

Ipoglicemie e terapia insulinica anno 2015: problemi irrisolti e personalizzazione della terapia



C.B. Giorda
giordaca@tin.it

ASL Torino 5, Struttura Complessa Malattie Metaboliche e Diabetologia

Parole chiave: Trattamento insulinico, Ipoglicem, Terapie innovative, Terapia personalizzata
Keywords: Insulin treatment, Hypoglycemia, Innovative therapies, Personalized therapies

Il Giornale di AMD, 2015;18; 3S:8-17

Riassunto

Nel diabete sia di tipo 1 che di tipo 2, l'impatto positivo di un buon controllo glicemico può 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. L'ipoglicemia è un effetto collaterale comune del trattamento insulinico (e di quello con glinidi e sulfoniluree) e impatta negativamente sul mantenimento dello stretto controllo glicemico. Si ritiene che negli ultimi decenni il tema dell'ipoglicemia sia stato misconosciuto e che spesso comporti un feedback negativo nel controllo metabolico del diabete. Nello studio Hypos-1 di AMD nel diabete di tipo 1 l'incidenza annuale di ipoglicemie severe è risultata 0.49 (0.40-0.60) eventi/persona-anno, nel tipo 2 di 0.09. È ormai certo che l'ipoglicemia è un fattore che aumenta il rischio cardiovascolare. Studi osservazionali evidenziano come ipoglicemie ricorrenti possano avere importanti effetti a lungo termine sulla funzione cognitiva negli anziani. Per prevenire l'ipoglicemia l'intervento educativo è senza dubbio uno dei più efficaci. La recente immissione in commercio di insuline long-acting, più stabili, offre al diabetologo un'arma in più per la prevenzione dell'ipoglicemia. In questa ottica una corretta conoscenza delle caratteristiche farmacocinetiche delle nuove insuline è fondamentale per chi ha in carico pazienti con diabete. Questo articolo, che si concentra sugli aspetti clinici dell'ipoglicemia, definizione, diagnosi, fattori di rischio e trattamenti e sulle potenzialità dei nuovi trattamenti, vuole essere un momento di formazione per un maggiore coinvolgimento dei team diabetologici in questo problema prioritario del trattamento del diabete.

Summary

It is felt that in that past decades hypoglycemia in diabetes has been greatly overlooked. Tight glycemic control achieved with intensive glucose lowering treatment reduces the risk of long-term complications of diabetes, however it is counterbalanced by the negative impact of an increased incidence of hypoglycaemia. Hypoglycemia, which can be regarded as the strongest limitation in diabetes treatment, is a common side effect of insulin (and sulfonylurea) therapy for diabetes and interferes with the maintenance of strict glycemic control. It often prompts negative feedback in diabetes metabolic control. In the

Italian HYPOS-1 study, the incidence rate (IR) of severe hypoglycemia was 0.49 (0.40-0.60) events/person-years in type 1 diabetes and 0.09 events/person-years in type 2. Interestingly, in this study, as regards resources consumption, hypoglycemia in type 1 causes more hospital admissions and lost working days, whereas type 2 diabetes is associated with longer hospital stay and care givers' involvement. Impaired awareness of hypoglycemia increases the risk of severe accidents and consciousness blackouts for the patient. Sympathoadrenal activation induces hemodynamic effects and electrophysiological changes, which may provoke myocardial ischemia and dangerous cardiac arrhythmias. Observational studies point out that recurrent hypoglycemia have major long-term effects on cognitive function in elderly people. A correct knowledge of PK and PD of various insulins (long and short acting,) of patients history and of co-morbidities is basic to personalize the choice of insulin and to minimize the risk of hypoglycaemia.

Introduzione

Nel trattamento del diabete, la comparsa di sviluppare complicanze croniche dovrebbe essere la condizione più temuta e, per certi versi, il driver motivazionale più forte. In realtà, spesso, è l'ipoglicemia l'evento più temuto dai pazienti, dai team diabetologici ma anche da tutti gli operatori che non si occupano in primo luogo di diabete. In divisioni di ricovero ospedaliero, spesso medici, infermieri e caposala sono scarsamente coinvolti negli sforzi per migliorare il controllo metabolico del paziente ma sono ossessivamente molto attenti a evitare le ipoglicemie, eventi sgradevoli, improvvisi, che impegnano il personale del reparto e lasciavano il segno.

