

L'impatto clinico, sociale ed economico delle ipoglicemie: il contributo della ricerca italiana ad una visione globale del problema



A. Nicolucci
nicolucci@negrisud.it

Dipartimento di farmacologia clinica e epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH)

Parole chiave: Ipoglicemia, Qualità di vita, Costi
Key words: Hypoglycemia, Quality of life, Costs

Il Giornale di AMD, 2013;16; S2: 3-6

Riassunto

Le ipoglicemie sono responsabili di un grave impatto clinico, sociale ed economico. 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. I costi indiretti, legati alla perdita di produttività ed assenza dal posto di lavoro, risultano rilevanti anche in caso di ipoglicemie lievi/moderate.

Nonostante la diffusa consapevolezza delle conseguenze negative delle ipoglicemie, non esistono a tutt'oggi dati consolidati che permettano di quantificare il fenomeno nel nostro Paese e di valutarne i risvolti clinici, sociali ed economici. Per tale ragione sono state di recente avviate diverse indagini che per metteranno nei prossimi mesi di avere un quadro a 360 gradi dell'impatto delle ipoglicemie severe e non severe in tutte le fasce di età.

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 cerebro-

vascular 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. Indirect costs are related to lost productivity and absence from work, which are also relevant in cases of mild hypoglycemia.

Despite widespread awareness of the negative consequences of hypoglycemia, there is a paucity of consolidated data that allow to quantify the phenomenon in our country and to evaluate its clinical, social and economic implications. For this reason, several studies have been recently launched that will allow in the months to come a 360 degree picture of the impact of hypoglycemia in all age groups.

Le ipoglicemie rappresentano il più comune effetto collaterale di molte terapie per il diabete e sono responsabili di un grave impatto clinico, sociale ed economico. Dal punto di vista clinico, le ipoglicemie severe possono accrescere il rischio di morte improvvisa nelle persone con diabete di tipo 2 ma probabilmente anche in quelle con diabete di tipo 1⁽¹⁾. Inoltre, ipoglicemie ripetute possono essere responsabili nelle persone anziane di aumentato rischio di danno cardiovascolare, cerebrovascolare, di demenza e di incidenti e cadute⁽¹⁻⁴⁾. 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

La pubblicazione di questo articolo è stata realizzata con la collaborazione di Airon Communication e supportata da un contributo non condizionante di Novo Nordisk.

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.

Oltre agli effetti negativi suddetti, le ipoglicemie possono contribuire allo sviluppo delle complicanze croniche del diabete 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 della persona con diabete, le ipoglicemie rappresentano un evento traumatico, che genera ansia e paure di successivi episodi e può ridurre l'adesione alle terapie, rendendo ancora più difficile il mantenimento di un buon controllo metabolico. Le ipoglicemie hanno 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. 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. 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⁽⁵⁾. Tale preoccupazione è spesso responsabile 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⁽⁶⁾. Comportamenti compensatori errati sono molto frequenti fra gli adolescenti e i giovani adulti⁽⁷⁾, ma anche fra i genitori di bambini affetti da diabete⁽⁸⁾, rendendo particolarmente difficile il raggiungimento dei target terapeutici stabiliti nelle fasce di età più giovani.

Sul versante medico, le ipoglicemie rappresentano una delle più importanti barriere all'intensificazione terapeutica, con conseguente ostacolo al raggiungimento dei target terapeutici desiderati ed aumentato rischio di sviluppo/progressione delle complicanze a lungo termine.

Le ipoglicemie, non solo quelle più gravi, sono responsabili di ingenti costi diretti ed indiretti. I costi diretti sono principalmente legati all'accesso al pronto soccorso o al ricovero in ospedale. Negli Stati Uniti vengono registrate una media di 380,000 visite di emergenza per ipoglicemie all'anno⁽⁹⁾. Sempre negli USA, insuline e ipoglicemizanti orali sono fra le quattro classi di farmaci responsabili di due terzi di tutte le ospedalizzazioni per eventi avversi da farmaci negli ultrasessantacinquenni⁽¹⁰⁾. Da uno studio di confronto fra Germania, Spagna e Gran Bretagna, è emerso che i costi diretti attribuibili alle ipoglicemie oscillavano fra i 1300 e i 3200 Euro per episodio⁽¹¹⁾.

