Inoltre, ipoglicemie ripetute possono essere responsabili nelle persone anziane di aumentato rischio di danno cardiovascolare, cerebrovascolare, di demenza e di incidenti e cadute⁽⁵⁻⁸⁾. Questi dati sono particolarmente preoccupanti alla luce dell'elevata prevalenza del diabete fra le persone anziane (due terzi delle persone con diabete di tipo 2 hanno più di 65 anni) e dei trend in crescita della popolazione ultrasessantacinquenne nel nostro Paese, aumentata di due milioni fra il 2002 e il 2010. La crescita del numero di soggetti diabetici anziani, con pluripatologie e in trattamento polifarmacologico, renderà il problema delle ipoglicemie sempre più rilevante.

Le ipoglicemie possono contribuire allo sviluppo delle complicanze croniche del diabete anche attraverso meccanismi indiretti, legati all'impatto negativo sulla qualità di vita e quindi sull'adesione alle terapie e il raggiungimento dei target terapeutici.

L'esperienza di una ipoglicemia, specie se severa, rappresenta un evento traumatico per il paziente, generando ansia e paure di successivi episodi⁽⁹⁾. È stato evidenziato come le persone in trattamento per il diabete, specie se con insulina, tendono ad essere più preoccupate per le ipoglicemie che per le complicanze a lungo termine della malattia⁽¹⁰⁾. Tale preoccupazione è spesso responsabile di scarsa adesione alle terapie (mancata assunzione del farmaco per evitare l'ipoglicemia) o di comportamenti errati di compensazione (assunzione di cibi o bevande zuccherate per mantenere la glicemia a valori di sicurezza), determinando di fatto un peggior controllo metabolico⁽¹¹⁾. Comportamenti compensatori errati sono molto frequenti fra gli adolescenti e i giovani adulti⁽¹²⁾,

ma anche fra i genitori di bambini affetti da diabete⁽¹³⁾, rendendo particolarmente difficile il raggiungimento dei target terapeutici stabiliti nelle fasce di età più giovani.

In un'indagine fra pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 trattati con insulina, circa un terzo degli intervistati dichiarava di avere maggiore paura delle ipoglicemie dopo avere avuto un episodio lieve/moderato, mentre fra quelli che avevano avuto un episodio severo, due terzi dei soggetti con diabete di tipo 1 e oltre l'80% di quelli con diabete di tipo 2 dichiaravano di avere più paura⁽¹⁴⁾. L'atteggiamento più frequente dopo un episodio di ipoglicemia era rappresentato da una riduzione di propria iniziativa della dose di insulina. Ad esempio, fra coloro che avevano avuto un episodio lieve/moderato di ipoglicemia, il 74% dei soggetti con diabete di tipo 1 e il 43% di quelli con diabete di tipo 2 avevano modificato la dose di insulina per evitare nuovi episodi di ipoglicemia. Le percentuali salivano al 78% (tipo 1) e al 58% (tipo 2) per i pazienti che avevano avuto un episodio di ipoglicemia severa⁽¹⁴⁾. Analogamente, in un recente studio statunitense su oltre 200.000 soggetti con diabete di tipo 2 trattati con ipoglicemizzanti orali, la presenza di ipoglicemie rappresentava un predittore indipendente di interruzione della terapia per almeno 30 giorni⁽¹⁵⁾.

