

Aspetti clinici delle ipoglicemie nel diabete tipo 1 e di tipo 2



C.B. Giorda
giordaca@tin.it

Direttore SC Malattie Metaboliche e Diabetologia - ASL Torino 5

Parole chiave: Ipoglicemia, Terapia del diabete, Effetti avversi
Key words: Hypoglycaemia, Diabetes therapy, Untoward effects

Il Giornale di AMD, 2013;16; S2: 7-15

Riassunto

Lo stretto controllo glicemico, ottenuto con il trattamento ipoglicemizante, riduce il rischio di complicanze micro-e macro-vascolari a lungo termine del diabete. L'impatto positivo di un buon controllo glicemico può tuttavia essere vanificato dal tributo negativo di un'aumentata incidenza di ipoglicemie, condizione che può essere considerata come la più forte limitazione nel trattamento del diabete. Si ritiene che l'ipoglicemia, effetto collaterale comune del trattamento con insulina così come con glinidi e sulfoniluree, negli ultimi decenni sia stata misconosciuta e che spesso comporti un feedback negativo nel controllo metabolico del diabete. Nel diabete di tipo 1 l'incidenza annuale di episodi varia tra 1.0-1.7 per paziente per anno. In pazienti di tipo 2, insulino-trattati, la frequenza complessiva è più bassa, ma aumenta in proporzione alla durata della terapia insulinica. Una ridotta percezione dell'ipoglicemia aumenta il rischio di seri incidenti e di episodi di perdita di coscienza del paziente. Episodi gravi possono essere associati a coma, convulsioni, emiparesi, ictus, lesioni e incidenti, compresi quelli automobilistici. L'attivazione simpatica e surrenale induce effetti emodinamici e modifiche elettrofisiologiche che possono provocare ischemia miocardica e aritmie cardiache pericolose. L'abbassamento rapido dell'HbA1c associato ad una maggiore frequenza di ipoglicemie può essere deleterio nelle persone con diabete di tipo 2 che hanno una malattia macro-vascolare a causa di effetti cardiaci controproducenti. Studi osservazionali evidenziano come ipoglicemie ricorrenti possano avere importanti effetti a lungo termine sulla funzione cognitiva negli anziani. Questo articolo, che si concentra sugli aspetti clinici dell'ipoglicemia, definizione, diagnosi, fattori di rischio e trattamenti, vuole essere uno spunto di aggiornamento per un maggiore coinvolgimento dei medici in questo problema prioritario del trattamento del diabete.

Summary

Tight glycemic control achieved with intensive glucose lowering treatment reduces the risk of long-term micro- and macro-vascular complications of diabetes. The positive impact of good glycemic control is, however, counterbalanced by the negative impact of an increased incidence of hypoglycaemia which can be regarded as the strongest limitation in diabetes

treatment. Hypoglycaemia is a common side effect of insulin (and sulfonylurea) therapy for diabetes and interferes with the maintenance of strict glycemic control. It is felt that in that past decades hypoglycaemia has been greatly overlooked and sometimes it prompts negative feedback in diabetes metabolic control. In type 1 diabetes the annual incidence ranges from 1.0 to 1.7 episodes per patient per year. In insulin-treated type 2 diabetes, the overall frequency is lower, but it increases with duration of insulin therapy. Impaired awareness of hypoglycaemia increases the risk of severe accidents and consciousness blackouts for the patient. Severe episodes may be associated with serious morbidity, causing coma, seizures, hemiparesis, stroke, injuries and accidents, including those involving driving. Sympathoadrenal activation induces hemodynamic effects and electrophysiological changes, which may provoke myocardial ischemia and dangerous cardiac arrhythmias. Rapid lowering of HbA1c with a greater frequency of hypoglycaemia may be dangerous in people with type 2 diabetes who have macrovascular disease because of adverse cardiac effects. Observational studies point out that recurrent hypoglycaemia have major long-term effects on cognitive function in elderly people. This article focuses on the clinical aspects of hypoglycaemia, definition, diagnosis, risk factor and treatments as an effort to prompt higher involvement of the physicians in this first-line limitation of diabetes treatment.

Definizione e fisiopatologia

L'ipoglicemia è un evento patologico che si verifica in tre situazioni: quando si riduce la produzione di glucosio, quando ne aumenta la utilizzazione, o quando le due condizioni si associano.

Negli Standard di Cura AMD-SID⁽¹⁾ si definisce ipoglicemia la condizione in cui la concentrazione ematica di glucosio è inferiore a 70 mg/dl (valore al di sotto del quale fisiologicamente si attiva la stimolazione degli ormoni contro-regolatori). In realtà questa definizione si adatta bene alle ipoglicemie iatrogene, soprattutto nel diabete, mentre per la diagnostica di quelle spontanee, in ambito endocrinologico, si suggerisce di considerare la soglia di 50 nel maschio e 40 nella femmina.

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

Esiste una fisiologia della risposta all'ipoglicemia nell'uomo che è caratterizzata da tempi diversi a cui si attivano meccanismi di compensazione. La soglia di risposta agli ormoni contro-regolatori è intorno a 65/70 mg/dl ma i sintomi (autonomici e neuroglicopenici) compaiono intorno ai 50-55 mg/dl, mentre la compromissione delle funzioni cognitive si ha per glicemie inferiori a 50 mg/dl⁽²⁾. La donna ha una tolleranza maggiore dell'uomo, probabilmente perché possiede una soglia di avvio della secrezione dell'adrenalina minore e, di conseguenza, alcuni sintomi compaiono a un livello di glicemia più bassa⁽²⁾.