Fino a circa 5 anni fa, forse per le scarse possibilità di prevenzione, si è parlato poco di questi problemi, per certi versi rimuovendoli, considerandoli o un prezzo inevitabile da pagare o un limite insuperabile della cura del diabete. Nello studio DCCT era stato coniato il termine di "DCCT paradox", ovvero le emoglobine glicate migliori si possono raggiungere soltanto aumentando la frequenza di ipoglicemie. Non si può negare che l'intensificazione delle attività di formazione, e conseguente ri-

La pubblicazione di questo articolo ha ricevuto assistenza editoriale e redazionale da Airon Communication s.r.l. ed un supporto non condizionato da Novo Nordisk S.p.A.

flessione nella comunità degli operatori del diabete, unitamente alle concrete possibilità di migliorare la situazione con interventi educativi e con farmaci innovativi, sta concretamente cambiando la realtà di tutti i giorni.

Ma l'ipoglicemia non ha soltanto risvolti clinici. Diversi studi hanno documentato che le persone che hanno avuto esperienza di ipoglicemie, specialmente se severe, tendono a riportare una peggiore qualità di vita e maggiori preoccupazioni legate alla malattia e che la cautela eccessiva nell'evitare oscillazioni glicemiche spesso da avvio a un percorso di peggioramento del compenso. Altre analisi hanno sottolineato come il verificarsi di episodi di ipoglicemia abbia un impatto negativo su aspetti della vita quotidiana, quali l'attività lavorativa, la vita sociale, la guida, la pratica sportiva, le attività del tempo libero, il sonno con con ricadute economiche importanti valutabili in costi, diretti e indiretti. Tali costi sono dovuti all'ospedalizzazione o al ricorso a cure ambulatoriali più intense o di giornate di lavoro perse, ma anche costi, soprattutto nell'anziano, dovuti alla perdita dell'autosufficienza e alla necessità di affiancare un caregiver o a giornate di lavoro perse dai famigliari più prossimi. In questo settore poco noto un passo avanti importante nelle conoscenze sta iniziando a fornirle l'analisi dei dati dello studio Hypos-1 il quale, dopo averci fornito una fotografia aggiornata della frequenza e dei fattori di rischio del diabete di tipo 2 e tipo 1 con 2 pubblicazioni internazionali^(1,2) propone una analisi originalissima e unica del consumo di risorse indirette, soprattutto ospedalizzazioni e giornate di produttività perse.

Definizione, classificazione e aspetti fondamentali della fisiopatologia dell'ipoglicemia

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 2014 viene utilizzata come migliore la definizione di ipoglicemia proposta dal Consensus ADA-Endocrine society, ovvero la condizione in cui la concentrazione ematica di glucosio scende al di sotto di una soglia che può essere dannosa per il paziente. Sul piano pratico è opinione diffusa che 70 mg/dl sia il valore limite da utilizzare come soglia, al di sotto del quale fisiologicamente si attiva la stimolazione degli ormoni contro-regolatori.

L'insorgenza di ipoglicemia può a volte essere dovuta a carenza di substrati che i meccanismi di difesa, come la glicogenolisi e la neuglucogenesi epatica, utilizzano in condizioni di necessità⁽³⁾. 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, la quale 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⁾.

Un dato che va tenuto presente 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.

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.

Tabella 1. Elenco dei sintomi correlabili a ipoglicemia.

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

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⁽³⁾. 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⁽³⁾.

Una nozione di estremo interesse, per la ricaduta clinica che possiede, è che il cut-off ipoglicemico è influenzato dalla glicemia media antecedente, 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 anormalmente 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'ipoglicemia indotta da insulina è sintetizzabile in quattro passaggi:

- Suppressione 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).

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.

Frequenza e fattori di rischio dell'ipoglicemia nei 2 tipi di diabete. I dati dello studio Hypos-1

Il recente rinato interesse per questa importante complicanza o limitazione alla cura del diabete ha indotto negli ultimi anni in Italia l'esecuzione di alcune indagini epidemiologiche che hanno messo a fuoco alcuni aspetti fondamentali del fenomeno in setting diversi e che offrono una valutazione più ampia di quale sia il reale impatto dell'ipoglicemia sulla rete assistenziale per il diabete in Italia.

