

# AMD

*il giornale di*

*Rivista  
dell'Associazione  
Medici  
Diabetologi*

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

## Ipoglicemia e diabete: tra temi tradizionali e approcci innovativi

• Presentazione C.B. Giorda	• Introduction and aims C.B. Giorda	2
• L'impatto clinico, sociale ed economico delle ipoglicemie: il contributo della ricerca italiana ad una visione globale del problema A. Nicolucci	• The clinical, social and economic impact of hypoglycaemia: the contribution of Italian research for a comprehensive assessment of the problem A. Nicolucci	3
• Aspetti clinici delle ipoglicemie nel diabete tipo 1 e di tipo 2 C.B. Giorda	• Clinical aspects of hypoglycaemia in type 1 and type 2 diabetes C.B. Giorda	7
• Nuove terapie a basso impatto sulle ipoglicemie: prospettive future E. Mannucci	• New therapies with low risk of hypoglycaemia: future perspectives E. Mannucci	16

## Presentazione

---

*Nel trattamento del diabete, l'ipoglicemia è l'evento più temuto dai pazienti, dai team diabetologici ma anche da tutti gli operatori che non si occupano in primo luogo di diabete. Lavorando in divisioni di Medicina ospedaliera, ricordo come molti colleghi o caposala fossero poco coinvolti negli sforzi per migliorare il controllo metabolico del paziente ma fossero molto attenti a evitare le ipoglicemie, eventi sgradevoli, improvvisi, che impegnavano il personale del reparto e lasciavano il segno.*

*Forse per le scarse possibilità di prevenzione, negli ultimi anni 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 si è coniato il termine di "DCCT paradox", ovvero le emoglobine glicate migliori si raggiungono soltanto aumentando la frequenza di ipoglicemie.*

*Ma l'ipoglicemia non ha soltanto risvolti clinici. 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 e che la cautela eccessiva nell'evitare oscillazioni glicemiche spesso dà 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.*

*E infine i costi, diretti e indiretti. Costi dovuti all'ospedalizzazione o al ricorso a cure ambulatoriali più intense o di assenze dal lavoro, 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 familiari più prossimi.*

*Promuovere l'informazione e la formazione per una migliore conoscenza e capacità di prevenzione delle ipoglicemie è quindi un obbligo prioritario per una società scientifica. Una monografia come questa, che fa il punto su epidemiologia, ricerca, clinica, costi e impatto sulla qualità della vita delle ipoglicemie, e dove si analizzano le nuove molecole che, grazie alla ricerca dell'industria del farmaco, riducono il peso del problema e diventano disponibili per l'uso quotidiano, rappresenta un importante tassello nell'aggiornamento 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.*

*Un ringraziamento doveroso va ad Antonio Nicolucci e ad Edoardo Mannucci che hanno affrontato con la consueta chiarezza temi nuovi e originali.*

Carlo B. Giorda  
Presidente AMD

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



A. Nicolucci  
nicolucci@negrisud.it

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

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

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

### Riassunto

Le ipoglicemie sono responsabili di un grave impatto clinico, sociale ed economico. Dal punto di vista clinico, le ipoglicemie severe possono accrescere il rischio di morte improvvisa e possono essere responsabili nelle persone anziane di aumentato rischio di danno cardiovascolare, cerebrovascolare, di demenza e di incidenti e cadute. Le ipoglicemie possono inoltre contribuire allo sviluppo delle complicanze croniche del diabete anche attraverso meccanismi indiretti, legati all'impatto negativo sulla qualità di vita e quindi sull'adesione alle terapie e il raggiungimento dei target terapeutici.

Dal punto di vista sociale, il verificarsi di episodi di ipoglicemia incide su molti aspetti della vita quotidiana, quali l'attività lavorativa, la vita sociale, la guida, la pratica sportiva, le attività del tempo libero, il sonno. Come conseguenza, le persone che hanno avuto esperienza di ipoglicemie, specie se severe, tendono a riportare una peggiore qualità di vita e maggiori preoccupazioni legate alla malattia.

Le ipoglicemie sono responsabili di costi diretti e indiretti importanti. I costi diretti sono principalmente legati all'accesso al pronto soccorso o al ricovero in ospedale. I costi indiretti, legati alla perdita di produttività ed assenza dal posto di lavoro, risultano rilevanti anche in caso di ipoglicemie lievi/moderate.

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

### Summary

Hypoglycemic episodes are responsible for a major clinical, social, and economical impact, with important regulatory and legislative implications.

From a clinical perspective, severe hypoglycemia may increase the risk of sudden death; in older people, it may be responsible for increased risk of cardiovascular and cerebro-

vascular damage, dementia, and accidents and falls. Hypoglycemia may also contribute to the development of chronic complications of diabetes through indirect mechanisms, related to the negative impact on quality of life, which in turn influences treatment adherence and the achievement of therapeutic targets.

From the social point of view, the occurrence of episodes of hypoglycemia affects many aspects of daily life such as work, social life, driving, playing sport, leisure activities, and sleep. As a result, people who have experienced hypoglycemia, especially if severe, tend to report a worse quality of life and major concerns related to the disease.