Una nozione di estremo interesse, per la ricaduta clinica che possiede, è che il cut-off ipoglicemico è influenzato dalla glicemia media antecedente⁽³⁾, ovvero la percezione e la reazione dell'organismo a un valore soglia può variare da soggetto a soggetto e nel tempo anche nello stesso soggetto. Il ripetersi di episodi anche lievi di ipoglicemia (ad es. una volta al dì) induce nel cervello un adattamento della soglia che si assesta su valori più bassi, così come lunghi periodi di iperglicemia possono indurre la percezione di sintomi ipoglicemici per valori elevati. Nella realtà clinica questo dato è di frequente rilievo: è noto infatti come vi siano pazienti che tollerano senza problemi valori di glicemia abnormemente bassi (40-50 mg/dl) e soggetti, invece, che avvertono malessere per brusche discese della glicemia anche quando il valore è superiore a 100 mg/dl.

La normale sequenza ormonale di risposta all'ipogli-



Figura 1. Sequenze delle soglie di comparsa di eventi fisiopatologici in risposta all'abbassamento della glicemia.

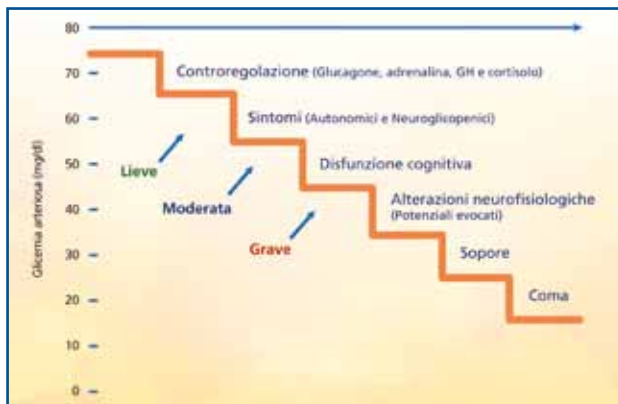


Figura 2. Sequenza standard di eventi e sintomi in relazione alla discesa della glicemia.

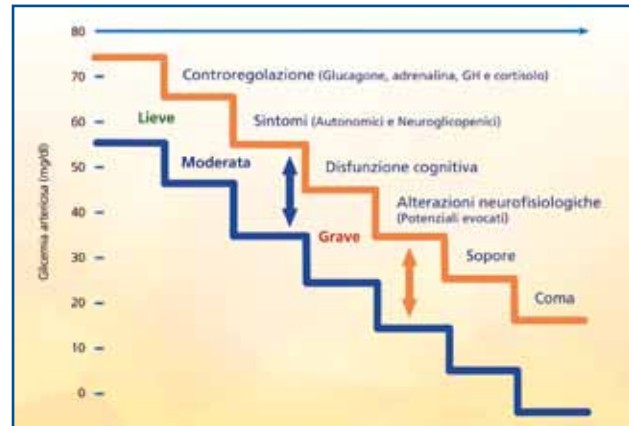


Figura 3. Livelli diversi di soglia di risposta all'ipoglicemia in relazione alla glicemia media antecedente l'evento.

cemia indotta da insulina (Figure 1, 2, 3) è sintetizzabile in quattro passaggi:

- Soppressione del rilascio di insulina (ad una soglia di glucosio di ~ 80 mg/dl)
- Attivazione degli ormoni a rapida azione controregolatoria: glucagone e adrenalina (ad una soglia di glucosio di ~ 65-70 mg/dl) – effetto rilevante
- Rilascio degli ormoni ad azione più lenta: GH e cortisolo (in corso di ipoglicemia protratta) – effetto di minore portata;
- Sintomi neurogeni, neuroglicopenici e deficit cognitivo (soglia per i sintomi ~ 50-55 mg/dl).

L'insorgenza di ipoglicemia può a volte essere dovuta a carenza di substrati che i meccanismi di difesa, come la glicogenolisi e la neoglicogenesi epatica, utilizzano in condizioni di necessità⁽²⁾. Un esempio paradigmatico in questo senso è la cirrosi epatica dove la carenza di glicogeno è la ragione principale del rischio ipoglicemico. Altre volte è dovuta a un difetto della secrezione o di azione di ormoni che inducono insulinoresistenza come quelli controregolatori. Nel diabetico tipo 1 e nel tipo 2 avanzato parallelamente al deficit insulinico è stata documentata una riduzione della sintesi di glucagone e di catecolamine all'ipoglicemia.

Il fenomeno per cui la ripetizione sistematica di episodi anche lievissimi di ipoglicemia (ad esempio una volta al dì) induce nel cervello un adattamento della soglia che si assesta su valori più bassi, è la causa di una ridotta risposta nervosa simpatica e della perdita dei sintomi di allarme che da origine alla hypoglycemia unawareness ovvero una condizione di costante ipoglicemia inavvertita che rappresenta un serio pericolo per il paziente⁽⁴⁾.

Una considerazione importante è che spesso i soggetti con diabete, più che per il valore assoluto della glicemia, avvertono sintomi per la "discesa" rapida della concentrazione del glucosio, fenomeno che spesso diviene un freno alla terapia perché il paziente tende a convincersi di stare meglio con glicemie più elevate. In questi casi alcuni autori parlano di "Ipoglicemia Relativa" per eventi in cui la persona con diabete riporta sintomi

tipici per ipoglicemia ma la misurazione della glicemia è superiore a 70 mg/dl.