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⁽¹²⁾. 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 di automonitoraggio della glicemia di 5.6 test. Il numero di ore di lavoro perse ha determinato costi indiretti compresi fra 26 e 55 dollari per episodio, cui si aggiungono i costi out of pocket per il paziente. Tali 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).

Nonostante la diffusa consapevolezza delle conseguenze negative delle ipoglicemie, non esistono a tutt'oggi dati consolidati che permettano di quantificare il fenomeno nel nostro Paese e di valutarne i risvolti clinici, sociali ed economici. Per tale ragione sono state di recente avviate diverse indagini che per metteranno nei prossimi mesi di avere un quadro a 360 gradi dell'impatto delle ipoglicemie severe e non severe in tutte le fasce di età.

Lo studio HYSBERG

Lo studio HYSBERG (Hypoglycemia Social Burden in the Elderly and Related Geriatric problems) è un'inchiesta promossa da FederAnziani in collaborazione con l'Italian Barometer Diabetes Observatory e il Consorzio Mario Negri Sud. Lo studio si rivolge alle persone ultrasessantacinquenni e valuta l'incidenza e delle ipoglicemie minori e maggiori e il loro impatto dal punto di vista sociale e sulla qualità della vita. Con un campionamento proporzionale alla prevalenza di anziani nelle diverse regioni, sono stati coinvolti 1323 soggetti. Dati preliminari indicano che l'8.1% dei soggetti ha riferito di avere avuto nei 12 mesi precedenti uno o più episodi di ipoglicemia severa, che ha portato all'ospedalizzazione nel 64% dei casi. Solo il 32% dei partecipanti ha dichiarato di non aver presentato nessun sintomo di ipoglicemia nelle 4 settimane precedenti. Lo studio permetterà di valutare l'impatto dei sintomi di ipoglicemia sul livello di benessere psicologico, sul peso percepito del diabete e sulla paura delle ipoglicemie, utilizzando questionari ampiamente validati. Sarà quindi possibile tracciare un quadro dettagliato riguardo il peso sociale delle ipoglicemie fra gli anziani, soprattutto quelli che vivono da soli o che presentano una condizione di fragilità.

Lo studio HYPOS

Lo studio HYPOS (Hypoglycemia Prevalence Observational Study) è promosso dall'Associazione Medici Diabetologi in collaborazione con il Consorzio Mario Negri Sud e Novo Nordisk Italia. Si tratta di una vasta indagine rivolta a valutare l'incidenza di ipoglicemie negli adulti con diabete di tipo 1 e 2 che affiniscono presso i servizi di diabetologia, e di valutarne i fattori di rischio associati e l'impatto sulla qualità di vita e sui costi diretti e indiretti. In particolare, verranno valutate le incidenze di ipoglicemie maggiori e di ipoglicemie sintomatiche, il numero di accessi al pronto soccorso, i ricoveri in ospedale e le assenze lavorative legate alle ipoglicemie della persona con diabete o di chi se ne prende cura. L'impatto sulla qualità di vita sarà valutato utilizzando strumenti ampiamente validati di benessere psicologico, peso percepito della malattia e paura delle ipoglicemie. Per ogni soggetto saranno inoltre raccolte informazioni socio demografiche e cliniche riguardo la malattia e le complicanze. Lo studio ha appena concluso la fase di arruolamento, per un totale di 2025 persone con DM1 e DM2, queste ultime stratificate in base al tipo di terapia.

Lo studio SHIP-D

Lo studio SHIP-D (Severe Hypoglycemia and ketoacidosis In Pediatric population with type 1 Diabetes) è condotto dal Consorzio Mario Negri Sud in collaborazione con la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP). Scopo di questa indagine è valutare l'incidenza di episodi maggiori di ipoglicemia e di cheto acidosi e di studiarne i correlati, analizzando non solo le caratteristiche dei bambini e adolescenti con diabete di tipo 1, ma anche le caratteristiche socio demografiche dei loro familiari. Lo studio, condotto in 29 centri di diabetologia pediatrica, ha da poco concluso il reclutamento di 2025 soggetti di età compresa fra 0 e 18 anni.

