

## Impatto dell'ipoglicemia da farmaci antidiabetici sul sistema sanitario nazionale. Dati preliminari



G. Forlani<sup>1</sup>, G. Veronese<sup>1</sup>, G. Forlani<sup>1</sup>, G. Marchesini<sup>1</sup>, A. Fabbri<sup>2</sup>  
per il Gruppo di Studio SIMEU  
gabriele.forlani@fastwebnet.it

<sup>1</sup> SSD. di Malattie del Metabolismo e Dietetica Clinica, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; <sup>2</sup> U.O. Pronto Soccorso-Medicina d'Urgenza, Ausl di Forlì.

**Parole chiave:** Ipoglicemia, Diabete, Sistema Sanitario Nazionale, Farmaci antidiabetici  
**Key words:** Hypoglycemia, Diabetes, National Health System, Antidiabetic agents

Il Giornale di AMD, 2013; 16:337-338

### Riassunto

Obiettivo di questo studio è dare una dimensione all'impatto dell'ipoglicemia per le persone affette da diabete e per il Sistema Sanitario Nazionale. Riportiamo i risultati preliminari di una analisi retrospettiva condotta su 35 Reparti Ospedalieri Italiani di Emergenza che hanno seguito 2889 casi di ipoglicemia in un periodo di tempo di 18 mesi (gennaio 2011 - Giugno 2012). Sono studiati 2675 casi di ipoglicemia in soggetti diabetici (età media 71 anni, maschi 51%). La terapia antidiabetica era registrata in 2599 casi (insulina da sola 32%, Insulina + antidiabetici orali 32%, antidiabetici orali 34%). Fra i casi non in terapia insulinica (882) nell'81% dei casi erano presenti sulfoniluree (64%) o glinidi (16%). Fra le sulfoniluree quella di più frequente riscontro era la glicenclamide (61%), seguita da glimepiride (22%) e gliclazide (14%). Dopo il trattamento dell'ipoglicemia il 44% dei pazienti è stato immediatamente dimesso mentre il 56% è stato tenuto in osservazione o ricoverato. Questo studio mostra che l'ipoglicemia da farmaci antidiabetici, fenomeno non limitato a coloro che fanno uso di insulina, produce un impatto rilevante sulle persone con diabete e rappresenta un costo importante per il Sistema Sanitario Nazionale.

### Summary

The direct burden of hypoglycemia to people with diabetes and to the Italian Health System is difficult to determine. We report the interim results of a retrospective analysis of attendance to 35 Emergency Departments (EDs) following 2,889 episodes of referred hypoglycemia in a 18-month period (January 2011-June 2012). 2,675 cases were recorded in subjects with DM. Current drug use was recorded in 2,599 cases (insulin 32%, insulin coupled with antidiabetic agents 32%, antidiabetic agents 34%). In over 80% of non-insulin-related hypo cases, either SU (64%) or GLI (16%) were present. Among SU, the most common drug was glibenclamide (61%), followed by glimepiride (22%), gliclazide (14%). Following treatment, 44% of cases were immediately referred

to their GPs and 56% were admitted to different medical units. The study shows that hypoglycemia generates a significant burden to persons with diabetes and an important cost for the National Health system, not limited to insulin use.

### Introduzione

L'ipoglicemia è l'effetto collaterale più comune della terapia insulinica multiniettiva, ma è relativamente frequente anche nel diabete tipo 2, sia nei pazienti in terapia combinata con insulina basale e antidiabetici orali, sia nei pazienti in trattamento con soli antidiabetici orali. Nel paziente fragile con diabete tipo 2 l'ipoglicemia è un fattore potenziale di rischio per eventi cardiovascolari (morte improvvisa, aritmie, sindrome coronarica acuta)<sup>(1,2)</sup> ed è stata imputata come causa di aumentata mortalità del gruppo di pazienti in trattamento intensivo dello studio ACORD<sup>(3)</sup>. L'ipoglicemia inoltre ha un impatto organizzativo sul SSN che è largamente sottovalutato. Gli studi clinici fanno ampio riferimento alle ipoglicemie lievi (corrette dal paziente) e gravi (tali da richiedere intervento di terzi), ma pochi dati esistono sulla realtà delle ipoglicemie al di fuori dei trial. Le ipoglicemie raramente sono infatti registrate come eventi avversi della terapia antidiabetica se non all'interno di specifici protocolli (es. monitoraggio AIFA dei nuovi farmaci antidiabetici). Obiettivo dello studio è dare una dimensione all'impatto dell'ipoglicemia su persone diabetiche e Sistema Sanitario

### Materiali e metodi

Riportiamo i dati preliminari di una analisi retrospettiva di 2889 casi consecutivi di accessi per ipoglicemia in 38 Reparti Ospedalieri Italiani di Emergenza, registrati nel periodo gennaio 2011 - giugno 2012. Abbiamo verificato le caratteristiche dei pazienti, la tera-

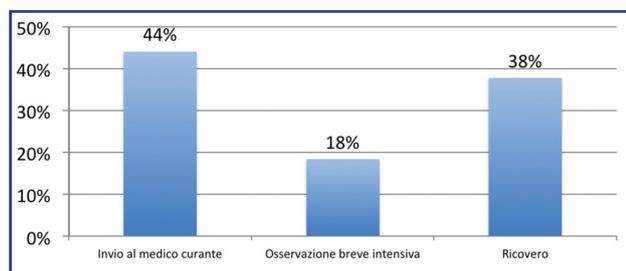


Figura 1. Follow up dei pazienti con accesso in Medicina d'urgenza per ipoglicemia.

pia precedente l'ammissione e l'iter terapeutico successivo all'accesso nei Reparti di Emergenza.