La paura o l'esperienza di ipoglicemie è risultata anche associata a minore soddisfazione per il trattamento, a sua volta responsabile di scarsa adesione alle raccomandazioni mediche. In un'indagine via internet condotta negli Stati Uniti fra le persone in terapia con ipoglicemizzanti orali, i sintomi dell'ipoglicemia rappresentavano il più frequente problema di tollerabilità del trattamento riferito dagli intervistati ed era associato ad un significativo aumento della probabilità di non aderire alla terapia⁽¹⁶⁾. In un'altra indagine via web, sempre fra soggetti in trattamento con ipoglicemizzanti orali, i pazienti che riferivano sintomi di ipoglicemia presentavano una peggiore qualità di vita, una minore soddisfazione per il trattamento e maggiori preoccupazioni riguardo future ipoglicemie⁽¹⁷⁾. Analoghi risultati sono stati ottenuti in uno studio condotto in sette paesi europei⁽¹⁸⁾: i pazienti che presentavano sintomi di ipoglicemia mostravano minore soddisfazione per il trattamento e riferivano più spesso barriere alla terapia, quali poca sicurezza riguardo le istruzioni ricevute, incapacità ad attenersi al piano terapeutico stabilito, maggiore fastidio per gli effetti collaterali della terapia.

L'impatto sociale delle ipoglicemie

Dal punto di vista sociale, il verificarsi di episodi di ipoglicemia ha un impatto negativo su molti aspetti della vita quotidiana, quali l'attività lavorativa, la vita sociale, la guida, la pratica sportiva, le attività del tempo libero, il sonno. Come conseguenza, diversi studi hanno documentato che le persone che hanno avuto esperienza di ipoglicemie, specie se severe, tendono a riportare una

peggiore qualità di vita e maggiori preoccupazioni legate alla malattia. Ad esempio, in uno studio italiano su 2.500 persone con diabete di tipo 2, la frequenza percepita di episodi di ipoglicemia rappresentava un predittore indipendente di minore benessere mentale e di peggiore percezione complessiva del proprio stato di salute⁽¹⁹⁾. Analogamente, uno studio canadese ha documentato come la severità delle ipoglicemie abbia un impatto su tutte le dimensioni di benessere fisico, psicologico e di funzionalità sociale esplorate con il questionario SF-36⁽²⁰⁾. In un'altra inchiesta condotta negli Stati Uniti fra pazienti trattati con ipoglicemizzanti orali, coloro che riferivano precedenti episodi di ipoglicemia riferivano maggiori limitazioni per quanto riguarda la mobilità e le attività abituali, maggiori livelli di dolore/fastidi e più alti livelli di ansia e depressione⁽²¹⁾. Nell'ambito dello studio UKPDS, le persone con diabete di tipo 2 che avevano avuto più di due episodi di ipoglicemia durante lo studio presentavano più spesso problemi di affaticamento, tensione, depressione e rabbia, e risultavano più preoccupate per la loro vita in generale e per il loro diabete, quando confrontate con persone che non avevano avuto alcun episodio di ipoglicemia⁽²²⁾. L'impatto negativo delle ipoglicemie è stato evidenziato anche nello studio condotto in sette paesi europei precedentemente citato⁽¹⁸⁾. In questo studio, i pazienti tendevano a riportare una qualità di vita tanto più bassa, quanto più severi erano i sintomi di ipoglicemia riferiti. Inoltre, i soggetti che avevano avuto ipoglicemie riferivano più spesso tremori, sudorazioni, fatica eccessiva, sonnolenza, difficoltà a concentrarsi, vertigini, senso di fame, astenia e mal di testa.

L'impatto delle ipoglicemie sui costi

Le ipoglicemie sono responsabili di costi diretti e indiretti importanti. I costi diretti sono principalmente legati all'accesso al pronto soccorso o al ricovero in ospedale. Sulla base dei dati del National Hospital Ambulatory Medical Care Survey, negli Stati Uniti sono state registrate circa 5.0 milioni di visite di emergenza per ipoglicemie fra il 1993 e il 2005, con una media di 380,000 visite/anno⁽²¹⁾. Sempre negli USA, 4 classi di farmaci sono responsabili di due terzi di tutte le ospedalizzazioni per eventi avversi da farmaci negli ultrasessantacinquenni: insuline e ipoglicemizzanti orali sono due delle prime 4⁽²³⁾. Uno studio condotto nel Regno Unito ha quantificato i costi legati alle chiamate di emergenza per ipoglicemie nell'arco di 12 mesi⁽²⁴⁾. L'1.02% di tutte le chiamate di emergenza era dovuto a ipoglicemie, e il numero maggiore di chiamate riguardava persone oltre i 60 anni. Questo studio ha quantificato i costi per la gestione delle emergenze, e quindi senza considerare i ricoveri, in 13.6 milioni di sterline/anno.