Hypoglycemia is responsible for significant direct and indirect costs. Direct costs are primarily associated with access to the emergency room or hospitalization. Indirect costs are related to lost productivity and absence from work, which are also relevant in cases of mild hypoglycemia.

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

Le ipoglicemie rappresentano il più comune effetto collaterale di molte terapie per il diabete e sono responsabili di un grave impatto clinico, sociale ed economico. Dal punto di vista clinico, le ipoglicemie severe possono accrescere il rischio di morte improvvisa nelle persone con diabete di tipo 2 ma probabilmente anche in quelle con diabete di tipo 1<sup>(1)</sup>. Inoltre, ipoglicemie ripetute possono essere responsabili nelle persone anziane di aumentato rischio di danno cardiovascolare, cerebrovascolare, di demenza e di incidenti e cadute<sup>(1-4)</sup>. Questi dati sono particolarmente preoccupanti alla luce dell'elevata prevalenza del diabete fra le persone anziane (due terzi delle persone con diabete di tipo 2 hanno più di 65 anni) e dei trend in crescita

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

della popolazione ultrasessantacinquenne nel nostro Paese, aumentata di due milioni fra il 2002 e il 2010. La crescita del numero di soggetti diabetici anziani, con pluripatologie e in trattamento polifarmacologico, renderà il problema delle ipoglicemie sempre più rilevante.

Oltre agli effetti negativi suddetti, le ipoglicemie possono contribuire allo sviluppo delle complicanze croniche del diabete attraverso meccanismi indiretti, legati all'impatto negativo sulla qualità di vita e quindi sull'adesione alle terapie e il raggiungimento dei target terapeutici. Dal punto di vista della persona con diabete, le ipoglicemie rappresentano un evento traumatico, che genera ansia e paure di successivi episodi e può ridurre l'adesione alle terapie, rendendo ancora più difficile il mantenimento di un buon controllo metabolico. Le ipoglicemie hanno un impatto negativo su molti aspetti della vita quotidiana, quali l'attività lavorativa, la vita sociale, la guida, la pratica sportiva, le attività del tempo libero, il sonno. Diversi studi hanno documentato che le persone che hanno avuto esperienza di ipoglicemie, specie se severe, tendono a riportare una peggiore qualità di vita e maggiori preoccupazioni legate alla malattia. È stato evidenziato come le persone in trattamento per il diabete, specie se con insulina, tendono ad essere più preoccupate per le ipoglicemie che per le complicanze a lungo termine della malattia<sup>(5)</sup>. Tale preoccupazione è spesso responsabile di comportamenti errati di compensazione (assunzione di cibi o bevande zuccherate per mantenere la glicemia a valori di sicurezza), determinando di fatto un peggior controllo metabolico<sup>(6)</sup>. Comportamenti compensatori errati sono molto frequenti fra gli adolescenti e i giovani adulti<sup>(7)</sup>, ma anche fra i genitori di bambini affetti da diabete<sup>(8)</sup>, rendendo particolarmente difficile il raggiungimento dei target terapeutici stabiliti nelle fasce di età più giovani.

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

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

Anche le ipoglicemie meno gravi hanno un importante impatto sui costi indiretti a causa della perdita di produttività. Uno studio recente ha valutato la perdita di produttività associata alle ipoglicemie minori in 4 paesi<sup>(12)</sup>. Fra coloro che avevano riferito un episodio di ipoglicemia minore durante le ore lavorative, il 18.3% riportava un'assenza dal lavoro per una media di 9.9 ore. Fra coloro che avevano avuto un episodio al di fuori dell'orario di lavoro, il 22.7% è arrivato tardi al lavoro o non si è recato al lavoro. La perdita di produttività è stata massima per gli episodi notturni, con una media di 14.7 ore di lavoro perse. Nella settimana successiva all'episodio è stato registrato un eccesso medio di test di automonitoraggio della glicemia di 5.6 test. Il numero di ore di lavoro perse ha determinato costi indiretti compresi fra 26 e 55 dollari per episodio, cui si aggiungono i costi out of pocket per il paziente. Tali costi sembrano marginali, ma se moltiplicati per il numero di pazienti e per il numero di episodi/paziente si traducono in un costo medio per paziente/anno di 2294 \$ (range 1939-2986).