Lombardo et al. nell'ambito dell'ISS hanno calcolato che in Italia circa 6% della totalità dei ricoveri nel decennio 2001-2011 per complicanze acute del diabete è riconducibile a grave ipoglicemia, tuttavia con un trend di discesa del 5,7% anno⁽⁷⁾ a testimonianza della progressiva miglior offerta terapeutica degli ultimi anni.

Sugli aspetti di accesso al Dipartimento di emergenza per ipoglicemia alcuni informazioni rilevanti le ha fornite il recente studio retrospettivo Hypothesis⁽⁸⁾, condotto dalla SIMEU in 46 DEA italiani, che ha riportato come su un totale di 3753 interventi per ipoglicemia, il 52% degli episodi gravi sia trattato in emergenza a domicilio e il 33% abbia richiesto il ricovero ospedaliero con una successiva mortalità del 10%. Il trattamento con iporali (OR, 1.63; 95% (CI), 1.37-1.94), l'età avanzata (OR, 1.39; 95% CI, 1.31-1.48) e il numero di comorbidità (OR, 1.51; 95% CI, 1.38-1.66) sono risultati i fattori correlati con una maggior frequenza di ricovero.

In particolare negli ultimi due anni abbiamo acquisito importanti dati clinici, ma anche economici e sociosanitari, dallo studio HYPOS-1 di AMD. Lo studio è stato appositamente disegnato per dare una risposta aggiornata a domande sulla rilevanza clinica, sociale ed economica delle ipoglicemie, nel nostro Paese negli anni attuali. In precedenza esistevano pochissimi dati che permettessero una chiara quantificazione del problema. I dati della letteratura, da quelli del DCCT⁽⁹⁾ a quelli del Tayside Study⁽¹⁰⁾, pur rimanendo pietre miliari per una comprensione del fenomeno, sono sicuramente datati e da riaggiornare in un'epoca in cui i trattamenti del diabete, sia con ipoglicemizzanti orali sia con insuline, ma anche con l'uso del CSII, non sono più quelli della fine anni 90 primi anni 2000.

Lo studio, che ha un disegno osservazionale retrospettivo, ha valutato la frequenza e i fattori di rischio associati agli episodi di ipoglicemia sintomatica ed ipoglicemia maggiore nelle persone con diabete di tipo 1 e 2, l'impatto sui costi diretti ed indiretti e sulla qualità di vita.

È stato condotto su 2023 pazienti che afferiscono a 18 servizi di diabetologia aderenti alla rete di ricerca AMD per una visita di routine. I soggetti arruolati con campionamento in base alla rappresentatività delle varie terapie presentavano con le seguenti caratteristiche:

- Età > = 18 anni
- Entrambi i sessi
- Diabete di tipo 1 diagnosticato da almeno un anno
- Diabete di tipo 2 in dietoterapia, o in terapia farmacologica da almeno un anno

Sono stati esclusi i pazienti che, per qualsiasi condizione fisica o mentale, non fossero in grado di compilare il questionario o di comprenderne il contenuto. Gli Endpoint primary dello studio sono stati l'incidenza di ipoglicemie maggiori nei 12 mesi precedenti e l'incidenza di ipoglicemie sintomatiche nelle 4 settimane precedenti. Endpoint secondari il consumo di risorse associate alle ipoglicemie (accessi al pronto soccorso, ricoveri in ospedale, richiesta di ambulanza, visite a domicilio), la perdita di giornate lavorative per il paziente o per

Tabella 2. Incidenza totale e per sottogruppi di ipoglicemia nel diabete tipo 2 (dallo studio Hypos-1).

| Ipoglicemie | Popolazione totale | In base al trattamento | | | | |
|-----------------------|--------------------|----------------------------|------------------------|------------|-------------|--------------|
| | | Iporali - non secretagoghi | Iporali - secretagoghi | Basal-oral | Basal-bolus | Altri schemi |
| Severe | 0.09 | 0.04 | 0.08 | 0.10 | 0.29 | 0.13 |
| Sintomatiche totali | 9.30 | 5.57 | 9.5 | 10.76 | 18.36 | 14.55 |
| Sintomatiche diurne | 7.18 | 3.58 | 8.05 | 9.0 | 14.41 | 10.97 |
| Sintomatiche notturne | 1.76 | 1.16 | 1.06 | 1.9 | 4.42 | 3.75 |

I dati sono espressi come numero di eventi per persona-anno.