In uno studio di confronto fra tre Paesi europei (Germania, Spagna, Gran Bretagna), i costi diretti attribuibili alle ipoglicemie oscillavano fra i 1300 e i 3200

Euro per episodio, sia nei pazienti con diabete di tipo 1 che in quelli con diabete di tipo 2⁽²⁵⁾.

Ai costi diretti vanno poi aggiunti i costi indiretti, legati alla perdita di produttività ed assenza dal posto di lavoro. Da uno studio Canadese è emerso che il 10% dei soggetti con un episodio di ipoglicemia lieve/moderata e un quarto di quelli con ipoglicemia severa non si sono recati al lavoro il giorno successivo l'episodio⁽¹⁴⁾.

Anche le ipoglicemie meno gravi hanno un importante impatto sui costi indiretti a causa della perdita di produttività. Uno studio recente ha valutato la perdita di produttività associata alle ipoglicemie minori in 4 paesi⁽²⁶⁾. Fra coloro che avevano riferito un episodio di ipoglicemia minore durante le ore lavorative, il 18.3% riportava un'assenza dal lavoro per una media di 9.9 ore. Fra coloro che avevano avuto un episodio al di fuori dell'orario di lavoro, il 22.7% è arrivato tardi al lavoro o non si è recato al lavoro. La perdita di produttività è stata massima per gli episodi notturni, con una media di 14.7 ore di lavoro perse. Nella settimana successiva all'episodio è stato registrato un eccesso medio di test all'SMBG di 5.6 test. Il numero di ore di lavoro perse determina costi indiretti compresi fra 26 e 55 dollari per episodio, cui si aggiungono i costi out of pocket per il paziente. I costi sembrano marginali, ma se moltiplicati per il numero di pazienti e per il numero di episodi/paziente si traducono in un costo medio per paziente/anno di 2294 \$ (range 1939-2986).

Conclusioni

Minimizzare il rischio di ipoglicemie rappresenta una importante priorità terapeutica nelle persone con diabete di tutte le età. Il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva rappresenta da questo punto di vista un aspetto fondamentale. Dati recenti degli Annali AMD⁽²⁷⁾ documentano ad esempio che, in tutte le fasce di età, circa un terzo dei pazienti con marcata riduzione della funzionalità renale (filtrato glomerulare inferiore a 60 ml/min) sono in trattamento con sulfaniluree, con conseguente elevato rischio di ipoglicemie. Il dato è ancora più allarmante fra i soggetti più anziani, oltre un terzo dei quali presenta una importante riduzione del filtrato glomerulare. Fra i soggetti ultrasessantacinquenni trattati con associazioni insulina+ipoglicemizzanti orali, quasi uno su due riceve sia insulina che sulfaniluree. Pertanto, un uso più appropriato di farmaci che inducono un basso rischio di ipoglicemie, assieme alla scelta di target terapeutici individualizzati, che tengano conto dell'età e della fragilità dei pazienti, dovrebbero rappresentare le fondamenta della terapia. Una maggiore consapevolezza dell'importanza del fenomeno ipoglicemie, spesso misconosciuto, e il riconoscimento della qualità della vita come importante mediatore fra decisioni cliniche e risultati è un passo fondamentale per migliorare l'assistenza alle persone con diabete. Quest'ultima può essere migliorata grazie ad una mag-

