

L'ipoglicemia: le varie dimensioni del problema in Italia



A. Nicolucci
nicolucci@negrisud.it

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

Parole chiave: Ipoglicemia, Diabete mellito, Costi del diabete

Key words: Hypoglycemia, Diabetes mellitus, Diabetes costs

Il Giornale di AMD, 2014;17; 3S:5-9

Riassunto

Le ipoglicemie rappresentano una evenienza frequente, in entrambi i tipi di diabete e in tutte le fasce di età, come documentato da diversi studi di grandi dimensioni recentemente condotti in Italia. Sia le ipoglicemie severe che quelle sintomatiche interferiscono con un'ampia gamma di attività quotidiane, ed hanno un impatto negativo sul benessere fisico e psicologico e si associano a più elevati livelli di distress e a maggiori paure per le ipoglicemie.

Gli episodi di ipoglicemia si associano ad un aumentato consumo di risorse, sia per l'intensificazione dell'automonitoraggio della glicemia, sia per gli accessi al pronto soccorso e per i ricoveri in ospedale. Oltre ai costi diretti, le ipoglicemie determinano importanti costi indiretti legati alla perdita di produttività e all'assenteismo.

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, sul rischio di complicanze a lungo termine e sui costi.

Summary

Hypoglycemia represents a common complication of type 1 and type 2 diabetes at all ages, as documented by recent large observational studies conducted in Italy. Not only severe hypoglycemia, but also symptomatic episodes can interfere with a wide range of daily activities, negatively impact on physical and psychological well-being, and increase diabetes related distress and hypoglycemia fears.

Hypoglycemia is associated with increased healthcare resource utilization, caused by an increase in blood glucose self-monitoring frequency, admissions to emergency room and hospitalizations. In addition to direct costs, hypoglycemia is also responsible of important indirect costs, caused by loss of productivity and absenteeism.

The choice of strategies able to minimize the risk of hypoglycemia, particularly among vulnerable patients, represents an important priority in order to ensure a greater acceptance of

the disease and better compliance. This will in turn translate into better quality of life, lower risk of complications and lower healthcare costs.

Introduzione

Negli ultimi anni è cresciuta nel mondo diabetologico l'attenzione alle ipoglicemie, prima considerate quasi un prezzo inevitabile da pagare per il raggiungimento di un adeguato controllo metabolico. Numerosi studi hanno infatti documentato l'impatto negativo delle ipoglicemie in termini clinici, sociali ed economici, enfatizzando quindi la necessità di approcci terapeutici in grado di minimizzare il rischio di questo frequente effetto collaterale di alcune terapie per il diabete.

Una esaustiva valutazione del problema ipoglicemie nel nostro paese è stata resa possibile da una serie di studi recenti di grandi dimensioni, condotti in tutte le fasce di età, che hanno portato alla luce importanti spunti di discussione. In particolare, lo studio HYPOS (Hypoglycemia Prevalence Observational Study)⁽¹⁾ ha coinvolto 2025 persone adulte con DM1 e DM2, lo studio HYSBERG (Hypoglycemia Social Burden in the Elderly and Related Geriatric problems)⁽²⁾ è stato condotto in 1323 soggetti di età ≥ 65 anni, mentre lo studio SHIP-D (Severe Hypoglycemia and ketoacidosis In Pediatric population with type 1 Diabetes)⁽³⁾ ha riguardato 2025 soggetti di età compresa fra 0 e 18 anni. Ulteriori informazioni sull'impatto sociale delle ipoglicemie derivano dallo studio DAWN 2 (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs – 2), una ampia iniziativa internazionale che coinvolge 17 Paesi fra i quali l'Italia^(4,5).

Dati epidemiologici

Le ipoglicemie rappresentano il più comune effetto collaterale di molte terapie per il diabete. In base ai dati dello studio HYPOS, l'incidenza di ipoglicemie severe nelle persone con DM2 è pari a 9 casi ogni 100 perso-

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

ne in un anno, ma sale a 15 casi negli ultrasessantacinquenni⁽¹⁾. Un dato sovrapponibile è emerso dallo studio HYSBERG, con una incidenza di ipoglicemie severe fra gli anziani di 14.9 eventi per ogni 100 persone/anno⁽²⁾. Questi dati devono fare riflettere, perché mostrano come nella vita reale l'incidenza delle forme più severe di ipoglicemia sia sostanzialmente più elevata di quanto riportato nei trials clinici. Ad esempio, l'incidenza di ipoglicemie severe nel braccio intensivo degli studi ACCORD, ADVANCE e VADT era di 3.1, 7.0 e 12.0 eventi per 100 persone/anno rispettivamente⁽⁶⁻⁸⁾, nonostante approcci terapeutici particolarmente aggressivi e poco replicabili nella pratica clinica.