Complessivamente, sono stati analizzati i dati di 2023 soggetti con età media 66.3±10.2 anni; 55.3% maschi; durata di malattia 11.5±8.9 anni; HbA1c 7.1±1.2 anni. Il 33.5% era trattato con iporali inclusi i secretagoghi, il 6.7% con schema basal-oral, il 15.6% con schemi basal-bolus e il 7.9% con altri schemi insulinici con o senza iporali.

la persona deputata alla sua assistenza o variazione del welfare familiare (badante, istituzionalizzazione) e la qualità della vita (EQ-5D, WHO-5, PAID-5, paura delle ipoglicemie).

Nel 2014 è stato pubblicato il primo lavoro con analisi dei dati dello studio Hypos-1 focalizzato sui pazienti con diabete di tipo 2⁽¹⁾. La frequenza di ipoglicemie, le severe differenziate dalle sintomatiche, è riportata nella tabella 2. Emerge bene come le ipoglicemie siano una complicanza comune nei soggetti con diabete di tipo 2 rappresentando un onere important e della malattia. Vi è una certa tendenza delle ipoglicemie a concentrarsi su alcuni soggetti. Il 32.8% degli individui riporta il 100% delle ipoglicemie. Tra i fattori di rischio correlati alle ipoglicemie maggiori spiccano i precedenti episodi, che triplicano il rischio di recidiva (IRR Incidence Rate Ratio: 3.38; 95% IC: 2.47-4.62) e le precedenti ipo sintomatiche che, con un aumento di pari entità, si confermano veri campanelli d'allarme (IRR 3.05; 95%CI 2.18-4.26). Per quanto attiene I trattamenti farmacologici un rischio raddoppiato di ipo emerge come associato alla terapia insulinica in regime di basal bolus (IRR 2.04; 95% CI 1.24-3.35) L'uso di segretagoghi, come era facile attendersi, è associato maggior rischio di ipoglicemia sintomatica. Il sesso femminile è predittivo di ipoglicemia sia severa (il doppio) sia sintomatica (44% in più). Infine età, durata del diabete, livelli di HbA1c neuropatia e retinopatia, numero di farmaci assunti, neoplasie e fattori socio-famigliari emergono come variamente associate a ipoglicemie sia severe che sintomatiche.

Nel 2015 è avvenuta la pubblicazione su ACTA Diabetologica dell'analisi dell'ipoglicemia nei 206 pazienti con diabete di tipo 1 la quale fornisce importanti informazioni sul tasso di ipoglicemie e correlati⁽²⁾. Può sembrare una casistica non particolarmente numerosa ma in realtà è la maggiore casistica reperibile in letteratura su cui sia stata effettuata un analisi delle ipoglicemie in soggetti con diabete di tipo 1 dal 2000 ad oggi.

La popolazione di soggetti di tipo 1 del campione Hypos-1 presenta le seguenti caratteristiche: 47.3% maschi, età media 42.4±14.0 anni, durata del diabete 19.0±11.9 anni, HbA1c 7.8±1.2%.

33 hanno riferito un'ipoglicemia severa (16.5% del campione) nei 12 mesi precedenti mentre quelli con ipoglicemia sintomatica nelle 4 settimane antecedenti sono stati 162 pari al 78.6% del campione (Tabella 3). L'incidenza di ipoglicemie severe è risultato 0.49 (0.40-0.60) eventi/persona-anno.

Nelle severe si è rilevata una tendenza al raggruppamento degli episodi con il 21.7% dei soggetti che riportavano 3-6 episodi e il 12.5% 10-12 episodi. Tra I soggetti con ipoglicemie sintomatiche il numero di episodi varia da 1 a 60 (1-3 episodi per il 49.1% dei casi, 4-9 episodi per il 29.8%, 10-19 episodi per il 16.1%, e 20 o più episodi per il 5.0%). Anche nel tipo 1 tra I fattori di rischio correlati agli ipoglicemie maggiori spiccano i precedenti episodi e che aumentano il rischio di recidiva (IRR 3.88 (2.39-6.30) e le precedenti ipoglicemie sintomatiche IRR 2.40 (1.19-4.84). La neuropatia anche essa aumenta la probabilità di ipoglicemie di circa 3 volte. L'incidenza di ipoglicemie sintomatiche è risultata

Tabella 3. Incidenza totale e per sottogruppi di ipoglicemia nel diabete tipo 1 (dallo studio Hypos-1).

| Ipoglicemie | Popolazione totale | In base al trattamento | | |
|-----------------------|--------------------|------------------------|-------------|--------------|
| | | Microinfusore | Basal-bolus | Altri schemi |
| Severe | 0.49 | 0.50 | 0.49 | 0.48 |
| Sintomatiche totali | 53.5 | 81.5 | 46.5 | 39.6 |
| Sintomatiche diurne | 33.9 | 40.1 | 33.8 | 25.1 |
| Sintomatiche notturne | 13.5 | 20.0 | 11.7 | 10.8 |

I dati sono espressi come numero di eventi per persona-anno.