In ambito assistenziale si utilizza anche una classificazione basata su criteri di tipo clinico che permette anche di prendere in esame aspetti di tipo assistenziale^(5,6). Si definisce "Ipoglicemia severa" ogni evento ipoglicemico che richieda l'assistenza di terzi; in questi casi la misurazione della glicemia può non essere disponibile ma la risoluzione delle manifestazioni neurologiche con la correzione dei valori di glicemia, può essere considerato criterio sufficiente. Viene definita ipoglicemia sintomatica documentata ogni evento in cui sintomi di ipoglicemia sono accompagnati dal riscontro di glicemie minori di 70 mg/dl. Soprattutto in ambito di epidemiologia e di studio si considerano anche la "probabile Ipoglicemia Sintomatica" definendo tale ogni episodio in cui sintomi di ipoglicemia non sono accompagnati da rilevazione della glicemia e l'"Ipoglicemia Asintomatica" un episodio anche non accompagnato da sintomi di ipoglicemia ma con riscontro di glicemie minori di 70 mg/dl.

Diagnosi

Per fare diagnosi certa di ipoglicemia vale tutt'oggi la famosa "Triade di Whipple":

1. Sintomi di ipoglicemia;
2. Riscontro di valori ipoglicemici;
3. Risoluzione di questi sintomi quando la glicemia si normalizza.

La sola risoluzione dei sintomi con ingestione di zucchero, soprattutto in casi dubbi in cui le cause potrebbe essere diverse, non è un dato sufficiente a chiarire la genesi di un malessere apparentemente ipoglicemico, in quanto è noto l'effetto migliorativo che questa assunzione ha in condizioni come ansia, lieve ipossia o ipotensione.

Nella tabella 1 sono riportati i sintomi più frequentemente associati a ipoglicemia. Appare chiaro come nessuno sia di per se patognomonico dell'ipoglicemia; il sintomo diviene dirimente quando è inserito in una situazione clinica di chiaro rischio ipoglicemico o convalidato da altri elementi della triade di Whipple.

Tabella 1. Sintomi associati a ipoglicemia.

SINTOMI	
Autonomici <ul style="list-style-type: none"> ○ Ansia ○ Tachicardia ○ Tremore ○ Fame ○ Senso di freddo ○ Sudorazione 	Neuroglicopenici <ul style="list-style-type: none"> ○ Disturbi dell'attenzione ○ Tempi di reazione ○ Coordinazione ○ Parestesie ○ Vertigini ○ Allucinazioni e deliri ○ Convulsioni ○ Coma ○ Morte

La dimensione del fenomeno ipoglicemia iatrogena nel diabete è a tutt'oggi un settore ancora in divenire in cui mancano dati certi e attendibili. Vi è il forte sospetto che per anni l'impatto sia stato sottovalutato e sono in corso nel mondo studi mirati per chiarirne la reale incidenza, inclusi l'Italia dove AMD, con lo studio HYPOS-1 (vedi Appendice), contribuirà a dare una risposta nel diabete di tipo 2. Stime approssimative della frequenza di ipoglicemia severa recentemente pubblicate danno un'incidenza di 1.15 episodi/paziente/anno nel tipo 1 e di 0.35 episodi/paziente/anno nel tipo 2. Nel tipo 2 la frequenza correla con durata di malattia e durata del trattamento insulinico^(7,8).

Un cenno meritano le ipoglicemie spontanee nei soggetti non diabetici che spesso sono oggetto di diagnosi in ambito prettamente endocrinologico. Il riportarle in una trattazione come questa, su diabete di tipo 1 e 2, ha il valore di ricordare che non è raro che tali condizioni coesistano anche in soggetti diabetici e che pertanto possano avere un ruolo nel favorire episodi di ipoglicemie in diabetici trattati. Le principali cause, suddivise per prevalenza di ipoglicemia postprandiale o prevalenza di ipoglicemia a digiuno, sono riportate nelle tabelle 2 e 3⁽⁹⁾.

Tabella 2. Ipoglicemie a digiuno da ipoproduzione di glucosio.

IPOGLICEMIE A DIGIUNO DA IPOPRODUZIONE DI GLUCOSIO		
Deficit ormonali <ul style="list-style-type: none"> ○ Ipopituitarismo ○ Insufficienza surrenalica ○ Deficit catecolamine ○ Deficit glucagone 	Deficit enzimatici <ul style="list-style-type: none"> ○ Difetti enzimi ○ Gluconeogenesi ○ Glicogenolisi 	Mancanza substrati <ul style="list-style-type: none"> ○ Grave malnutrizione ○ Ipotermia+alcol ○ Epatopatie ○ Uremia ○ Farmaci: Propranololo, Salicilati

Tabella 3. Ipoglicemie a digiuno da iperconsumo di glucosio.

IPOGLICEMIE A DIGIUNO DA IPERCONSUMO DI GLUCOSIO	
Elevati valori di insulina <ul style="list-style-type: none"> ○ Insulinoma ○ Malattie autoimmuni: AbIRI ○ Ab recettore IRI ○ Farmaci: insulina, segretagoghi, Chinino, pentamidina 	Normali valori di insulina <ul style="list-style-type: none"> ○ Tumori extrapancreatici ○ Deficit carnitina ○ Deficit enzimi per ossidazione grassi

Terapie favorevoli e fattori di rischio

Le ipoglicemie nel diabete sono un capitolo a sè stante per la prevalenza e la complessità del fenomeno nonché per il loro impatto clinico e sociale. Tutti i farmaci ipoglicemizzanti sono in qualche modo stati messi in rapporto con episodi ipoglicemici, ma è unanimemente riconosciuto che l'insulina e i secretagoghi o attivatori del recettore SUR (sulfoniluree e glinidi), sono di gran lunga i principali imputati della frequenza di eventi ipoglicemici.