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

## Lo studio HYSBERG

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

## Lo studio HYPOS

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

## Lo studio SHIP-D

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

## Lo studio DAWN-2

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

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

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

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

## Conclusioni

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

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

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

## BIBLIOGRAFIA

1. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*;34 Suppl 2:S132-7, 2011.
2. Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, Price JF. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol*;7:108-14, 2011.
3. Halimi S. Acute consequences of hypoglycaemia in diabetic patients. *Diabetes Metab*; 36(Suppl. 3):S75-S83, 2010.
4. Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Ann Pharmacother*;44:712-7, 2010.
5. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*; 28: 1245-9, 2005.
6. Barnett AH, Cradock S, Fisher M, Hall G, Hughes E, Middleton A. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*;64:1121-9, 2010.
7. Di Battista AM, Hart TA, Greco L, Gloizer J. Type 1 diabetes among adolescents: reduced diabetes self-care caused by social fear and fear of hypoglycemia. *Diabetes Educ*;35:465-75, 2009.
8. Barnard K, Thomas S, Royle P, Noyes K, Waugh N. Fear of hypoglycaemia in parents of young children with type 1 diabetes: a systematic review. *BMC Pediatr*;10:50, 2010.
9. Williams SA, Pollack MF, Dibonaventura M. Effects of hypoglycemia on health-related quality of life, treatment satisfaction and healthcare resource utilization in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*;91:363-70, 2011.
10. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*;365:2002-12, 2011.
11. Hammer M, Lammert M, Mejías SM, Kern W, Frier BM. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ*;12:281-90, 2009.
12. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health*;14:665-71, 2011.
13. Peyrot M, Burns KK, Davies M, Forbes A, Hermanns N, Holt R, Kalra S, Nicolucci A, Pouwer F, Wens J, Willaing I, Skovlund SE. Diabetes Attitudes Wishes and Needs 2 (DAWN2): A multinational, multi-stakeholder study of psychosocial issues in diabetes and person-centred diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 (Epub ahead of print).

## 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<sup>(1)</sup> 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<sup>(2)</sup>. 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<sup>(2)</sup>.

Una nozione di estremo interesse, per la ricaduta clinica che possiede, è che il cut-off ipoglicemico è influenzato dalla glicemia media antecedente<sup>(3)</sup>, 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.

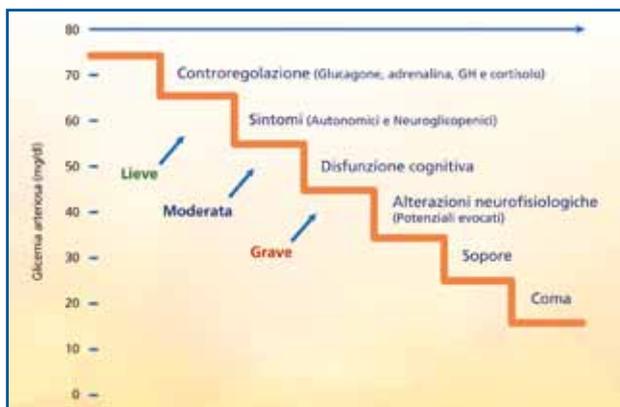


Figura 2. Sequenza standard di eventi e sintomi in relazione alla discesa della glicemia.



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 neuglucoenesi epatica, utilizzano in condizioni di necessità<sup>(2)</sup>. 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<sup>(4)</sup>.

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<sup>(5,6)</sup>. 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	
<b>Autonomici</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ansia</li> <li>○ Tachicardia</li> <li>○ Tremore</li> <li>○ Fame</li> <li>○ Senso di freddo</li> <li>○ Sudorazione</li> </ul>	<b>Neuroglicopenici</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Disturbi dell'attenzione</li> <li>○ Tempi di reazione</li> <li>○ Coordinazione</li> <li>○ Parestesie</li> <li>○ Vertigini</li> <li>○ Allucinazioni e deliri</li> <li>○ Convulsioni</li> <li>○ Coma</li> <li>○ Morte</li> </ul>

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<sup>(7,8)</sup>.

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<sup>(9)</sup>.

Tabella 2. Ipoglicemie a digiuno da ipoproduzione di glucosio.

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

Tabella 3. Ipoglicemie a digiuno da iperconsumo di glucosio.

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

## 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<sup>(10)</sup> 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<sup>(11)</sup> 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<sup>(12)</sup>, 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<sup>(4)</sup>, 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)<sup>(4)</sup>. 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<sup>(13)</sup>. Lo stress endoteliale del momento compromette i meccanismi di vasodilatazione e quindi la capacità di reagire ad insulti ischemici<sup>(14)</sup>. 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<sup>(15)</sup>. Una metanalisi di Mannucci del 2009<sup>(16)</sup>, 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<sup>(17,18)</sup>. È corretto tuttavia segnalare come il deficit cognitivo stesso, preesistente, 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 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<sup>(19)</sup>.

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"> <li>- se è ≤70 mg/dl, ripetere step 2 e 3</li> <li>- se è &gt;70 mg/dl continuare con step 4</li> </ul>
○	Considerare se: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ipoglicemizzante a lunga emivita o insulina attiva</li> <li>- l'ipoglicemia si è verificata durante o dopo esercizio fisico</li> <li>- manca molto tempo al pasto successivo</li> <li>- assumere altri carboidrati a rapido/lento assorbimento</li> </ul>
○	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.

## 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

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)
<b>Ipoipoglicemia con neuroglicopenia</b>
○ 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

del proprio stato di salute<sup>(3)</sup>. 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<sup>(4)</sup>. 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<sup>(5)</sup>. 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<sup>(6)</sup>. 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<sup>(9)</sup>. Da un database amministrativo è stato stimato che, nella sola Inghilterra, il trattamento delle ipoglicemie ammonta in un anno a 13 milioni di sterline<sup>(10)</sup>. 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<sup>(11)</sup>. 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<sup>(12)</sup>.