Complessivamente, sono stati analizzati i dati di 206 soggetti con età media 42.4±14.0 anni; 43.7% maschi; durata di malattia 19±12 anni; HbA1c 7.8±1.2 anni. Il 23.3% era trattato con microinfusore, il 60.7% con schema basal-bolus e il 16.0% con altri schemi insulinici.

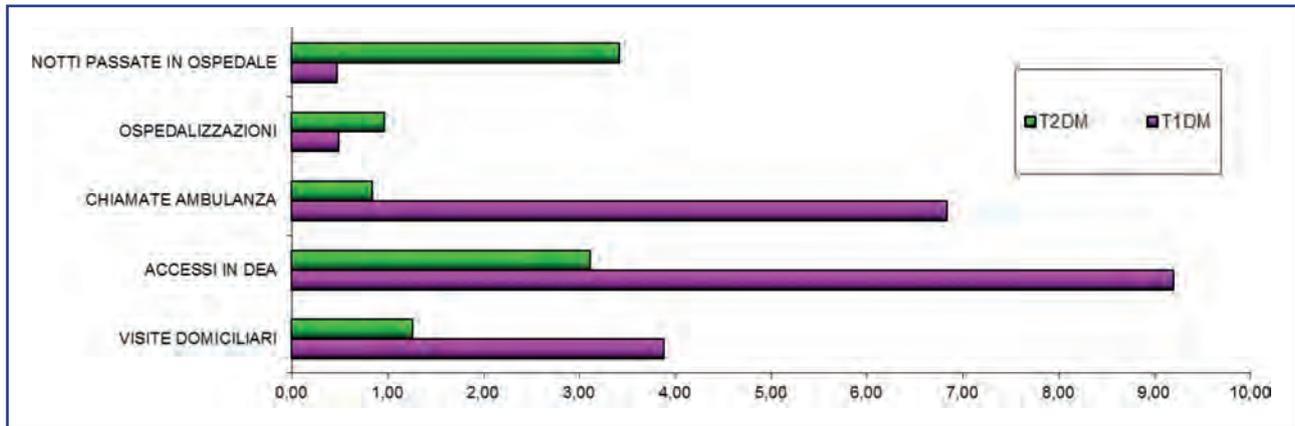


Figura 1. Studio Hypos-1: impatto delle ipoglicemie sul consumo di risorse sanitarie dirette. Rappresentazione a barra del tasso di incidenza per 100 anni-persona.

53.3 eventi/persona-anno, con incidenza relativa (IRR) significativamente aumentati nelle donne, nei soggetti con maggiore istruzione, minor durata di malattia o con microinfusore. IRR ridotti sono stati rilevati in soggetti obesi, con neuropatia o con età superiore a 50 anni.

Volendo sintetizzare i risultati dello studio Hypos-1 nei soggetti con diabete di tipo 1 potremmo affermare che meno del 20% di soggetti sono completamente esenti da ipoglicemie e almeno 1 su 6 ha sperimentato un episodio grave negli ultimi 12 mesi.

Costi indiretti dell'ipoglicemia. Un settore inesplorato. Le info dello studio Hypos-1

Il dato nuovo di Hypos-1, su cui si stanno eseguendo analisi in corso di pubblicazione, è l'impatto sul consumo di risorse che risulta la parte più originale e inno-