Recentemente è stata pubblicata da Kelly⁽¹⁰⁾ una metanalisi di studi di intervento compiuti sul diabete in era pre-incretinica (Figura 4) dove è risultato che l'NNT (Number Needed to Treat) per evitare un evento cardiovascolare varia tra 60 e 110 mentre l'NNH (Number Needed to Harm) per avere un'ipoglicemia è di circa 25. Il messaggio è chiaro: con le terapie basate prevalentemente su secretagoghi e insulina è maggiore il rischio di provocare un'ipoglicemia rispetto alla probabilità di evitare un evento coronarico. Ma questo limite è destinato a attenuarsi progressivamente con la diffusione di terapie basate su incretine (DPP IV inibitori e agonisti del recettore per il GLP 1) i quali, in virtù del meccanismo che permette di funzionare in modo glucosio-dipendente, aumentando la secrezione di insulina delle beta-cellule e riducendo il glucagone dalle alfa-cellule, solo quando i livelli di glucosio sono elevati. Questa proprietà assume le caratteristiche di un sistema di sicurezza insito nel meccanismo fisiopatologico (*'built-in safety mechanism'*) che riduce il rischio di episodi ipoglicemici derivanti dal trattamento con questi farmaci.

Anche tra le insuline l'innovazione farmacologica viene incontro alla necessità del clinico di ridurre al massimo le ipoglicemie. Passi avanti notevoli sono già stati fatti nel passaggio dalle insuline umane agli analoghi, più stabili e fisiologici e associati a minor tasso di ipoglicemie. I dati del programma di sviluppo clinico dell'insulina De-

gludec⁽¹¹⁾ evidenziano bene le potenzialità di questa insulina nel ridurre gli eventi ipoglicemici, in particolare ipoglicemie notturne, a fronte del mantenimento di uno stretto controllo glicemico. Tutto questo può tradursi in una nuova terapia con meno effetti avversi e quindi con ricadute sull'aderenza al trattamento insulinico e conseguente controllo glicemico più stretto.

Fattori tipici del paziente e della sua capacità di gestione della malattia possono avere un ruolo nel favorire l'insorgenza di ipoglicemie. Tra questi ricordiamo l'inadeguato introito di carboidrati, il salto del pasto, l'esercizio fisico non previsto, le restrizioni caloriche in "diete", l'assunzione di alcol (senza assunzione di carboidrati), il malassorbimento (a volte per concomitante morbo celiaco) e la gastroparesi in presenza di neuropatia autonoma.

Le variazioni della sensibilità o della biodisponibilità insulinica come insufficienza renale (accumulo e ridotta neoglucogenesi), l'attività fisica o le fasi di remissione post-iniziale nel diabete tipo 1, il primo trimestre di gravidanza o il post partum, hanno anche un peso determinante a parità di terapia, sia con ipoglicemizzanti orali sia con insulina, nel favorire il fenomeno delle ipoglicemie. In particolare l'insufficienza renale, che con l'invecchiamento della popolazione diventa una comorbilità sempre più frequente, sta diventando una condizione di rischio da considerarsi con la massima attenzione. Negli ANNALI AMD 2011⁽¹²⁾, in particolare in un focus su funzione renale si rileva che uno su cinque dei pazienti visti quotidianamente dai servizi di diabetologia ha un filtrato glomerulare inferiore a 30 ml/min e che circa il 25 % dei soggetti anziani con filtrato inferiore a 30 ml/min è trattato con farmaci ad alto rischio di ipoglicemia come i secretagoghi.

Per quanto riguarda l'insulina è noto che le variazioni della sua farmacocinetica come il cambiamento del tipo e/o formulazione dell'insulina, il cambiamento del sito di iniezione, le lipodistrofie in sede di iniezione o la temperatura cutanea (bagno caldo, sauna) influiscono sulla risposta alla terapia.

Altre condizioni che non di rado si associano a un diabete di tipo 2 pre-esistente, quali il deficit insulinico secondario a pancreasectomia o pancreatite cronica, aggravano ulteriormente il quadro per il sovrapporsi di un deficit di controregolazione, soprattutto di glucagone. Infine è descritto anche un ruolo che la tiroide (ipotiroidismo) può avere nel peggiorare l'ipoglicemia.

Conseguenze dell'ipoglicemia

L'ipoglicemia ha conseguenze organiche sull'endotelio, sul sistema cardiovascolare e sul sistema nervoso centrale⁽⁴⁾, ma ha anche ricadute cliniche e assistenziali, in quanto innesca comportamenti a feedback negativo nella gestione della malattia.

È ormai certo che l'episodio ipoglicemico acuto è un fattore che aumenta la mortalità soprattutto in sog-

FATTORI CHE LIMITANO IL TRATTAMENTO POSSIBILE RUOLO DELL'IPOGLICEMIA: METANALISI DI KELLY			
Event	RR (95% IC)	DR* (95% IC)	NNT/ NNH
Malattia CV	0.90 (0.83 - 0.98)	-15 (-24 - -5)	66.6
CHD	0.89 (0.81 - 0.96)	-20 (-38 - -1)	50
IMA non fatale	0.80 (0.65 - 0.98)	-9 (-13 - -5)	111.1
Morte CardioVascolare	0.97 (0.76 - 1.24)	-3 (-14 - 7)	
Morte CardioVascolare	0.98 (0.84 - 1.15)	-4 (-17 - 10)	
Ipoipoglicemia severa	2.03 (1.46 - 2.81)	39 (7 - 71)	25.6

* Differenze del Rischio Assoluto/1000 pazienti a 5 anni
Kelly T.N. et al. Ann Intern Med 2009; 151: 394-402

