

IHPB

ITALIAN HEALTH POLICY BRIEF

OPINIONI E CONFRONTI PER UNA SANITÀ SOSTENIBILE

IMPATTO CLINICO-ASSISTENZIALE DELL'IPOGLICEMIA NEI DIPARTIMENTI DI EMERGENZA-URGENZA

AUTORI:

Gabriele Forlani, Giulio Marchesini,

Andrea Fabbri*

SSD Malattie del Metabolismo e Dietetica Clinica, "Alma Mater Studiorum" Università di Bologna,

**Dipartimento di Emergenza-Urgenza, Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì*

Negli ultimi anni un rinnovato interesse è stato dedicato all'ipoglicemia nella popolazione con diabete, anche a seguito del fallimento dei tre grandi studi di intervento ACCORD [1], ADVANCE [2] e VADT [3] nei quali la mancata riduzione del rischio cardiovascolare, ed anche l'aumento della mortalità nello studio ACCORD, è stata largamente messa in relazione all'aumento degli eventi ipoglicemici.

Questi studi hanno spinto un trend ben rappresentato da un recente articolo apparso su JAMA [4], che mostra come l'incidenza di ricoveri in ospedale per iperglicemia si sia marcatamente ridotta negli Stati Uniti fra il 1999 e il 2011 (-38,6%), mentre quella per ipoglicemia è aumentata (+11,7%). Così, a partire dal 2001, è divenuta l'ipoglicemia la causa maggior di ricovero nella popolazione con diabete, mettendo in dubbio i vantaggi di un approccio terapeutico eccessivamente aggressivo, particolarmente nella popolazione anziana con diabete tipo 2. Nello studio condotto

in soggetti assicurati con Medicare, la mortalità a 30 giorni e a un anno dopo un ricovero per iperglicemia si è ridotta nei 12 anni di osservazione da 7,1% a 5,2% e da 21,4% a 17,6%, rispettivamente, mentre fra i pazienti ricoverati per ipoglicemia la mortalità a 30 giorni e a un anno non si è modificata sensibilmente (5% nel 1999 e 5% nel 2010 e da 23,3 a 22,6% rispettivamente). Il rischio di mortalità ad 1 anno in un ricoverato per ipoglicemia è quindi oggi sensibilmente superiore a quello di una persona ricoverata per iperglicemia. Alla luce di questi dati appare chiaro come la qualità della cura non possa più essere valutata soltanto in base al raggiungimento di target metabolici (in genere, HbA1c < 7%), trascurando le conseguenze avverse della terapia, come l'ipoglicemia. Gli eventi avversi associati alla terapia sono divenuti altrettanto importanti del controllo metabolico, anche in considerazione degli effetti negativi sulla qualità della vita e sulla qualità della cura, percepiti dal paziente. L'ipoglicemia iatrogena è infatti il più importante fattore limitante nella gestione della terapia del diabete [5]. Ogni tentativo di normalizzare la glicemia porta a un aumento degli episodi di ipoglicemia, innescando un circolo vizioso con conseguente riduzione della terapia, peggioramento del compenso metabolico e della qualità di vita [6]. In questo modo, l'ipoglicemia, ma spesso anche solo il timore dell'ipoglicemia, impediscono di mantenere nel lungo

periodo un controllo ottimale dei valori glicemici e quindi di trarre il massimo beneficio dalla terapia antidiabetica. L'ipoglicemia severa (per definizione quella che non può essere gestita dal paziente stesso ma richiede l'intervento di altri) è un evento pericoloso in sé, sia per le conseguenze immediate che può provocare (es. traumi e incidenti) sia per gli eventi patologici che può favorire o peggiorare (es. aritmie cardiache o ischemia del miocardio).

Nel diabete l'ipoglicemia, specie quella severa, è il risultato di un eccesso di terapia insulinica o dell'uso di farmaci secretagoghi che, stimolando la produzione e/o il rilascio di insulina in modo non glucosio-dipendente, possono condurre ad un eccessivo consumo di glucosio. Il quadro è aggravato dal fallimento dei meccanismi di controregolazione, costituiti da glucagone e catecolamine. Quando la risposta delle catecolamine è debole o assente in soggetti con ridotta secrezione di glucagone (tipica dei pazienti con diabete di lunga durata) l'ipoglicemia può manifestarsi senza sintomi d'allarme (hypoglycemia unawareness) e le sue conseguenze maggiormente pericolose. Una ridotta risposta adrenergica può essere correlata alla presenza di neuropatia autonoma (non rara nel diabete di lunga durata), ma anche l'ipoglicemia stessa, specie se ripetuta, è di per sé in grado di indurre una disfunzione autonoma funzionale che può regredire se si evitano accuratamente nuove ipoglicemie per un congruo periodo di tempo [5].

L'ipoglicemia severa, specialmen-

te quella notturna, è così un evento potenzialmente in grado di produrre conseguenze gravi, fino alla morte [7]. L'ipoglicemia e la risposta controregolatoria che ne consegue possono compromettere la funzionalità e la sopravvivenza del miocardio ischemico, aggravando le conseguenze di una sindrome coronarica acuta, producono un allungamento del tratto QT all'ECG, possono indurre aritmie iper- e ipocinetiche [8].

L'ipoglicemia diurna, anche se più facilmente riconosciuta, favorisce traumi da cadute ed incidenti stradali, indotti da una condizione di scarsa vigilanza. Una associazione fra ipoglicemia iatrogena e aumentata mortalità è stata riportata più volte in letteratura, in pazienti ambulatoriali con diabete tipo 2 in controllo intensivo della glicemia, come anche in pazienti in setting di terapia intensiva [9].