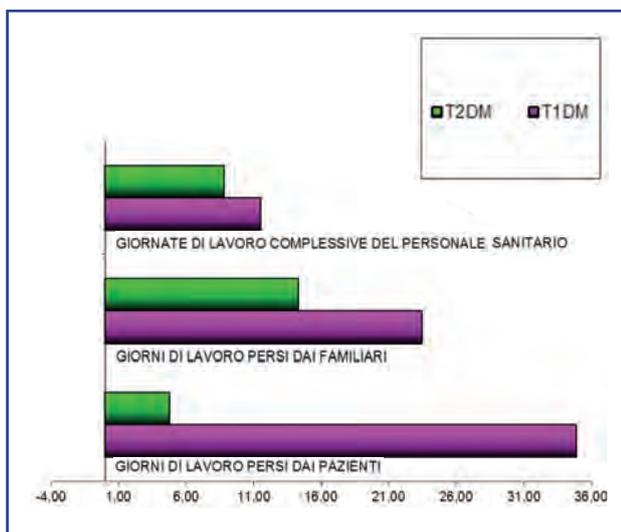


Figura 2. Studio Hypos-1: impatto delle ipoglicemie sul consumo di risorse sanitarie indirette. Rappresentazione a barra del tasso di incidenza per 100 anni-persona.

vativa del progetto. L'aver rilevato variabili come dati di ospedalizzazione passaggio in DEA o giornate di lavoro perse dal paziente o da chi lo assiste permette ora di ricostruire l'impatto di questa complicanza su costi indiretti assistenziali ma anche su costi economici di interesse sociale (Tabelle 4, 5, 6 e Figure 1 e 2).

È molto interessante notare come l'ospedalizzazione e la necessità di assistenza siano più alte nel tipo 2, ed è probabile che questo sia dovuto alle comorbidità e all'età avanzata. Per contro nel tipo 1, trattandosi di soggetti più giovani e in età lavorativa, l'ipoglicemia impatta di più sull'accesso al DEA e sulle giornate di lavoro perse.

Fattori di rischio e personalizzazione della terapia insulinica

Le ipoglicemie nel diabete sono un capitolo a sé 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.

Nel 2010 era stata pubblicata da Kelly⁽¹¹⁾ una meta-analisi di studi di intervento compiuti sul diabete in era pre-incretinica che ha fatto epoca in quanto emergeva 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. Le conclusioni sono chiare: 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

Tabella 4. Valutazione dell'utilizzo delle risorse sanitarie in base al tipo di diabete nel campione Hypos-1.

| Durante gli ultimi 12 mesi... | DM1 (N = 33)* | DM2 (N = 88)* |
|---|------------------|------------------|
| Hai chiamato il medico a casa per una severa ipoglicemia? Quante volte? | | |
| Pazienti con almeno 1 visita domiciliare (%) | 20.7 | 24.7 |
| Distribuzione delle visite domiciliari (%): | | |
| 0 | 79.3 | 75.3 |
| 1 | 13.8 | 19.5 |
| 2 | 6.9 | 3.9 |
| 3 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 1.3 |
| Numero complessivo di visite domiciliari (N) | 8 | 25 |
| Sei andato al pronto soccorso per una severa ipoglicemia? Quante volte? | 44.8 | 46.8 |
| Pazienti con almeno un accesso in DEA (%) | | |
| Distribuzione degli accessi in DEA (%): | | |
| 0 | 55.2 | 53.2 |
| 1 | 24.1 | 39.2 |
| 2 | 20.7 | 5.1 |
| 6 | 0 | 1.3 |
| 20 | 0 | 1.3 |
| Numero complessivo degli accessi in DEA (N) | 19 | 65 |
| Hai chiamato un'ambulanza per andare in DEA per una severa ipoglicemia? Quante volte? | 29.6 | 21.6 |
| Pazienti con almeno una chiamata di ambulanza (%) | | |
| Distribuzione delle chiamate di ambulanza (%): | | |
| 0 | 72.4 | 78.4 |
| 1 | 10.3 | 20.3 |
| 2 | 13.8 | 0 |
| Numero complessivo delle chiamate di ambulanza (N) | 14 | 17 |
| Sei stato ospedalizzato per una severa ipoglicemia? | | |
| Pazienti con almeno un'ospedalizzazione (%) | 3.5 | 26.3 |
| Distribuzione del numero di ospedalizzazioni (%): | | |
| 0 | 96.5 | 73.7 |
| 1 | 3.5 | 25.0 |
| 20 | 0 | 1.3 |
| Numero complessivo delle ospedalizzazioni (N) | 1 | 20 |
| Distribuzione delle notti trascorse in ospedale (%): | | |
| 0 | 96.5 | 73.3 |
| 1 | 3.5 | 12.0 |
| 2 | 0 | 4.0 |
| 3 | 0 | 1.3 |
| 5 | 0 | 4.0 |
| 6 | 0 | 1.3 |
| 7 | 0 | 1.3 |
| 10 | 0 | 1.3 |
| 15 | 0 | 1.3 |
| Numero complessivo delle notti trascorse in ospedale (N) | 1 | 71 |
| Sei mai stato indirizzato ad un servizio di diabetologia per una visita dopo un'ospedalizzazione/accesso in DEA? | | |
| Si | 45.5 | 30.0 |
| No | 54.5 | 70.0 |

* N di pazienti con almeno un episodio di severa ipoglicemia.