L'incidenza di ipoglicemie severe risulta ancora più elevata nei soggetti adulti con DM1, essendo pari a 49 episodi per 100 persone/anno⁽⁹⁾. In pratica, il 16.5% dei pazienti presenta almeno un episodio nel corso di un anno. Più bassa risulta l'incidenza nei bambini con DM1, come documentato nello studio SHIP-D⁽³⁾. Sulla popolazione complessiva fra 0 e 18 anni l'incidenza è risultata pari a 7.7 casi per 100 persone/anno, con un dato tuttavia più elevato al di sotto dei 5 anni di età (13.3 per 100 persone/anno). Contrariamente al DM2, i tassi di ipoglicemie severe registrati sono più bassi di quelli riportati in letteratura. Ad esempio, nello studio DCCT l'incidenza di ipoglicemie severe nel braccio intensivo era di 62 casi per 100 persone/anno e saliva a 85.7 casi fra gli adolescenti⁽¹⁰⁻¹¹⁾. L'introduzione degli analoghi dell'insulina ha sicuramente contribuito a migliorare il profilo di sicurezza della terapia multi iniettiva.

Lo studio HYPOS ha anche permesso di quantificare l'impatto delle ipoglicemie sintomatiche (Tabella 1)^(1,9). Fra i soggetti con DM2, l'incidenza oscilla fra i 6 episodi per persona/anno fra i trattati con ipoglicemizzanti orali non secretagoghi e 18 episodi fra i soggetti trattati con regime basal-bolus, mentre fra i soggetti con DM1 l'incidenza raggiunge i 53 episodi per persona/anno.

Per quanto riguarda i fattori di rischio, lo studio HYPOS ha documentato che il rischio di ipoglicemie severe cresce con l'età e la durata del diabete, è doppio nelle donne rispetto agli uomini, è tre volte maggiore in chi ha avuto precedenti episodi di ipoglicemia severa, ma anche in chi ha avuto episodi di ipoglicemia sinto-

matica, è doppio in presenza di terapia insulinica basal-bolus rispetto a terapia orale con farmaci non secretagoghi, è più levato del 70% in presenza di neuropatia sensitivo motoria ed è doppio in presenza di neoplasie⁽¹⁾. Sebbene lo studio HYPOS non abbia documentato un rischio di ipoglicemie severe particolarmente elevato associato all'uso dei farmaci secretagoghi, altre fonti informative ribadiscono il ruolo di questa classe di farmaci nel determinare ipoglicemie severe. Da una analisi di 2599 accessi al pronto soccorso per ipoglicemia severa, è emerso che l'età media dei soggetti era di 71 anni e che il 36% dei casi era in trattamento con ipoglicemizzanti orali. Di questi, l'80% era rappresentato da secretagoghi e di questi ultimi il 61% da glibenclamide⁽¹²⁾. Da uno studio analogo riguardante 126 accessi per ipoglicemia severa al pronto soccorso dell'ospedale di Livorno (età media 77 anni), è emerso che il 48% degli accessi era legato all'uso di soli ipoglicemizzanti orali e in tutti i casi era presente un farmaco secretagogo⁽¹³⁾. Fra i soggetti che hanno richiesto un ricovero di due o più giorni, il 68% era in trattamento con sulfaniluree, e il 78% di questi presentava insufficienza renale cronica (creatininemia ≥ 1.5 mg/dl).

Questi ultimi dati rappresentano una importante base di riflessione riguardo l'appropriatezza terapeutica. I dati degli Annali AMD, riguardanti oltre mezzo milione di persone seguite presso 300 strutture specialistiche in tutta Italia, documentano infatti che circa un terzo delle persone con diabete di tipo 2 di età >65 anni e con ridotta funzionalità renale (filtrato glomerulare fra 31 e 60 ml/min) sono in trattamento con sulfaniluree⁽¹⁴⁾. Inoltre, la quota di soggetti trattati con glibenclamide cresce con l'età: al di sopra dei 75 anni circa una persona su due trattata con sulfaniluree assume glibenclamide.