Lo studio DAWN-2

Lo studio DAWN-2 (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs - 2) rappresenta una ampia iniziativa internazionale che coinvolge 17 Paesi fra i quali l'Italia⁽¹³⁾. In Italia lo studio è stato condotto sotto l'egida dell'Associazione Parlamentare per la promozione del diritto alla prevenzione e in collaborazione con la Commissione nazionale per i diritti delle persone con diabete, da Diabete Italia, Italian Barometer Diabetes Observatory e Consorzio Mario Negri Sud. L'indagine ha come obiettivo principale valutare i fattori che promuovono una gestione attiva ed efficace del diabete fra i pazienti, le loro famiglie e gli operatori sanitari e di migliorare la comprensione e la consapevolezza dei bisogni inevasi delle persone con

diabete e di chi si prende cura di loro, ai fini di identificare le opportunità per migliorare il self-management e l'adesione alle terapie. L'indagine contiene diversi dati di approfondimento riguardo le ipoglicemie, che vanno dalla loro incidenza, alle paure ad esse collegate, al loro impatto sul benessere psicologico, sul peso percepito della malattia e sulla soddisfazione per i trattamenti. Queste problematiche verranno inoltre valutate non solo dal punto di vista della persona con diabete, ma anche dalla prospettiva dei "caregivers". Grazie al confronto fra Paesi che rappresentano realtà culturali ed assistenziali estremamente diversificate sarà possibile quantificare l'impatto delle ipoglicemie in relazione al contesto ed identificare le "best practice" cui trarre ispirazione per migliorare l'approccio a questo importante problema.

Le ospedalizzazioni per ipoglicemia e il loro costo: indagine nella regione Puglia

Lo studio, nato da una collaborazione fra la Regione Puglia e il Consorzio Mario Negri Sud, si propone di valutare l'incidenza di ricoveri in ospedale per ipoglicemie e di quantificarne i costi, utilizzando i database amministrativi della regione Puglia (4 milioni di residenti), nel periodo 2003-2010. Grazie al linkage fra i diversi database è stata identificata una coorte di 385,527 soggetti con diabete farmacologicamente trattato; di questi 9,021 soggetti (2.34%) avevano avuto una ospedalizzazione per ipoglicemia nel corso del periodo 2003-2010. Lo studio permetterà di valutare i trend temporali nei ricoveri per ipoglicemia nelle diverse fasce di età e per i diversi trattamenti, consentendo inoltre una quantificazione economica dei costi legati alle ospedalizzazioni.

Conclusioni

La crescente consapevolezza dell'importanza delle ipoglicemie ha portato negli ultimi anni ad approfondire la conoscenza del fenomeno e a quantificarne le implicazioni. Le iniziative in corso testimoniano la vivacità di un mondo scientifico che, a fronte di un bisogno conoscitivo, ha attivato una serie di indagini complementari, atte a valutare il fenomeno ipoglicemie in tutte le fasce di età e in relazione al loro impatto su indicatori di tipo clinico, sociale ed economico. La disponibilità a breve di una grande mole di informazioni permetterà di comprendere meglio quali siano i reali bisogni delle persone con diabete in relazione al problema ipoglicemie e di quantificare i benefici derivanti da una sostanziale riduzione di questa frequente ed importante complicanza acuta.

Conflitto di interessi: Partecipazione a advisory board di Novo Nordisk, Novartis, MSD.

Grant di ricerca da Novo Nordisk, Sanofi Aventis, MSD, Artsana, Lifescan.

BIBLIOGRAFIA

1. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*;34 Suppl 2:S132-7, 2011.
2. 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.
3. Halimi S. Acute consequences of hypoglycaemia in diabetic patients. *Diabetes Metab*; 36(Suppl. 3):S75-S83, 2010.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Peyrot M, Burns KK, Davies M, Forbes A, Hermanns N, Holt R, Kalra S, Nicolucci A, Pouwer F, Wens J, Willaing I, Skovlund SE. Diabetes Attitudes Wishes and Needs 2 (DAWN2): A multinational, multi-stakeholder study of psychosocial issues in diabetes and person-centred diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 (Epub ahead of print).