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  $\geq 18$  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

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

*Ipoglicemie 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.

*Ipoglicemie 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<sup>(26)</sup>, 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<sup>(27)</sup>. 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<sup>(29)</sup>:

- 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.

## Nuove terapie a basso impatto sulle ipoglicemie: prospettive future



E. Mannucci

edoardo.mannucci@unifi.it

Agenzia Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

**Parole chiave:** Ipoglicemia, Insulina, Diabete di tipo 2

**Key words:** Hypoglycemia, Insulin, Type 2 diabetes

Il Giornale di AMD, 2013;16; S2: 16-20

### Riassunto

L'ipoglicemia è un evento potenzialmente pericoloso, non solo per le alterazioni immediate dello stato di coscienza, ma anche quale fattore di rischio per le cadute nell'anziano; inoltre, esistono evidenze crescenti di un suo possibile impatto negativo sulla mortalità cardiovascolare. In passato, un rischio elevato di ipoglicemie era il prezzo inevitabile da pagare per ottenere un buon controllo metabolico. Oggi, almeno nel diabete di tipo 2, la disponibilità di un numero crescente di farmaci (come gli inibitori della DPP4 e gli agonisti del GLP-1) che non determinano ipoglicemia, oltretutto dotati di un profilo d'azione apparentemente favorevole sul piano cardiovascolare, permette di ottenere un buon controllo in moltissimi pazienti senza dover ricorrere a sulfaniluree, glinidi o insulina, e quindi azzerando di fatto il rischio ipoglicemico. Nei casi in cui l'insulina è comunque necessaria, l'incidenza di ipoglicemie può essere ridotta in modo sostanziale attraverso la scelta di schemi terapeutici personalizzati sulla base delle glicemie del paziente, evitando la combinazione con le sulfaniluree ed utilizzando gli analoghi anziché l'insulina umana. In particolare, l'introduzione dell'analogo lento degludec permetterà di ridurre ulteriormente il rischio di ipoglicemie, sia nel diabete di tipo 1 che nei pazienti insulino-trattati con diabete di tipo 2.

### Summary

Hypoglycemia, besides being potentially dangerous because it induces perturbations of vigilance, is also as a risk factor for falls in the elderly. Furthermore, a growing body of evidence suggests that hypoglycemia could have a negative effect on cardiovascular mortality. In the past, a high hypoglycemic risk was inevitable when seeking near-normoglycemia in patients with diabetes. Nowadays, in type 2 diabetes, the availability of many newer drugs (such as DPP4 inhibitors and GLP1 receptor agonists), which do not induce hypoglycemia and which have a favorable profile of action on cardiovascular risk, allows an accurate metabolic control in a majority of patients without the need to prescribe sulfonylureas, glinides or insulin – thus limiting hypoglycemic risk. In those cases in which insulin is still needed, the incidence of hypoglycemia can be substantially reduced by choosing personalized treatment schemes based on patients' glucose profiles, by avoiding the combination of insu-

lin with sulfonylureas, and by using insulin analogues instead of human insulin. In particular, the introduction of the long-acting insulin analogue degludec will allow a further reduction of hypoglycemic risk, both in type 2 and insulin-treated type 2 diabetic subjects.

### L'ipoglicemia: un evento potenzialmente pericoloso

L'ipoglicemia, assieme all'aumento di peso, è l'effetto collaterale più comune delle terapie farmacologiche per il diabete. Nei grandi trial, il miglioramento del compenso glicometabolico si associa sempre ad un aumento cospicuo dell'incidenza di ipoglicemia, seppure in maniera variabile da uno studio all'altro<sup>(1-4)</sup>.

L'ipoglicemia, oltre ad essere percepita quale evento fastidioso dal paziente, ha conseguenze potenzialmente gravi sullo stato di salute. Essa può condizionare la capacità di guidare veicoli o manovrare macchinari, generando il rischio di incidenti; di ciò tiene conto, ad esempio, la legislazione attuale sulle patenti di guida. Inoltre, soprattutto nei pazienti anziani, l'ipoglicemia può essere un fattore di rischio per le cadute e, conseguentemente, per le fratture traumatiche; in effetti, l'incidenza complessiva di fratture è più elevata nei pazienti che effettuano terapie con farmaci ad alto rischio di ipoglicemia, come l'insulina<sup>(5)</sup>. L'attivazione simpato-adrenergica conseguente all'ipoglicemia potrebbe avere anche effetti negativi sul piano cardiovascolare<sup>(6)</sup>. In effetti, nei trial in cui l'intensificazione della terapia per il diabete provoca molte ipoglicemie<sup>(3,4)</sup>, si osserva anche un aumento della mortalità cardiovascolare<sup>(7)</sup>.