Figura 4. NNT e NNH per eventi cardiovascolari e per ipoglicemia in recenti clinical trials di trattamento dell'iperglicemia. NNT= number needed to treat; NNH = number needed to harm (evento).

getti con danno cardiovascolare pre-esistente o fragili per altre co-morbilità. L'azione infiammatoria dell'ipoglicemia stessa induce rilascio di proteina C-reattiva (CRP), interleuchina 6 (IL-6) e di vascular endothelial growth factor (VEGF)⁽⁴⁾. L'ipoglicemia di per sé promuove iper-aggregazione piastrinica e attivazione dei neutrofili, mentre la risposta adrenalinica favorisce aritmie e aumenta il post carico cardiaco⁽¹³⁾. Lo stress endoteliale del momento compromette i meccanismi di vasodilatazione e quindi la capacità di reagire ad insulti ischemici⁽¹⁴⁾. Questi fattori, e queste situazioni, sono ampiamente sufficienti a giustificare l'aumentata mortalità improvvisa in soggetti che convivono con aritmie, ischemia, infarto miocardico, scompenso cardiaco. Il ruolo reale delle ipoglicemie nella mortalità cardiovascolare è ancora da definire in dettaglio, ma mensilmente compaiono lavori epidemiologici e di fisiopatologia che ne definiscono il legame. Negli studi di prevenzione cardiovascolare ACCORD e VADT si è trovata una relazione chiara tra ipoglicemia e eventi ma non altrettanto chiaro è risultato il legame tra trattamento intensivo e mortalità⁽¹⁵⁾. Una metanalisi di Mannucci del 2009⁽¹⁶⁾, sui dati dei grandi trials di intervento, ha comunque concluso che l'ipoglicemia emerge come un determinante negativo di mortalità nei pazienti trattati intensivamente.

Le complicanze neurologiche possono essere divise in acute, tra cui coma, convulsioni, emiplegia, TIA, lesioni focali e complicanze croniche, per insulto continuativo, di cui il deficit cognitivo è il principale risultato. Nell'anziano in particolare l'associazione dell'ipoglicemia con sviluppo di demenza è comprovata da numerose osservazioni epidemiologiche^(17,18). È corretto tuttavia segnalare come il deficit cognitivo stesso, preesistente, attraverso difetti mnemonici e comportamenti imprevedibili, può diventare esso stesso causa di maggior frequenza di ipoglicemie.

Anche se è dibattuto quanto il diabete incida sul totale degli incidenti stradali, esiste unanimità in letteratura nel considerare il trattamento insulinico multi-iniettivo, o con secretagoghi a lunga emivita, un fattore di rischio per incidenti automobilistici soprattutto in soggetti non correttamente educati all'autogestione.

Fratture e traumi, soprattutto nella popolazione anziana, sono più frequenti negli soggetti con diabete instabile, ragione per cui vi è il forte sospetto epidemiologico che alla base vi siano cadute da deficit dell'equilibrio per eventi ipoglicemici misconosciuti. In questa ottica si segnala che negli USA l'ipoglicemia è la seconda causa di accesso al pronto soccorso, dopo l'emorragia da anticoagulanti, per reazione avversa da farmaci⁽¹⁹⁾.

L'ipoglicemia ha infine un impatto psicologico molto forte sul paziente e sul terapeuta. Ansia, depressione, irritabilità, imbarazzo, difficoltà relazionali sociali e lavorative sono le condizioni che più frequentemente si generano nel soggetto con diabete nel proseguo di una condizione di episodi ipoglicemici.



Figura 5. Impatto negativo sul compenso del circolo vizioso innescato dall'ipoglicemia.

Anche il medico e il team diabetologico sono spesso coinvolti emotivamente, non di rado assumendo un atteggiamento conservativo precauzionale nel trattamento il quale si traduce in una limitazione al raggiungimento del compenso metabolico. Nella figura 5 è riassunto il circolo vizioso dell'ipoglicemia che, proprio per tali motivi, diviene la maggior limitazione esistente alla cura del diabete.

Terapia e prevenzione dell'ipoglicemia

Il trattamento acuto dell'ipoglicemia è di fondamentale importanza e deve essere oggetto di una attenta educazione del paziente e dei familiari o dei caregivers. Se si tratta di un episodio lieve moderato, l'introito di zuccheri come riportato nella tabella 4 rimane il cardine dell'intervento, seguito da una attenta disamina di quali sono le possibili cause dell'episodio in modo da impo-

Tabella 4. Trattamento dell'ipoglicemia lieve moderata.

TRATTAMENTO DELL'IPOGLICEMIA LIEVE MODERATA	
○	Solo se possibile, confermare l'ipoglicemia
○	Assumere immediatamente 15 g di zuccheri ad assorbimento rapido
○	Rimisurare la glicemia dopo 15 min: <ul style="list-style-type: none"> - se è ≤ 70 mg/dl, ripetere step 2 e 3 - se è > 70 mg/dl continuare con step 4
○	Considerare se: <ul style="list-style-type: none"> - ipoglicemizzante a lunga emivita o insulina attiva - l'ipoglicemia si è verificata durante o dopo esercizio fisico - manca molto tempo al pasto successivo - assumere altri carboidrati a rapido/lento assorbimento
○	Ricerca la causa dell'ipoglicemia

stare una strategia preventiva che impedisca il ripetersi dell'episodio nelle ore o nei giorni successivi.