Tabella 5. Valutazione della perdita di produttività da ipoglicemia nel campione Hypos-1.

| Durante le ultime 4 settimane... | DM1 (N = 167)* | DM2 (N = 606)* |
|---|-------------------|-------------------|
| Hai lasciato il luogo di lavoro per ipoglicemia almeno una volta? (%) | | |
| Si | 3.0 | 1.9 |
| No | 70.5 | 52.0 |
| N/A (paziente che non lavora) | 26.5 | 46.2 |
| Numero complessivo delle volte in cui i pazienti hanno abbandonato il luogo di lavoro per ipoglicemia (N) | 5 | 20 |
| Non sei andato al lavoro per ipoglicemia? (%) | | |
| Si | 4.2 | 1.4 |
| No | 69.3 | 52.0 |
| N/A (paziente che non lavora) | 26.5 | 46.6 |
| Numero complessivo dei giorni di lavoro persi dai pazienti (N) | 6 | 8 |
| I tuoi familiari si sono dovuti assentare dal lavoro per una tua ipoglicemia? (%) | | |
| Si | 1.8 | 2.6 |
| No | 98.2 | 97.4 |
| Numero complessivo dei giorni di lavoro persi dai familiari dei pazienti (N) | 4 | 24 |
| Hai richiesto assistenza al personale sanitario? (%) | | |
| Si | 0.6 | 1.4 |
| No | 99.4 | 98.6 |
| Numero complessivo dei giorni lavorativi del personale sanitario (N) | 2 | 15 |
| Hai cambiato la tua residenza per ricevere assistenza? (%) | | |
| Si | 0 | 2.4 |
| No | 100 | 97.6 |
| Numero complessivo dei giorni trascorsi in altra residenza per essere assistito (N) | 0 | 15 |
| Sei stato impossibilitato a prestare assistenza ad altri di cui normalmente ti occupi a causa dell'ipoglicemia (%)? | | |
| Si | 3.0 | 0.8 |
| No | 63.9 | 70.0 |
| N/A (paziente che non assiste nessuno) | 33.1 | 29.1 |

* N di pazienti con almeno un episodio di severa o sintomatica ipoglicemia.

Tabella 6. Impatto dell'ipoglicemia sull'utilizzo di risorse sanitarie e sulla produttività.

| Impatto sull'utilizzo delle risorse | T1DM | | T2DM | |
|--|-------|-------------|-------|-------------|
| | IR* | 95% CIs* | IR | 95% CIs |
| Visite domiciliari | 3.89 | 3.77-4.02 | 1.26 | 1.19-1.33 |
| Accessi in DEA | 9.20 | 9.02-9.39 | 3.12 | 3.01-3.23 |
| Chiamate ambulanza | 6.84 | 6.68-7.01 | 0.84 | 0.79-0.90 |
| Ospedalizzazioni | 0.49 | 0.45-0.54 | 0.97 | 0.91-1.03 |
| Notti trascorse in ospedale | 0.48 | 0.44-0.53 | 3.42 | 3.31-3.54 |
| Impatto sulla produttività | | | | |
| Giorni di lavoro persi dai pazienti | 34.90 | 34.54-35.27 | 4.78 | 4.65-4.92 |
| Giorni di lavoro persi dai familiari | 23.48 | 23.18-23.78 | 14.31 | 14.07-14.54 |
| Giornate di lavoro complessive del personale sanitario | 11.54 | 11.33-11.75 | 8.81 | 8.63-9.00 |

* Incidence Rates per 100 person-years and 95% Confidence Intervals.

alfa-cellule solo quando i livelli di glucosio sono elevati.