Queste considerazioni hanno spinto gli estensori delle linee guida a raccomandare un controllo glicemico meno stretto nei pazienti anziani, fragili o con comorbidità, nei quali l'impatto negativo dell'ipoglicemia potrebbe superare i potenziali benefici del buon controllo metabolico<sup>(8)</sup>. Questo approccio prevede però che l'ipoglicemia sia un evento pressoché inevitabile quando si ricerca un controllo glicemico molto stretto; l'evoluzione della terapia farmacologica consente invece, in un numero crescente

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

di casi, di ottenere un controllo glicemico ottimale senza incrementare il rischio ipoglicemico.

## Le terapie anti-iperglicemizzanti e non ipoglicemizzanti

Negli ultimi anni, il numero di farmaci disponibili per il trattamento del diabete di tipo 2 è rapidamente aumentato (Tabella 1). Ormai, la maggior parte delle molecole in uso è in grado di ridurre l'iperglicemia senza determinare alcun rischio di ipoglicemia.

Tra i farmaci tradizionali, la metformina unisce caratteristiche di grande efficacia, soprattutto a lungo termine<sup>(9)</sup>, ad un rischio ipoglicemico pressoché nullo. Sebbene i possibili vantaggi extraglicemici sul rischio cardiovascolare, ipotizzati sulla base dei risultati dello *UK Prospective Diabetes Study*<sup>(10)</sup>, non siano stati successivamente confermati<sup>(11)</sup>, la metformina viene universalmente considerata il farmaco di prima scelta nel trattamento del diabete di tipo 2<sup>(8)</sup>.

In associazione alla metformina, qualora la monoterapia non sia sufficiente, si possono utilizzare numerosi farmaci, la maggior parte dei quali non provoca ipoglicemia. Questo è il caso di acarbose, il cui impiego è però limitato dalla scarsa tollerabilità soggettiva. Una alternativa è rappresentata dal pioglitazone, che ha un profilo di sicurezza cardiovascolare complessivamente favorevole<sup>(12)</sup>, ma che è gravato da alcuni effetti collaterali rilevanti (aumento di peso, aumento del rischio di fratture, aumento di incidenza dei tumori vescicali) e controindicazioni (insufficienza cardiaca, osteoporosi), per cui non può essere utilizzato in tutti i pazienti.

Più recentemente, si sono resi disponibili anche i farmaci attivi sul sistema delle incretine. Gli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP4), assunti oralmente, permettono di ottenere un miglioramento del controllo metabolico senza determinare ipoglicemia, a meno che non siano combinati con insulina o sulfaniluree<sup>(13)</sup>. Questi farmaci, dotati di un buon profilo di sicurezza anche nei soggetti più anziani<sup>(14)</sup>, hanno mostrato anche un interessante profilo di sicurezza sul piano cardiovascolare<sup>(15)</sup>.

In alternativa, gli agonisti recettoriali del GLP-1, somministrati per via sottocutanea, mostrano un'efficacia ancora superiore agli inibitori della DPP4 nella riduzione dell'iperglicemia<sup>(16,17)</sup>, senza rischio ipoglicemico<sup>(17)</sup>. Inoltre, essi sono in grado di ridurre il peso corporeo<sup>(17-19)</sup>, ed hanno effetti tendenzialmente favorevoli sul profilo di rischio cardiovascolare<sup>(20,21)</sup>.

Questi farmaci sono destinati, in larga misura, a soppiantare altre terapie, assai usate in passato, che sono capaci di indurre ipoglicemia: sulfaniluree, repaglinide e insulina. La sicurezza delle sulfaniluree è sempre stata discussa, non soltanto per il rischio di ipoglicemia, ma anche per gli effetti negativi diretti a livello miocardico<sup>(22)</sup>. Nello UKPDS, questi farmaci erano risultati associati ad una morbilità e mortalità cardiovascolare significativamente superiore rispetto alla metformina, a parità di compenso metabolico<sup>(10)</sup>. Anche nei confronti diretti con pioglitazone, con simili valori di emoglobina glicata, le sulfaniluree mostrano un andamento più sfavorevole sullo spessore intima-media carotidea e sulla progressione dell'aterosclerosi coronarica<sup>(23,24)</sup>. Più recentemente, i risultati di piccoli trial hanno suggerito che il trattamento con sulfaniluree potrebbe essere associato ad un rischio cardiovascolare aumentato rispetto agli inibitori della DPP4<sup>(25)</sup>. Considerato che l'efficacia delle sulfaniluree sul controllo metabolico a lungo termine è comunque inferiore a quella dei farmaci insulino-sensibilizzanti<sup>(9)</sup>, questa classe non può essere più considerata un'opzione di prima scelta nel trattamento del diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato con la sola metformina. Sulla repaglinide i dati disponibili sono assai inferiori, ma il suo profilo non sembra differenziarsi molto da quello delle sulfaniluree.

Per quanto concerne l'insulina, l'opinione di alcuni che il suo impiego in fasi precoci del diabete di tipo 2 avrebbe portato a vantaggi per la salute dei pazienti è stata recentemente smentita dallo studio ORIGIN: in un campione di ampie dimensioni e con un adeguato follow-up, l'uso precoce dell'insulina non ha infatti consentito di ottenere alcun beneficio sull'incidenza di malattie cardiovascolari o sulla comparsa di complicanze microvascolari del diabete; gli unici effetti rilevanti

Tabella 1. I farmaci per il diabete di tipo 2.