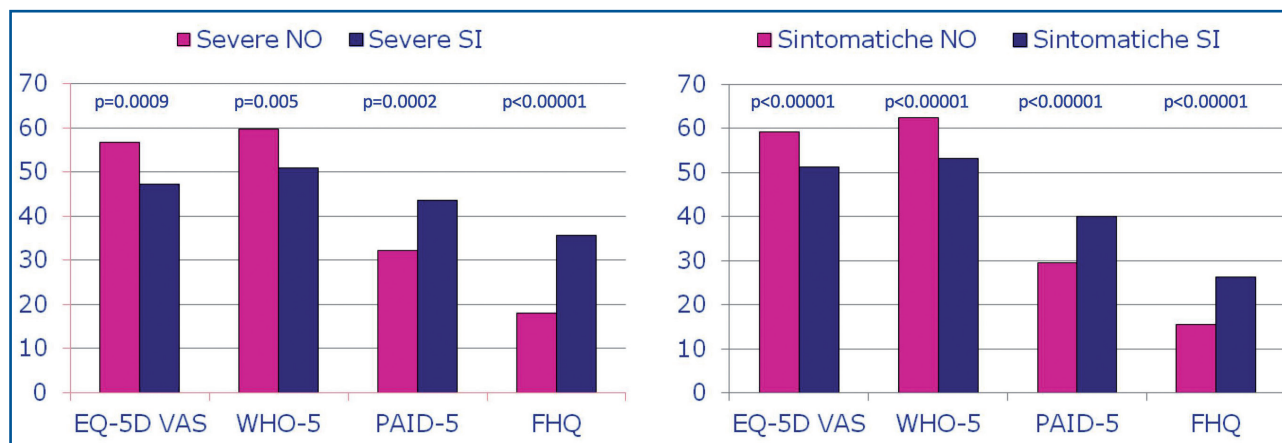
L'impatto sociale

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, le persone che hanno avuto esperienza di ipoglicemie, specie se severe,

Tabella 1. Incidenza delle ipoglicemie sintomatiche nel DM1 e nel DM2: risultati dello studio HYPOS (numero di episodi per persona/anno).

Ivoglicemie	DM2 OHA non secretagoghi	DM2 OHA secretagoghi	DM2 Basal: oral	DM2 Altri schemi insulina	DM2 Basal: bolus	DM1
Sintomatiche totali	5,57	9,5	10,76	14,55	18,36	53,3
Sintomatiche diurne	3,58	8,05	9,0	10,97	14,41	33,9
Sintomatiche notturne	1,16	1,06	1,9	3,75	4,42	13,5

Figura 1. Studio HYPOS: impatto delle ipoglicemie severe e delle ipoglicemie sintomatiche su diverse dimensioni della qualità di vita nelle persone con DM2⁽¹⁵⁾. EQ-5D VAS: benessere fisico; WHO-5: benessere psicologico; PAID-5: distress legato al diabete; FHQ: paura delle ipoglicemie.



tendono a riportare una peggiore qualità di vita e maggiori preoccupazioni legate alla malattia. Ad esempio, nello studio HYPOS i soggetti che avevano sofferto di uno o più episodi di ipoglicemia severa negli ultimi 12 mesi riportavano valori significativamente più bassi di benessere fisico e psicologico, livelli più elevati di distress legato al diabete e maggiori paure delle ipoglicemie⁽¹⁵⁾ (Figura 1). Elevati livelli di distress, che stanno ad indicare un maggior peso nel gestire la patologia, maggiori preoccupazioni e minore accettazione del diabete, rappresentano un indicatore particolarmente sfavorevole, perché si associano ad una minore compliance con le attività di self-care e a peggior controllo metabolico⁽¹⁶⁾. Tuttavia, anche l'esperienza di ipoglicemie sintomatiche esercita un effetto negativo comparabile sulla qualità di vita. Sia lo studio HYPOS⁽¹⁵⁾ che lo studio HYSBERG⁽²⁾ hanno documentato un peggioramento progressivo del benessere fisico e psicologico e un aumento progressivo del distress e della paura delle ipoglicemie al crescere del numero di episodi registrati nelle ultime 4 settimane (Figura 1).

L'impatto negativo delle ipoglicemie sulla qualità di vita determina a sua volta l'adozione di comportamenti volti ad evitare il ripetersi degli episodi. Lo studio HYPOS ha evidenziato ad esempio che dopo un episodio di ipoglicemia la metà dei soggetti con DM1 e un quarto di quelli con DM2 tende a ridurre la dose successiva di farmaco, mentre uno su dieci per entrambi i tipi di diabete evita di assumere la dose successiva, con risvolti negativi sul controllo metabolico⁽¹⁵⁾.