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 Degludec⁽¹²⁾ 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, o con ipoglicemizzanti orali o 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. È quindi molto importante che la scelta delle insuline (long acting, rapida e ultrarapida) sia personalizzata basandosi sulle caratteristiche del paziente, ma anche sulla sua storia anamnestica, sulle comorbilità e sul pattern dell'autocontrollo rilevato (prevalente iperglicemia a digiuno, post prandiale o ambedue). Una corretta conoscenza della farmacocinetica e farmacodinamica delle varie insuline è un valore aggiunto nella scelta.

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.

Conseguenze dell'ipoglicemia

L'ipoglicemia ha conseguenze organiche sull'endotelio, sul sistema cardiovascolare e sul sistema nervoso

centrale⁽¹³⁾, 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 soggetti 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). 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⁽¹⁴⁾. Lo stress endoteliale del momento compromette i meccanismi di vasodilatazione e quindi la capacità di reagire ad insulti ischemici⁽¹⁵⁾. 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 ed eventi ma non altrettanto chiaro è risultato il legame tra trattamento intensivo e mortalità⁽¹⁶⁾. Una metanalisi di Mannucci del 2009⁽¹⁷⁾, 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⁽¹⁸⁾. È corretto tuttavia segnalare come il deficit cognitivo stesso, pre-esistente, attraverso difetti mnesici 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 nei 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 anti-coagulanti, 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.

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.

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 rimane il cardine dell'intervento, seguito da una attenta disamina di quali sono le possibili cause dell'episodio in modo da impostare 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 7) che è alla portata di parenti o badanti correttamente informati ed educati. 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.

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 se il paziente ha avuto episodi e a quali valori, se ha perso sensibilità, 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.

Conclusioni

Forse in tema di gestione clinica dell'ipoglicemia non vi è stata una particolare evoluzione: l'evoluzione vi è stata nella formazione e presa di coscienza degli operatori e nei nuovi farmaci.

Quindi, promuovere l'informazione e la formazione per una migliore conoscenza e capacità di prevenzione delle ipoglicemie è un obbligo prioritario. È necessario fare il punto su epidemiologia, ricerca, clinica, costi e impatto sulla qualità della vita delle ipoglicemie, e analizzare le nuove molecole che, grazie alla ricerca dell'industria del farmaco, riducono il peso del problema e diventano disponibili per l'uso quotidiano. Tutto questo rappresenta un importante tassello nell'aggiornamento

Tabella 7. *Trattamento dell'ipoglicemia grave in ambienti dove non sia possibile l'assistenza di personale sanitario.*

- Intervento da parte di familiari o badante
- 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

continuo. Il diabetologo diventa il catalizzatore tramite cui i vantaggi dell'innovazione farmacologica si affiancano a quelli dell'educazione terapeutica e si traducono in miglioramento della cura, e della qualità della vita, dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Corsi A, Iannarelli M, Baccetti F, Lucisano L, Nicolucci A and Rossi MC, On behalf the HYPOS-1 Study Group. Incidence and Correlates of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. The Hypo-1 Study. *J Diabetes Metab* 5:3, 2014. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.1000344>.
2. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Agialoro A, Chiambretti A, Baccetti F, Gentile FM, Lucisano G, Nicolucci A, Rossi MC; HYPOS-1 Study Group of AMD. Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes. Results of the HYPOS-1 study. *Acta Diabetol* 2015 Feb 12.
3. Cryer PE. Hypoglycemia in Diabetes: Pathophysiology, Prevention and Prevention. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2009.
4. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 33(6):1389-94, 2010.
5. 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.
6. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 24, 2008.
7. Lombardo F, Maggini M, Gruden G, Bruno G. Temporal trend in hospitalizations for acute diabetic complications: a nationwide study, Italy, 2001-2010. *PLoS One* 23;8(5):e63675, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0063675. Print 2013.
8. Marchesini G, Veronese G, Forlani G, Forlani Giulia, Ricciardi LM, Fabbri A, and the Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU). The Management of Severe Hypoglycemia by the Emergency System: the HYPOTHESYS Study. *NMCD* in press
9. The DCCT Research Group: Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 46:271-286, 1997.
10. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, Band MM, Reekie G, Leese GP, DARTS/MEMO Collaboration. Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 22:749-755, 2005.
11. 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* 15;151(6):394-403, 2009.
12. 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.
13. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 33(6):1389-94, 2010.
14. 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.
15. Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgu J, Fonseca V. Association of hypoglycaemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 26:1485-1489, 2003.

16. 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.
17. 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.
18. 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.
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.