Farmaco	Efficacia su HbA1c	Effetto sul peso	Effetto sul rischio cardiovascolare	Rischio ipoglicemico
Metformina	Buona	Modesta riduzione	Ridotto (?)	Basso
Sulfaniluree	Discreta	Aumento	Aumentato (?)	Alto
Glinidi	Discreta	Aumento	Aumentato (?)	Alto
Acarbose	Scarsa	Modesta riduzione	Ridotto (?)	Basso
Pioglitazone	Buona	Aumento	Ridotto (?)	Basso
Inibitori DPP4	Discreta	Neutro	Ridotto (?)	Basso
Agonisti GLP-1	Ottima	Riduzione	Ridotto (?)	Basso
Insulina	Ottima	Aumento	Neutro	Alto

erano infatti un aumento del peso corporeo e dell'incidenza di ipoglicemie<sup>(26)</sup>.

Allo stato attuale delle conoscenze, quindi, le evidenze disponibili suggeriscono l'uso prevalente, in aggiunta alla metformina, di farmaci che non provocano ipoglicemia, riservando eventualmente le sulfaniluree ai pazienti inadeguatamente controllati con due o tre farmaci. L'insulina trova impiego specifico in tutti i casi di franco scompenso glicometabolico, oppure nelle fasi più avanzate del diabete, quando la glicemia non può essere controllata adeguatamente in altro modo. Nell'ambito della personalizzazione della terapia, suggerita dai più recenti documenti di consenso sulla terapia del diabete di tipo 2<sup>(27)</sup>, la possibilità di prescrivere farmaci capaci di indurre ipoglicemia si riduce notevolmente.

### La terapia ipoglicemizzante per eccellenza: l'insulina

Mentre le sulfaniluree e le glinidi vengono progressivamente soppiantate dai nuovi farmaci, l'insulina conserva un ruolo insostituibile nel trattamento del diabete. Essa è, ovviamente, l'unico farmaco disponibile per il diabete di tipo 1, ma è anche uno strumento prezioso per la terapia del diabete di tipo 2. Sebbene l'opportunità di iniziare precocemente la terapia insulinica in questa forma di diabete sia stata ridimensionata dopo la pubblicazione dei risultati dello studio ORIGIN<sup>(26)</sup>, la prescrizione di insulina è comunque necessaria quando si ha franco scompenso glicometabolico, oppure quando gli altri farmaci non sono sufficienti a mantenere un controllo metabolico adeguato.

L'ipoglicemia è un effetto collaterale non evitabile della terapia insulinica, quando si intenda ottenere un controllo stretto delle glicemie. Esistono però strategie per minimizzare il rischio ipoglicemico associato alla terapia insulinica. Un primo elemento fondamentale è la personalizzazione degli schemi di terapia insulinica, analogamente a quanto viene raccomandato per la scelta dei farmaci non insulinici<sup>(27)</sup>. Gli studi randomizzati che confrontano vari schemi di trattamento insulinico nei pazienti con diabete di tipo 2 non evidenziano differenze medie rilevanti tra approcci con la sola insulina basale, la sola insulina prandiale o ambedue<sup>(28)</sup>. Ciò non significa che gli effetti dell'insulina siano indipendenti dallo schema utilizzato, ma piuttosto che pazienti diversi ottengono risultati migliori con l'uno o l'altro schema. A parità di glicemia media e di emoglobina glicata, alcuni pazienti presentano iperglicemie prevalentemente postprandiali, altri mostrano iperglicemia a digiuno; è ovvio che le glicemie post-prandiali possono essere meglio controllate con analoghi rapidi (bolus) e la glicemia a digiuno con analoghi lenti (basal). Sulla base dell'andamento delle glicemie nel corso della giornata, si potrà quindi scegliere di prescrivere sola insulina basale (basal only), sola insulina prandiale (bolus only), oppure ambedue<sup>(8)</sup>. Gli schemi rigidi, basati sulla somministrazione iniziale di sola

insulina ritardo (basale), proposti in alcuni documenti di consenso<sup>(28)</sup>, possono facilmente condurre ad ipoglicemia in una parte dei pazienti. Sono quindi da preferire quelle raccomandazioni che prevedono maggiore flessibilità, come gli Standard Italiani di cura<sup>(8)</sup>: la prescrizione di insulina è un lavoro sartoriale, da compiere su misura.

Nel diabete di tipo 2, l'insulina viene generalmente prescritta in associazione ad altri farmaci non insulinici. L'associazione con farmaci insulinico-sensibilizzanti (in particolare la metformina) consente di ridurre il fabbisogno di insulina e di stabilizzare maggiormente le glicemie. Anche l'uso di inibitori della DPP4 riduce il fabbisogno insulinico e migliora il controllo metabolico senza aumentare il rischio ipoglicemico. La combinazione dell'insulina con agonisti del recettore del GLP1 permette di contenere o evitare l'aumento di peso connesso alla terapia insulinica. Meno razionale, invece, è l'associazione dell'insulina con le sulfaniluree: seppure documentata da molti trial clinici di piccole dimensioni, questa combinazione risulta associata ad un rilevante aumento del rischio di ipoglicemie<sup>(30)</sup>. La sospensione della sulfanilurea (o della glinide) al momento di iniziare la terapia con insulina è ritenuta oggi da molti autori una misura efficace per ridurre il rischio ipoglicemico nel diabete di tipo 2.