giore attenzione agli aspetti rilevanti per il paziente e ad una maggiore cura nel minimizzare gli effetti collaterali dei trattamenti, oltre ad una migliore comunicazione e ad un più attivo coinvolgimento della persona con diabete nella gestione della malattia. La scelta di strategie che minimizzano il rischio di ipoglicemie, soprattutto nelle categorie di pazienti più vulnerabili, può pertanto rappresentare un importante aspetto per garantire una maggiore accettazione della malattia ed una maggiore adesione, con un risvolto positivo sulla qualità di vita e il rischio di complicanze a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 329:977-86; 1993.
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:577-89; 2008.
3. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 25:245-54; 2008.
4. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 50: 1140-1147; 2007.
5. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care.* 34 Suppl 2:S132-7; 2011.
6. Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, Price JF. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol.* 7:108-14; 2011.
7. Halimi S. Acute consequences of hypoglycaemia in diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2010; 36(Suppl. 3):S75-S83.
8. Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Ann Pharmacother.* 44:712-7; 2010.
9. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD et al. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin* 22: 1523-34; 2006.
10. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 28: 1245-9; 2005.
11. Barnett AH, Cradock S, Fisher M, Hall G, Hughes E, Middleton A. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 64:1121-9; 2010.
12. Di Battista AM, Hart TA, Greco L, Gloizer J. Type 1 diabetes among adolescents: reduced diabetes self-care caused by social fear and fear of hypoglycemia. *Diabetes Educ.* 35:465-75; 2009.
13. Barnard K, Thomas S, Royle P, Noyes K, Waugh N. Fear of hypoglycaemia in parents of young children with type 1 diabetes: a systematic review. *BMC Pediatr.* 10:50; 2010.
14. Leiter LA, Yale JF, Chiasson JL, Harris SB, Kleinstiver P, Sauriol L. Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management. *Canadian Journal of Diabetes.* 29:186-192; 2005.
15. Bron M, Marynchenko M, Yang H, Yu AP, Wu EQ. Hypoglycemia, treatment discontinuation, and costs in patients with type 2 diabetes mellitus on oral antidiabetic drugs. *Postgrad Med.* 124:124-32; 2012.
16. Pollack MF, Purayidathil FW, Bolge SC, Williams SA. Patient-reported tolerability issues with oral antidiabetic agents: Associations with adherence; treatment satisfaction and health-related quality of life. *Diabetes Res Clin Pract.* 87:204-10; 2010.
17. Marrett E, Stargardt T, Mavros P, Alexander CM. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes Obes Metab.* 11:1138-44; 2009.
18. Alvarez-Guisasola F, Yin DD, Nocea G, Qiu Y, Mavros P. Association of hypoglycemic symptoms with patients' rating of their health-related quality of life state: a cross sectional study. *Health Qual Life Outcomes.* 8:86-93; 2010.
19. Nicolucci A, Cucinotta D, Squatrito S, Lapolla A, Musacchio N, Leotta S, Vitali L, Bulotta A, Nicoziani P, Coronel G; QuoLITY Study Group. Clinical and socio-economic correlates of quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 19:45-53; 2009.
20. Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 21: 1477-1483; 2005.
21. Williams SA, Pollack MF, Dibonaventura M. Effects of hypoglycemia on health-related quality of life, treatment satisfaction and healthcare resource utilization in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 91:363-70; 2011.
22. UKPDS 37. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control. *Diabetes Care* 22: 1125-1136; 1999.
23. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med.* 365:2002-12; 2011.
24. Farmer AJ, Brockbank KJ, Keech ML, England EJ, Deakin CD. Incidence and costs of severe hypoglycaemia requiring attendance by the emergency medical services in South Central England. *Diabet Med.* 2012 [Epub ahead of print].
25. Hammer M, Lammert M, Mejías SM, Kern W, Frier BM. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ.* 12:281-90; 2009.
26. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health.* 14:665-71; 2011.
27. M. Boemi, R. Candido, G. Felace, C.B. Giorda, M.A. Pellegrini, A. Perrelli. *Le monografie degli Annali AMD 2011: gli anziani con diabete.* Editrice Kino, 2012.