

Impatto dell'ipoglicemia sulla qualità del sonno nel paziente con diabete mellito di tipo 2 in terapia con analogo basale dell'insulina

Hypoglycemia impact on sleeping quality in T2DM patients using basal insulin analogues

R.G. Guarnieri¹

¹SSD Diabetologia ed Endocrinologia. Ospedale degli Infermi, Ponderano (BI).

Ipglicemia, disordini del sonno e depressione sono i vertici di un triangolo di sintomi strettamente interconnessi e misconosciuti che affliggono la Persona con Diabete Mellito di tipo 2.

Il primo vertice del triangolo è in realtà ampiamente studiato, perché l'effetto collaterale dell'ipoglicemia fu sicuramente osservato anche su Leonard Thompson ed Elizabeth Hughes, i Pazienti che per primi nel 1922 utilizzarono l'Insulina per curare il loro Diabete. I Diabetologi hanno quindi incominciato a combattere l'ipoglicemia fin dal giorno in cui hanno cercato di porre rimedio all'iperglicemia! È tuttavia un nemico sfuggente, oltre che pericoloso, perché numerosi fattori concorrono a esporre il Paziente in terapia Insulinica al rischio di ipoglicemia, non ultimi la durata della sua malattia, la durata della terapia, il grado di insufficienza renale, la presenza di comorbidità e la capacità di riconoscerne i sintomi da parte del Paziente (awareness).⁽¹⁾

I disordini del sonno sono invece oggetto di minori attenzioni, nonostante in letteratura si trovi testimonianza di come ne siano colpiti fino al 75% dei Pazienti¹. Spesso però tendiamo a collegare i disturbi del sonno prevalentemente ad altre malattie metaboliche, non di rado coesistenti al Diabete, per esempio all'obesità, oppure alla malattia cardiovascolare.

L'ultimo vertice del triangolo, la Depressione, è una malattia che spesso accompagna le Persone con Diabete Mellito di tipo 2 e diversi studi⁽²⁾ hanno evidenziato che il Paziente con Diabete manifesta più frequentemente i sintomi della depressione rispetto ai soggetti normoglicemici. In queste persone, la presenza contemporanea di Depressione e Diabete determina un peggiore controllo della glicemia, una diminuita aderenza al trattamento, un aumentato rischio di complicanze, una perdita di qualità di vita e infine un'aumentata mortalità

I tre sintomi ai vertici di questo triangolo sembrano influenzarsi vicendevolmente, instaurando un "volano" progressivamente negativo a danno del Paziente. Il *primum movens* sembra comunque essere l'evento ipoglicemico notturno, che, come osservato da Heller *et al.*⁽³⁾ utilizzando il monitoraggio CGM, dura mediamente più a lungo (60 minuti contro 44) e tende a un nadir più basso rispetto alle ipoglicemie diurne. Le alterazioni del ritmo cardiaco, conseguenti all'ipoglicemia (soprattutto la bradicardia), sono di conseguenza più gravi per intensità e durata nel periodo del sonno rispetto alla veglia.

Nella stessa osservazione, Heller *et al.* rilevano che solo una volta su quattro circa il Paziente che sperimenta un'ipoglicemia notturna è consapevole (awareness) del suo stato e svegliandosi può porvi rimedio. Nel restante 75% dei casi il paziente non si sveglia e apparentemente non è consapevole dell'evento ipoglicemico subito: per questa ragione misurare la qualità del sonno può dare al Diabetologo un indice "surrogato" della frequenza di ipoglicemie notturne.

La misura della qualità del sonno dei nostri Pazienti non è agevole nella pratica clinica quotidiana, soprattutto senza utilizzare strumenti invasivi, di difficile gestione nel Diabete Mellito di tipo 2. Anche l'utilizzo dei questionari sulla qualità del sonno non sempre si rivela efficace, sia perché la scelta fra i modelli non è molto ampia, sia soprattutto perché contengono una serie di domande preparate da medici Neurologi per valutare alterazioni del sonno (per es. l'insonnia) che non prevedono di collegare il malessere osservato con il profilo glicemico del paziente. Ne è un esempio il più noto dei questionari (Pittsburgh Sleep Quality Index), ma anche l'Insomnia Severity Index o il Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20).

Per cercare di ovviare a questo problema, nel nostro ambulatorio abbiamo somministrato un questionario auto-prodotto ad alcuni Pazienti con Diabete Mellito di tipo 2, in terapia con Analoghi Basali dell'Insulina, nei quali sospettavamo la presenza di episodi ipoglicemici notturni non diagnosticati sulla base dei diari glicemici e dei parametri ematoclinici. Di seguito l'elenco delle domande poste ai pazienti.

- Ti risvegli più volte durante la notte ?
- Hai avuto sensazione di eccessivo freddo?
- Hai avuto sensazione di eccessivo caldo?
- Hai avuto incubi?
- Durante la notte, hai sentito dolore?
- Nell'ultimo mese, hai dovuto ricorrere a farmaci che ti aiutano a dormire?
- Nell'ultimo mese, hai avuto problemi a rimanere sveglio durante la guida, o a rimanere sveglio durante le normali attività quotidiane?
- Nell'ultimo mese, ti è capitato di essere meno entusiasta del solito nelle normali attività quotidiane?
- Nell'ultimo mese, ti sei mai svegliato confuso o disorientato?
- Ti capita di svegliarti al mattino con il mal di testa?
- Ti capita di sentirti insolitamente stanco, durante il giorno?
- Ti capita di svegliarti con il pigiama o le lenzuola bagnate di sudore?

Solo pochi pazienti non riferivano una cattiva qualità del sonno, mentre da molti questionari emergeva una situazione di alterazione dei parametri, soprattutto risvegli notturni e confusione/disorientamento al risveglio. In particolare, colpiva la presenza diffusa di dolore fisico (domanda n. 10). Questo dato è presente anche in letteratura: negli studi BEGIN di confronto fra l'Insulina Degludec e Glargine, si osserva una differenza significativa (questionario SF-36) sul dolore percepito, da riferirsi verosimilmente al malessere conseguente alle ipoglicemie⁽⁴⁾. Per questa ragione, nei Pazienti in terapia con Analogo Basale dell'Insulina che denunciano una cattiva qualità

del sonno, Degludec sembra essere una buona scelta terapeutica in relazione al suo profilo farmacocinetico riproducibile e senza picchi, che esita in un ridotto rischio di ipoglicemie notturne.⁽⁴⁾

Bibliografia

1. Inkster B. et al. Association Between Excessive Daytime Sleepiness and Severe Hypoglycemia in People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 36:4157–4159, 2013.

2. Biggers A et al. Relationship between depression, sleep quality, and hypoglycemia among persons with type 2 diabetes. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology* 62-64, 2019.

3. Novodvorsky P et al. Diurnal Differences in Risk of Cardiac Arrhythmias During Spontaneous Hypoglycemia in Young People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 40:655–662, 2017.

4. Rodbard HW et al. Reduced risk of hypoglycemia with insulin degludec versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes requiring high doses of basal insulin: a meta-analysis of 5 randomized begin trials. *Endocr* [HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24246344"](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24246344) [HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24246344"](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24246344) [PractHYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24246344"](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24246344) 20:285-92, 2014.