Se l'ipoglicemia è grave, ovvero il paziente non è in grado di gestirla, vi è una sequenza di operazioni da attuarsi in ambiente familiare (Tabella 5) che è alla portata di parenti o badanti correttamente informati ed educati. In un contesto con sanitari che siano in grado di gestire terapia endovenosa (Tabella 6) è possibile seguire un iter più rapido e mirato. Anche in questi casi, a risoluzione dell'episodio, è fondamentale una attenta disamina di quali sono le cause dell'episodio in modo da correggere comportamenti che possono essere alla base del rischio.

Esiste anche la possibilità frequente di ospedalizzazione. Nella tabella 7 riportiamo le indicazioni

dell'American Diabetes Association in tale senso: si noti come tra i fattori di gravità sia riportata l'assunzione di sulfaniluree a lunga emivita.

La miglior strategia di prevenzione rimane la verifica ad ogni visita da parte del team diabetologico di segnali che possono orientare verso un elevato rischio ipoglicemico. È fondamentale domandare al paziente se ha avuto episodi e a quali valori, se ha perso lucidità, quando e come è avvenuto l'evento, in che relazione temporale con terapia, pasti spuntini, cosa è stato fatto, spesso estendendo il colloquio anche ai familiari e altri responsabili dell'assistenza.

Tabella 5. Trattamento dell'ipoglicemia grave in ambienti dove non sia possibile l'assistenza di personale sanitario.

TRATTAMENTO DELL'IPOGLICEMIA GRAVE
○ Intervento da parte di familiari
○ Glucagone 1 mg I.M. o S.C.
○ Al risveglio zucchero per os
○ Monitoraggio della glicemia capillare successivo
○ Questa modalità di intervento prevede l'istruzione delle persone potenzialmente coinvolte nell'intervento di soccorso

Tabella 6. Trattamento dell'ipoglicemia grave con personale medico o infermieristico.

TRATTAMENTO DELL'IPOGLICEMIA GRAVE CON PERSONALE MEDICO O INFERMIERISTICO
○ Bolo E.V. di soluzione glucosata 33% (50 ml = 15 gr) o glucosata 10% (150 ml) ripetibile
○ Monitoraggio glicemico capillare (dopo 15 min e successivamente dopo 30-50 min)
○ In caso di ipoglicemia da insulina o sulfoniluree ad azione protratta prevedere la possibilità di ripresa dell'ipoglicemia

Tabella 7. Indicazioni all'ospedalizzazione in un ipoglicemia (Position Statement ADA).

INDICAZIONI ALL'OSPEDALIZZAZIONE IN UN IPOGLICEMIA (POSITION STATEMENT ADA)
Ipoipoglicemia con neuroipoglicemia
○ Glicemia <50 mg/dl senza pronta ripresa del sensorio dopo trattamento
○ Coma, convulsioni o alterazioni comportamentali (disorientamento, atassia, incoordinazione motoria, disfasia) da documentata o sospetta ipoglicemia
○ Ipoipoglicemia causata da sulfonilurea
○ Ipoipoglicemia superata ma indisponibilità di un adulto, responsabile per il paziente, per le successive 12 ore

Conclusioni

L'ipoglicemia emerge come problema prioritario della gestione del diabete che oltre a ricadute cliniche ha anche riflessi sui comportamenti sia del paziente sia dell'operatore sanitario. Gli studi di intervento più recenti, così come una mole notevole di osservazioni epidemiologiche degli ultimi tempi, ci portano ad affermare che sta emergendo progressivamente una realtà probabilmente misconosciuta o sottovalutata. Il fenomeno ha anche un impatto importante in termini di costi perché la gestione delle complicanze da ipoglicemia, sia dirette che indirette, inclusive dell'ospedalizzazione o dell'impegno di sorveglianza dei familiari o caregivers, è elevato. La comunità scientifica è impegnata in vari aspetti della ricerca in modo da produrre dati che permettano il miglior approccio assistenziale possibile, e in tutto questo anche AMD, con lo studio HYPOS-1, riportato in appendice, potrà dare un importante contributo. Parallelamente, su un altro fronte, l'industria è attiva nella ricerca di soluzioni farmacologiche che riducano al minimo il rischio di ipoglicemia.

APPENDICE

LO STUDIO HYPOS-1: Incidenza e fattori correlati agli episodi di ipoglicemia e fattori correlati agli episodi di ipoglicemia nelle persone con diabete di tipo 1 e 2, costi associati e impatto sulla qualità della vita

Riportiamo gli elementi essenziali dello studio promosso da AMD, il cui arruolamento si è appena concluso, e che potrà dare informazioni di portata internazionale sul problema delle ipoglicemie nel diabete.

Razionale

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⁽³⁾. È stato inoltre 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⁽⁴⁾. 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⁽⁵⁾. 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 T1DM e oltre l'80% di quelli con T2DM dichiaravano di avere più paura⁽⁶⁾. L'atteggiamento più frequente dopo un episodio di ipoglicemia era rappresentato da una riduzione di propria iniziativa della dose di insulina.

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. Le ipoglicemie rappresentano una importante causa di costi diretti ed indiretti. 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⁽⁹⁾. Da un database amministrativo è stato stimato che, nella sola Inghilterra, il trattamento delle ipoglicemie ammonta in un anno a 13 milioni di sterline⁽¹⁰⁾. 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⁽¹¹⁾. Una importante componente dei costi associati alle ipoglicemie è inoltre di difficile quantificazione: la presenza di ipoglicemie rappresenta infatti un importante fattore di rischio indipendente di eventi cardiovascolari maggiori e, fra gli anziani, di deficit cognitivi e di demenza⁽¹²⁾.