## Risultati

Dopo aver escluso i casi con cachessia o condizioni terminali, rimanevano 2675 casi di ipoglicemia in soggetti diabetici (età media 71 anni, maschi 51%, glicemia media, quando disponibile, 44 mg/dl).

La terapia precedente l'evento è stata registrata in 2599 dei 2675 casi. La terapia con insulina era presente nel 64% dei casi, da sola nel 32% e in combinazione con altri antidiabetici nel 32%.

Fra i casi non in terapia insulina (882) la metformina era presente nel 55% dei casi, le sulfoniluree nel 64%, le glinidi nel 16%, il pioglitazone nel 2%, i GLP-1-agonisti nell'1%, gli inibitori del DPP-4 nel 2%, l'acarbossio nel 4%, nel 5% la terapia antidiabetica non era specificata. In particolare sulfoniluree o glinidi erano presenti nell'80% dei casi di ipoglicemia in soggetti non insulino-trattati; fra le sulfoniluree la glibenclamide era più frequentemente in causa (61%), seguita da glimepiride (22%), gliclazide (14%), gliquidone e glipezide (1%).

Prima dell'accesso in ospedale l'ipoglicemia era stata trattata dal paziente (18%) o dal Personale di Emergenza (51%). In Ospedale la glicemia media all'ingresso in Medicina d'urgenza era  $78 \pm 53$  mg/dL.

Dopo la visita e il trattamento dell'ipoglicemia, il 44% dei pazienti era dimesso, il 18% tenuto in osservazione fino a 24 ore, il 38% ricoverato in unità mediche (Figura 1).

## Conclusioni

La frequenza di ipoglicemie severe nei soggetti in terapia antidiabetica è largamente sottostimato, raramente infatti nella pratica clinica l'ipoglicemia viene segnalata dai sanitari come evento avverso. Questa analisi evidenzia l'impatto organizzativo dell'ipoglicemia sul SSN. L'immagine che scaturisce sottostima comunque il problema considerando che spesso l'ipoglicemia severa viene risolta a domicilio dagli operatori dell'Emergenza 118 (gli interventi del 118 non sono

contenuti in questa analisi). L'analisi degli accessi in Medicina d'Urgenza, con codici ICD-9-CM che fanno riferimento a ipoglicemia (250.3, 250.8 e 251.0, 249.3), finiscono quindi per tracciare soltanto una piccola frazione del problema. L'ipoglicemia severa da farmaci antidiabetici non si limita all'uso di insulina, visto che oltre un terzo degli accessi è avvenuto in pazienti in terapia antidiabetica orale. Come prevedibile sulfoniluree e glinidi sono in causa nella grande maggioranza degli episodi di ipoglicemia severa in pazienti non in terapia con insulina. Questo dato è di particolare interesse quando si analizza il costo beneficio legato all'uso dei nuovi farmaci antidiabetici orali che hanno un minor rischio di ipoglicemia. Esiste comunque una frazione non trascurabile di ipoglicemie in soggetti che non assumono insulina né farmaci secretagoghi (sulfoniluree e glinidi); le caratteristiche di questi pazienti e la loro prognosi devono essere studiate<sup>(4)</sup>. Di sicuro l'ipoglicemia severa produce un impatto rilevante sulle persone con diabete peggiorando lo stato di salute, la qualità di vita e le possibilità di inserimento sociale e lavorativa<sup>(5)</sup>. In definitiva l'ipoglicemia da farmaci antidiabetici risulta essere un problema di grande impatto sia dal punto di vista sociale che dal punto di vista dei costi sanitari diretti e deve essere considerato attentamente nella redazione dei protocolli di terapia.

**Conflitto di interessi:** nessuno per Giulia Forlani, Giacomo Veronese, Andrea Fabbri.

Giulio Marchesini: Advisory board, Sperimentazioni cliniche e Speaker's fee di Sanofi; Speaker's fee di MSD, Novo Nordisk, Boehringer; Sperimentazioni cliniche per Eli Lilly, Novo Nordisk, Boehringer, GILAD, GENFIT.

Gabriele Forlani: Grant MSD, Roche, Eli Lilly.

## BIBLIOGRAFIA

1. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 34: S132-7, 2011.
2. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, Yeh JS, Liu WL, Chan WL, Chen CH, Chou P, Chuang SY Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes Care* 36(4): 894-900, 2013.
3. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 358; 24 www.nejm.org June 12, 2008.
4. Garg R, Hurwitz S, Turchin A, Trivedi A. Hypoglycemia, with or without insulin therapy, is associated with increased mortality among hospitalized patients. *Diabetes Care* 36(5): 1107-10, 2013.
5. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 36(5): 1384-95, 2013. doi: 10.2337/dcl2-2480. Epub 2013 Apr 15.