Una volta scelto lo schema terapeutico e la terapia associata all'insulina, un altro aspetto fondamentale è la scelta della formulazione insulinica più adeguata. Gli analoghi rapidi dell'insulina, grazie alla loro cinetica più favorevole, consentono di controllare più efficacemente l'iperglicemia post-prandiale rispetto all'insulina umana regolare, limitando al tempo stesso il rischio di ipoglicemie post-prandiali tardive<sup>(31)</sup>. Ancora più importanti, ai fini della prevenzione delle ipoglicemie, sono gli analoghi lenti (glargine e degludec): in virtù della maggiore regolarità nell'assorbimento, quando vengono confrontati con l'insulina umana NPH, a parità di controllo metabolico complessivo si associano ad una riduzione cospicua dell'incidenza di ipoglicemie, soprattutto notturne<sup>(32,33)</sup>. Nonostante ciò, anche quando si usano queste molecole, l'incidenza complessiva di ipoglicemie resta rilevante nei pazienti insulinico-trattati.

### Le nuove insuline: degludec

Un ulteriore passo avanti può essere rappresentato da nuovi analoghi dell'insulina, con caratteristiche ancora più favorevoli. Degludec, recentemente approvato dall'Agenzia Europea del Farmaco, è un analogo a lunga durata d'azione che consente di ottenere una copertura ottimale delle 24 ore con una sola somministrazione giornaliera. Dopo l'iniezione sottocutanea, le molecole di degludec si combinano nel sottocute a formare degli ampi aggregati, che poi si dissolvono progressivamente rilasciando le molecole dell'ormone in maniera graduale. Il risultato è un assorbimento ancora più lento rispetto a glargine e tale da garantire una miglior copertura delle 24 ore. Inoltre, sempre in confronto a

glargine, l'assorbimento di degludec è più riproducibile, cioè presenta minore variabilità da un giorno all'altro; ciò è un presupposto per una maggiore stabilità della glicemia e quindi per un minor rischio ipoglicemico<sup>(34)</sup>.

Sono disponibili vari trial con degludec, sia nel diabete di tipo 1 che nel diabete di tipo 2. In particolare, nel diabete di tipo 1 degludec è stata confrontata con glargine, ambedue associate ad aspart in schemi di terapia basal-bolus; nel diabete di tipo 2, invece, sono stati condotti trial di confronto con glargine sia in associazione ad insulina prandiale (basal-bolus) che a ipoglicemizzanti orali. Inoltre, è stato anche condotto un trial di confronto tra un trattamento basal-bolus con aspart e degludec e una terapia con due iniezioni al giorno di insulina premiscelata aspart, sempre nel diabete di tipo 2. Tutti questi trial prevedevano la titolazione delle dosi di insulina sulla base delle glicemie; di conseguenza, l'emoglobina glicata con degludec era sovrapponibile a quella dei gruppi di controllo, pur osservandosi una glicemia a digiuno tendenzialmente più bassa, almeno nel diabete di tipo 2<sup>(35)</sup>.

I dati più interessanti però sono quelli che riguardano le ipoglicemie. Dall'analisi dei trial di confronto diretto tra glargine e degludec emerge chiaramente che, a parità di controllo metabolico, degludec consente di ridurre ulteriormente il rischio di ipoglicemie totali e di ipoglicemie notturne<sup>(35,36)</sup>, come riassunto nella figura 1. Suddividendo i pazienti per tipo di diabete, la riduzione di ipoglicemie totali è significativa nel diabete di tipo 2, ma non in quello di tipo 1; al contrario, la riduzione delle ipoglicemie notturne è significativa nel diabete di tipo 1, ma non nel tipo 2. Peraltro, queste apparenti differenze potrebbero essere dovute all'insufficiente dimensione dei campioni studiati. Nell'inter-

pretazione dei risultati bisogna anche tener conto che la maggioranza dei pazienti randomizzati negli studi stava già facendo terapia con glargine; la necessità di adattarsi ad una nuova insulina, con un profilo diverso da quello già noto al paziente, potrebbe aver prodotto una sottostima dei benefici reali di degludec. Nel complesso, quindi, l'introduzione di degludec sembra in grado di produrre un ulteriore, rilevante riduzione del rischio ipoglicemico nei pazienti insulino-trattati.

In conclusione, il rischio di ipoglicemia, pur restando inevitabilmente associato alla terapia insulinica, può essere già oggi ridotto in maniera sostanziale scegliendo lo schema terapeutico più adatto, sospendendo le sulfaniluree e le glinidi ed evitando di usare l'insulina umana. La disponibilità dell'analogo lento degludec permetterà, nel prossimo futuro, di ridurre ulteriormente il rischio ipoglicemico in maniera rilevante.