Nonostante l'ampio consenso riguardo la rilevanza clinica, sociale ed economica delle ipoglicemie, nel nostro Paese esistono tuttora pochissimi dati che permettano una chiara quantificazione del problema. Si propone pertanto uno studio su larga scala che consenta di valutare la frequenza e i fattori correlati agli episodi sintomatici ed episodi maggiori nelle persone con diabete di tipo 1 e 2, e di quantificare i costi associati, sia diretti che indiretti e l'impatto sulla qualità della vita.

Obiettivi

Lo studio si propone di valutare la frequenza e i fattori di rischio associati agli episodi di ipoglicemia sin-

tomatica ed ipoglicemia maggiore nelle persone con diabete di tipo 1 e 2, e di valutarne l'impatto sui costi diretti ed indiretti e sulla qualità di vita.

Disegno dello studio

Lo studio è osservazionale retrospettivo, condotto fra i pazienti che afferiscono presso i servizi di diabetologia della rete di ricerca AMD.

Criteri di eleggibilità

Lo studio verrà condotto fra i pazienti che afferiscono al servizio di diabetologia per una visita di routine. Saranno eleggibili i soggetti con le seguenti caratteristiche:

1. Età ≥ 18 anni
2. Entrambi i sessi
3. Diabete di tipo 1 diagnosticato da almeno un anno
4. Diabete di tipo 2 in dietoterapia, o in terapia farmacologica da almeno un anno
5. Firma del consenso informato

Criteri di esclusione:

Pazienti che, per qualsiasi condizione fisica o mentale, non siano in grado di compilare il questionario o di comprenderne il contenuto

Endpoint dello studio

Endpoint primari:

- incidenza di ipoglicemie maggiori nei 12 mesi precedenti
 - incidenza di ipoglicemie sintomatiche nelle 4 settimane precedenti
- Endpoint secondari:
- consumo di risorse associate alle ipoglicemie (accessi al pronto soccorso, ricoveri in ospedale, richiesta di ambulanza, visite a domicilio)
 - perdita di giornate lavorative per il paziente o per la persona deputata alla sua assistenza o variazione del welfare familiare (badante, istituzionalizzazione)
 - qualità della vita (EQ-5D, WHO-5, PAID-5, paura delle ipoglicemie)

Raccolta dei dati

In occasione della visita, verrà chiesto al paziente di compilare un questionario rivolto ad indagare i seguenti aspetti:

1. caratteristiche socio-demografiche (età, sesso, scolarità, stato occupazionale, professione, convivenza)
2. frequenza di episodi di ipoglicemia sintomatica nelle 4 settimane precedenti
3. frequenza di episodi di ipoglicemia maggiore nei 12 mesi precedenti
4. numero di accessi al pronto soccorso o di ricoveri in ospedale per ipoglicemia maggiore nei 12 mesi precedenti, con eventuale richiesta di ambulanza o di visita a domicilio
5. giorni di assenza dal posto di lavoro del paziente o di

- qualcuno in carico di accudirlo, a seguito di episodi di ipoglicemia nelle ultime 4 settimane
6. istituzionalizzazione/badante (welfare familiare)
 7. comportamenti assunti in seguito all'ipoglicemia e per prevenire ulteriori episodi (assunzione di cibo/bevande, modificazione autonoma delle dosi di farmaco o mancata assunzione)
 8. stato di benessere generale (EQ-5D) e psicologico (WHO-5) del paziente e impatto percepito del diabete (PAID-5)
 9. paura delle ipoglicemie.

In un campione pari al 20% di tutti gli arruolati sarà utilizzato in doppio il Questionario Hypoglycemic Fear Survey (HFS), sviluppato da D.J. Cox et al, al fine di poter valutare la concordanza tra il Questionario di HYPOS 1 e questo Questionario validato a livello internazionale.

Nell'occasione della compilazione del questionario, all'operatore sanitario verrà chiesto di riportare su apposita scheda alcune informazioni cliniche del paziente (peso e altezza, durata del diabete, ultimo valore di HbA1c, terapie in corso, presenza di complicanze/comorbidità in particolare e GFR e funzionalità epatica).

Definizione di ipoglicemia

*Ipo*glicemie maggiori: episodio di ipoglicemia che ha portato a perdita di coscienza o alla necessità di intervento di una terza persona.

*Ipo*glicemie sintomatiche: insorgenza di palpitazioni, tremori, sudorazione, difficoltà a concentrarsi, vertigini, senso di fame, visione offuscata, senso di confusione, difficoltà nei movimenti, risolti con l'ingestione di cibo o di bevande zuccherate. Le ipoglicemie sintomatiche verranno ulteriormente divise in ipoglicemie confermate (riscontro all'automonitoraggio di valore glicemico <70 mg/dl) e non confermate.

*Ipo*glicemie in corso SMBG: nei soggetti che effettuano SMBG si valuterà anche il numero di rilevazioni < 70 mg/dl rispetto al numero di controlli effettuati nelle 4 settimane antecedenti la visita.

Paura delle ipoglicemie. La paura delle ipoglicemie verrà valutata utilizzando un questionario appositamente sviluppato, che comprende 6 domande con risposte su scala Likert a 5 punti. Il punteggio varia da 0 a 100, e a punteggi più alti corrisponde una maggiore paura per le ipoglicemie. In un campione pari ad almeno il 25% di tutti gli arruolati sarà utilizzato in doppio il Questionario Hypoglycemic Fear Survey (HFS), sviluppato da D.J. Cox et al⁽²⁶⁾, al fine di poter valutare la concordanza tra il Questionario di HYPOS 1 e questo Questionario validato a livello internazionale. L'HFS è il questionario più utilizzato a livello internazionale per misurare la paura di ipoglicemie. Lo strumento comprende una scala sui comportamenti e una sulle preoccupazioni. La scala sui comportamenti comprende 10 domande che indagano l'autogestione del diabete e i comportamenti messi in

atto per evitare le ipoglicemie e le loro conseguenze negative. La scala delle preoccupazioni comprende 13 domande che riguardano diversi aspetti delle ipoglicemie che possono generare ansietà. Le risposte sono fornite su scale Likert a 5 punti, che variano fra "mai" e "sempre". La scala delle preoccupazioni è spesso utilizzata da sola⁽²⁷⁾. Nello studio HYPOS, il questionario verrà somministrato nella sua interezza ad un campione che risponderà agli stessi criteri di stratificazione dello studio, sulla base del tipo di diabete e del trattamento.