Lo studio HYSBERG ha anche documentato l'interferenza delle ipoglicemie con un importante aspetto delle vita quotidiana, quale la guida dell'auto. A parità di età, un ultrasessantacinquenne su due guida ancora l'auto, ma fra coloro che hanno avuto una ipoglicemia severa la percentuale scende al 20%. Analogamente, fra coloro che non riferivano ipoglicemie sintomatiche il 60% guidava ancora l'auto, mentre fra coloro che

nelle ultime 4 settimane avevano avuto 3 o più episodi la percentuale scendeva al 33%.

Ulteriori informazioni derivano dallo studio DAWN-2, che ha documentato come in Italia circa il 60% degli intervistati sia preoccupato per le ipoglicemie, rispetto ad una media del 49% per i paesi europei⁽⁹⁾. Anche nello studio DAWN-2 l'esperienza pregressa di una ipoglicemia severa si associava a livelli significativamente più elevati di distress e a minore benessere psicologico, sia nelle persone con DM1 che in quelle con DM2⁽¹⁷⁾. La paura delle ipoglicemie coinvolge anche i familiari della persona con diabete. Sempre dallo studio DAWN 2 è emerso che il 64% dei familiari è preoccupato che il proprio caro possa avere un episodio di ipoglicemia⁽¹⁸⁾.

Il consumo di risorse

Le ipoglicemie sono gravate da un importante fardello economico.

Come mostrato nello studio HYPOS, l'esperienza di ipoglicemie determina un aumento della frequenza dell'automonitoraggio glicemico. In particolare, in seguito ad un episodio di ipoglicemia il 63% dei soggetti con DM1 e il 51% di quelli con DM2 hanno dichiarato di aver aumentato la frequenza dei controlli nei giorni successivi⁽¹²⁾.

L'impatto economico più importante è tuttavia legato alle ospedalizzazioni. Dall'analisi dei database amministrativi della Regione Puglia relativi ad 8 anni, sono stati rilevati oltre 10,000 ricoveri associati alle ipoglicemie⁽¹⁹⁾. Nel periodo esaminato l'incidenza di ricoveri associati a ipoglicemie si è ridotta del 42%, con riduzioni più marcate fra i bambini e i grandi anziani. Tuttavia, i costi sono aumentati del 32%; il costo medio per ricovero è risultato pari a circa 2300 euro se l'ipoglicemia era in diagnosi principale e di circa 3500 euro se l'ipoglicemia era in diagnosi secondaria. In pratica, un singolo ricovero per ipoglicemia costa al sistema sanitario

nazionale lo stesso importo che si spende in media per assistere per un anno una persona con diabete. Se si proiettano all'Italia i dati della Puglia, si può stimare che ogni anno ci siano oltre 19,000 ricoveri per ipoglicemia, per un importo complessivo di circa 57 milioni di euro. Questi dati sono ampiamente sottostimati, poiché non tengono in considerazione gli accessi al pronto soccorso che non sfociano in un ricovero. Ad esempio, lo studio sugli accessi in emergenza per ipoglicemie nell'ospedale di Livorno ha documentato che il 28.6% dei casi richiedeva un ricovero di due o più giorni⁽¹³⁾. Nello studio SIMEU, su 2599 accessi al pronto soccorso per ipoglicemie, il 44% dei casi è stato trattato e reinviato al proprio medico curante, il 18% è stato tenuto in osservazione per meno di 24 ore, il 31% è stato ricoverato per più di 24 ore, il 7% ha rifiutato il ricovero, mentre 6 pazienti sono deceduti in pronto soccorso⁽¹²⁾.

Oltre ai costi diretti dell'assistenza, le ipoglicemie sono anche responsabili di importanti costi indiretti legati alla perdita di produttività e all'assenteismo. A tale riguardo, non esistono dati italiani, ma uno studio condotto in 4 Paesi (USA, Germania, Francia, Gran Bretagna)⁽²⁰⁾ ha documentato che 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 dell'automonitoraggio 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 episodi/paziente si traducono in un costo medio per paziente/anno di 2294 \$. L'elevata prevalenza di soggetti affetti da ipoglicemie sintomatiche fornisce quindi un'idea di quanto i costi indiretti possano incidere sul totale della spesa causata dalle ipoglicemie.

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. 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. Gli elevati livelli di distress e l'impatto negativo sul benessere psicologico possono infatti determinare una bassa adesione alle attività di self-care e alle terapie, con conseguente difficoltà

nel raggiungere i target terapeutici. L'assistenza 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, 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, il rischio di complicanze a lungo termine e i costi.