**Conflitto di interessi:** Advisory board di AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, MSD, Novo Nordisk, Novartis, Takeda.

Grant di ricerca da AstraZeneca, BMS, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk, Novartis, Sanofi, Takeda

## BIBLIOGRAFIA

- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577-89, 2008.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560-72, 2008.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff Jr DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545-59, 2008.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360:129-39, 2009.
- Monami M, Cresci B, Colombini A, Pala L, Balzi D, Gori F, et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care* 31:199-203, 2008.
- Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev* 24:353-63, 2008.
- 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* 19:604-12, 2009.
- SID-AMD. Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010, 2010.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355:2427-43, 2006.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854-65, 1998.
- Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality:

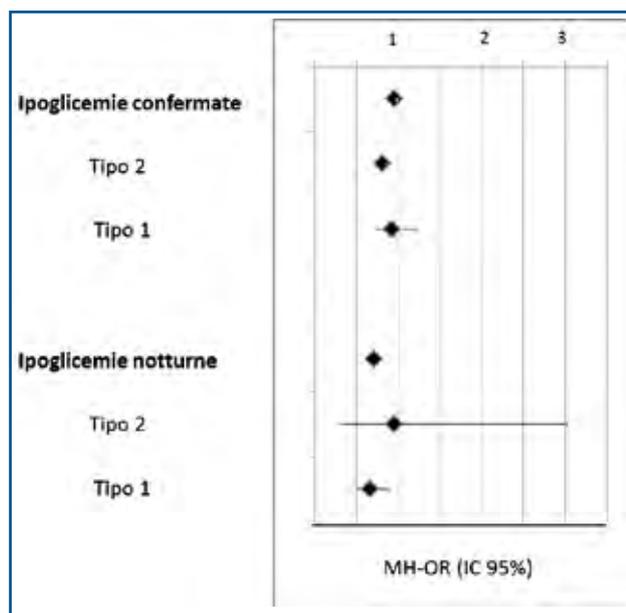


Figura 1. Rischio ipoglicemico con degludec rispetto a glargine (adattata da Ref. 35).

- a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 13:221-8, 2011.
12. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366:1279-89, 2005.
  13. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20:224-35, 2010.
  14. Paolisso G, Monami M, Marfella R, Rizzo MR, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the elderly: more benefits or risks? *Adv Ther* 29:218-33, 2012.
  15. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 15:112-20, 2013.
  16. Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes—a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab* 14:762-7, 2012.
  17. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol* 160:909-17, 2009.
  18. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes* 36:843-54, 2012.
  19. Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella CM, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Exp Diabetes Res* 2012:672658, 2012.
  20. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Colombi C, Desideri CM, Iacomelli I, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Exp Diabetes Res* 2011:215764, 2011.
  21. Marso SP, Lindsey JB, Stolker JM, House JA, Martinez Ravn G, Kennedy KF, et al. Cardiovascular safety of liraglutide assessed in a patient-level pooled analysis of phase 2: 3 liraglutide clinical development studies. *Diab Vasc Dis Res* 8:237-40, 2011.
  22. Scognamiglio R, Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, Negut C, Palisi M, Bagolin E, Tiengo A. Effects of treatment with sulfonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes* 51:808-12, 2002.
  23. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB Sr, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 296:2572-81, 2006.
  24. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 299:1561-73, 2008.
  25. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 380:475-83, 2012.
  26. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367:319-28, 2012.
  27. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 35:1364-79, 2012.
  28. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 361:1736-47, 2009.
  29. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 31:173-5, 2008 Jan.
  30. Cucinotta D, Caputo S, Mannucci E, Nicolucci A, Pellegrini F, Perriello G, Sbraccia P. Safety and efficacy of insulin aspart and soluble human insulin in Type 2 diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol* 37:357-66, 2012.
  31. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 11:53-9, 2009.
  32. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 11:372-8, 2009.
  33. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 81:184-9, 2008.
  34. Gough SC, Harris S, Woo V, Davies M. Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 15:301-9, 2013.
  35. Monami M, Mannucci E. Efficacy and safety of degludec insulin: a meta-analysis of randomised trials. *Curr Med Res Opin* [Epub ahead of print], 2013.
  36. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 15:175-84, 2013.

In copertina (in senso orario da sinistra e dall'alto): parete con Margherite di mare, *Gerardia savaglia* o falso corallo nero, Spirografo, Bavosa ruggine (2011).

Le foto, donate al Giornale di AMD, sono di Marco Gargiulo.

Marco Gargiulo è nato nel 1968, subacqueo dal 1973, fotografo subacqueo dal 1979, Campione Italiano individuale FIPSAS di Fotografia Subacquea Digitale Reflex 2011, Campione Italiano individuale e per Società FIPSAS di Safari Fotografico Subacqueo Cat. ARA MASTER 2010

[www.marcogargiulo.com](http://www.marcogargiulo.com) [marco.gargiulo@novartis.com](mailto:marco.gargiulo@novartis.com)