Se lo strumento sviluppato per lo studio HYPOS presenterà adeguate proprietà psicometriche (validità, riproducibilità, capacità discriminative, validità concorrente con l'HFS), potrà rappresentare un'adeguata alternativa all'HFS, con il vantaggio di una sostanziale minore lunghezza del questionario.

Campionamento

I pazienti verranno reclutati in modo consecutivo, in base ad uno schema di campionamento stratificato con le seguenti proporzioni, che approssimano la distribuzione rilevata negli Annali AMD⁽²⁹⁾:

- Diabete di tipo 1: 10% (N=202)
- Diabete di tipo 2 in terapia con soli ipoglicemizzanti orali 60% (N=1216)
- Diabete di tipo 2 in terapia con ipoglicemizzanti orali e insulina 15% (N=303)
- Diabete di tipo 2 in terapia con sola insulina 15% (N=303).

Al fine di valutare il tasso di registrazione di sintomatologia analoga a quella ipoglicemica, ma non correlata alle terapie, verrà inoltre arruolato un campione di soggetti con Diabete di tipo 2 in terapia dietetica (N=202).

Analisi dei dati

I dati descrittivi verranno riassunti come media e deviazione standard, mediana e range interquartile, o percentuali, in base alla tipologia delle variabili. Il confronto delle caratteristiche cliniche e socio-demografiche dei pazienti in relazione alla presenza di ipoglicemie avverrà utilizzando il test t di student (variabili continue normalmente distribuite), il test di Mann-Whitney (variabili continue non normalmente distribuite) o il test del chi-quadrato (variabili categoriche).

L'incidenza di ipoglicemie sintomatiche e di ipoglicemie maggiori verrà espressa come numero di eventi per 100 persone/anno (incidence rate). I fattori di rischio associati alle ipoglicemie verranno valutati utilizzando modelli multivariati di regressione di Poisson, e i rischi espressi come incidence rate ratio (IRR) con i rispettivi intervalli di confidenza al 95%. Nei modelli multivariati verranno testate come covariate le caratteristiche cliniche e socio-demografiche. I punteggi delle scale di qualità di vita verranno confrontati fra i pazienti che riferiscono o meno episodi di ipoglicemia utilizzando il

test di Mann-Whitney. Verrà inoltre stimato il rischio di presentare uno score di qualità di vita nel quartile più basso utilizzando la regressione logistica, includendo le ipoglicemie minori e maggiori come covariate, assieme alle altre caratteristiche cliniche e socio-demografiche.

Centri partecipanti

Lo studio sui pazienti verrà condotto presso 15 servizi di diabetologia, ognuno dei quali coinvolgerà circa 150 pazienti, in base allo schema di campionamento precedentemente descritto. La fase di reclutamento è terminata il 10 marzo 2013, i primi dati saranno disponibili per il 31 maggio 2013 al XIX Congresso Nazionale di AMD.

Conflitto di interessi: Partecipazione a riunioni di consulenza di Novo Nordisk, MSD, Lifescan, Bruno Farmaceutici, Bristol Myers Squibb.

BIBLIOGRAFIA

1. Associazione Medici Diabetologi – Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010.
2. Cryer PE: Hypoglycemia in Diabetes: Pathophysiology, Prevalence and Prevention. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2009.
3. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycaemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. *Diabetes*;58:360–366, 2009.
4. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care*;33(6):1389-94, 2010.
5. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med*;318(23):1487-92, 1988 Jun 9.
6. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes*;37(7):901-7, 1988 Jul.
7. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*; 24, 2008.
8. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, Band MM, Reekie G, Leese GP. DARTS/ME-MOCollaboration. Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med*;22:749-755, 2005.
9. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S and Polonsky KS. *Williams Textbook of Endocrinology*. Tenth Edition. Saunders; 1585-1618, 2002.
10. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*;151(6):394-403, 2009 Sep 15.
11. Monami M, Mannucci E. Efficacy and safety of degludec insulin: a meta-analysis of randomised trials. *Curr Med Res Opin*;29(4):339-42, 2013 Apr.
12. Cimino A, Fava D, Giorda CB, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, Turco S, Vespasiani G. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia: Annali AMD 2011. <http://infodiabetes.it/files/ANNALI2011.pdf>
13. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes: the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia*;52:42–45, 2009.
14. Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgo J, Fonseca V. Association of hypoglycaemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care*;26:1485–1489, 2003.
15. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS, American Diabetes Association, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*;53:298–304, 2009.
16. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*;19(9):604-12, 2009 Nov.
17. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*;301:1565–1572, 2009.
18. de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, Anderson C, Dufouil C, Pillai A, Cooper M, Grobbee DE, Hackett M, Hammet P, Heller SR, Lisheng L, Macmahon S, Mancia G, Neal B, Pan CY, Patel A, Poulter N, Travert F, Woodward M. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia*;52: 2328–2336, 2009.
19. 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.