BIBLIOGRAFIA

1. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Corsi A, Iannarelli R, Baccetti F, Lucisano G, Nicolucci A, Rossi MC, on behalf of the HYPOS-1 Study Group. Incidence and Correlates of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. The Hypos-1 Study. *J Diabetes Metab* 5: 344, 2014.
2. Nicolucci A, Pintaudi B, Rossi MC, Messina R, Dotta F, Sesti G, Caputo S, Lauro R. The social impact of severe hypoglycemia in elderly patients with type 2 diabetes. *Proceedings of the IDF world diabetes congress*, Melbourne, P-1886, 2013.
3. Cherubini V, Pintaudi B, Rossi MC, Lucisano G, Pellegrini F, Chiumello G, Frongia AP, Monciotti C, Patera IP, Toni S, Zucchini S, Nicolucci A, on behalf of the SHIP-D Study Group. Severe hypoglycemia and ketoacidosis over one year in Italian pediatric population with type 1 diabetes mellitus: A multicenter retrospective observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 24:538e546, 2014.
4. Peyrot M, Burns KK, Davies M, Forbes A, Hermanns N, Holt R, Nicolucci A et al. 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* 99: 174-184, 2013.
5. Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RIG, Comaschi M, Hermanns N, et al. on behalf of the DAWN2 Study Group. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2TM): Cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. *Diabet Med* 30, 767-777, 2013.
6. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545-59, 2008.
7. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, Woodward M, Ninomiya T, Neal B, MacMahon S, Grobbee DE, Kengne AP, Marre M, Heller S; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 363:1410-8, 2010.
8. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360:129-39, 2009.
9. Agliandolo A, Antenucci D, Armentano V, Baccetti F, Chiambretti A, Chiaramonte F, Corsi A, Cucinotta D, Lucisano G, Gentile FM, Pintaudi B, Nicolucci A.

- Incidenza di ipoglicemie severe e sintomatiche nel diabete di tipo 1: lo studio HYPOS-1. Atti XIX congresso nazionale AMD; Roma, 29 maggio 1 giugno 2013.
10. The Diabetes Control and Complications Trial 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* 329:977-986, 1993.
 11. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 46:271-86, 1997.
 12. Marchesini G, Veronese G, Forlani G, Forlani A, Fabbri A, the Italian Association of Emergency Medicine (SIMEU) Study Group. Retrospective analysis of the burden of drug-induced hypoglycaemia in diabetes (SIMEU Study). Proceedings of the 49th annual meeting of the European Society for the Study of Diabetes Barcelona. S84, 2013.
 13. Di Cianni G, Goretti C, Onetto F, Lencioni C, Orsini P, Sannino C, Turco A, Pratesi M. Emergency hospitalizations for severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 50:463-4, 2013.
 14. Ceriello A, De Cosmo S, Gentile S, Giorda CB, Nicolucci A, Pontremoli R, Rossi MC, Russo GT. Monografie Annali AMD. Pattern assistenziali in relazione al livello di funzionalità renale. <http://www.aemmedi.it/files/pdf/Annali%20Rene%20per%20web.pdf>
 15. Gentile S, Chiambretti A, Cucinotta D, Gentile FM, Giorda CB, Lucisano G, Nicolucci A, Pellegrini F, Pintaudi B, Rossi MC, on behalf of the HYPOS-1 Study Group. Behavioral changes and psychological impact of symptomatic hypoglycemia: HYPOS-1 study. Proceedings of the IDF World Diabetes Congress, Melbourne, PD-0959, 2013.
 16. Rossi MC, Pintaudi B, Pellegrini F, Lucisano G, Gentile S, Vespasiani G, Marra G, Skovlund SE, Nicolucci A, on behalf of the BENCH-D AMD Study Group. The interplay between diabetes related distress and depression and their association with clinical and person-centered outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes* 63 (Suppl. 1): A197, 2014.
 17. Hermanns N, Nicolucci A, Comaschi M, Davies M, Escalante M et al, DAWN2 Study Group. Global prevalence of hypoglycemia: association to treatment factors, self-management education and quality of life measurements. Proceedings of the 49th annual meeting of the European Society for the Study of Diabetes, Barcelona. S242, 2013.
 18. Kovacs Burns K, Nicolucci A, Holt RIG, Willaing I, Hermanns N, et al. on behalf of the DAWN2 Study Group. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2TM): Cross-national benchmarking indicators for family members living with people with diabetes. *Diabet Med* 30:778-788, 2013.
 19. De Berardis G, Robusto F, D'Ettore A, Lepore V, Nicolucci A. Incidenza dei ricoveri per ipoglicemia e costi associati nelle persone con diabete mellito. *Informazione sui Farmaci* 38:8-13, 2014
 20. 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.