L'associazione ipoglicemia-mortalità non dimostra di per sé un nesso causale. A questo proposito Zoungas et al. [10], elaborando i dati dello studio ADVANCE, hanno messo in rapporto l'ipoglicemia severa con un rischio maggiore di eventi macrovascolari, microvascolari e di mortalità per queste cause, sia nei pazienti in stretto controllo glicemico sia nei pazienti in terapia convenzionale.

L'analisi evidenzia che esistono una serie di fattori di rischio indipendente di ipoglicemia severa, in particolare età avanzata, durata del diabete, elevati livelli di creatinina, un basso indice di massa corporea, bassi livelli cognitivi, l'uso di due o più farmaci antidiabe-

tici. L'ipoglicemia severa diverrebbe così un marker di fragilità del paziente legato alle comorbidità più che il responsabile diretto dell'aumentata mortalità. Questo concetto è stato peraltro messo in discussione.

In uno studio retrospettivo su una popolazione mista di pazienti con diabete tipo 1 e 2, McCoy et al. [11] mostrano che l'associazione fra ipoglicemia severa e mortalità è indipendente dalle comorbidità: nei pazienti che riferivano un'ipoglicemia severa nei sei mesi precedenti l'inizio dello studio, la mortalità a cinque anni era molto aumentata rispetto a coloro che non avevano precedenti ipoglicemie severe o avevano avuto solo ipoglicemie lievi. Nella valutazione dei pazienti veniva utilizzato un indicatore del livello di comorbidità, il Charlson Comorbidity Index (CCI) [12], predittore di mortalità a un anno ampiamente validato [13], che non differiva fra i pazienti con ipoglicemia severa nel corso dello studio e coloro che l'avevano presentata sia prima, sia durante il periodo di osservazione. In realtà, la responsabilità diretta dell'ipoglicemia nel determinare un incremento di mortalità non può essere esclusa. Cryer arriva a ipotizzare un meccanismo di "morte ipoglicemica", innescato da un precedente episodio ipoglicemico, una successiva compromissione della controregolazione attraverso una disfunzione autonoma funzionale, e l'innescarsi di una aritmia fatale durante una nuova ipoglicemia più profonda con elevatissima risposta catecolaminergica. Depongono in questo senso

dati recenti in uno studio retrospettivo su una popolazione di soggetti anziani (età media 75 anni) [14], ove un episodio ipoglicemico grave (da condurre all'ospedalizzazione) si associava ad un incremento del rischio di mortalità (Hazard Ratio (HR) 2.55, intervallo di confidenza (CI) 95% 2.25-2.88), del rischio di re-ospedalizzazione per qualsiasi causa (HR 1.72, CI 1.54-1.92) e di re-ospedalizzazione per ipoglicemia (HR 2.80, CI 1.55 – 5.06).

Il tempo medio fra episodio di ipoglicemia e decesso era di 401 giorni, quello fra ipoglicemia e re-ospedalizzazione per qualsiasi causa di 120 giorni, quello fra ipoglicemia e re-ospedalizzazione per ipoglicemia di 359 giorni. In quasi il 10% dei soggetti con ipoglicemia non era documentata la presenza di diabete né di terapia antidiabetica. In accordo con la teoria della "fragilità", questo studio confermerebbe come le persone anziane che abbiano già avuto un episodio di ipoglicemia severa sono comunque a rischio elevato di morbilità e mortalità, indipendentemente dalla presenza di diabete.

Lo studio Hypothesis

In questo panorama si iscrive lo studio Hypothesis, che si è posto l'obiettivo di valutare la gestione intraospedaliera dei pazienti con accesso ai Reparti di Medicina d'Emergenza-Urgenza Italiani in seguito ad un episodio di ipoglicemia grave [15]. Nell'ambito di un Progetto di ricerca della Società Italiana di Medicina d'Emergenza (SIMEU), 46 reparti ospedalieri di Emergenza-

Urgenza Italiani hanno raccolto dati riguardanti gli accessi per ipoglicemia fra gennaio 2011 e giugno 2012.

I Reparti che hanno collaborato allo studio coprono un bacino di utenza stimabile in 12 milioni di abitanti.

Di ciascun accesso sono stati raccolti età, sesso, diagnosi di diabete, diagnosi di tumori, abuso di alcol, malnutrizione, associazione con traumi o incidenti stradali, la terapia antidiabetica in corso e le comorbidità.

Complessivamente sono disponibili i dati relativi a 3.753 accessi per ipoglicemia. Di questi 237 (il 6%) non risultavano associati a diabete, ma ad una storia positiva per uno o più delle seguenti condizioni: tumori, malnutrizione, abuso di alcol, ipotiroidismo, anoressia nervosa, insufficienza epatica. In 3.516 casi l'evento si è verificato in soggetti diabetici (Fig. 1).

L'età media dei soggetti diabetici era di 76 anni (range, 1-102) con una durata media di malattia di 40 mesi (range, 1 mese - 60 anni), era presente una associazione con un trauma in 287 casi (8,1%) e con un incidente stradale in 47 (1,3%). In circa la metà dei casi i pazienti erano esclusivamente in terapia insulinica, nel 30% circa erano in terapia con antidiabetici orali (eventualmente associati ad incretine), nel 15% con una terapia combinata con insulina e altri antidiabetici. Infine, una piccola parte dei pazienti era segnalata come trattata con la sola dieta o era in terapia imprecisata (Fig. 1). Nei casi in terapia con antidiabetici orali, insulino-secretagoghi (sulfoniluree o glinidi) erano presenti nell'87% dei casi, solo nel 6% dei casi era segnalata la metformina in monoterapia e pochi casi erano in

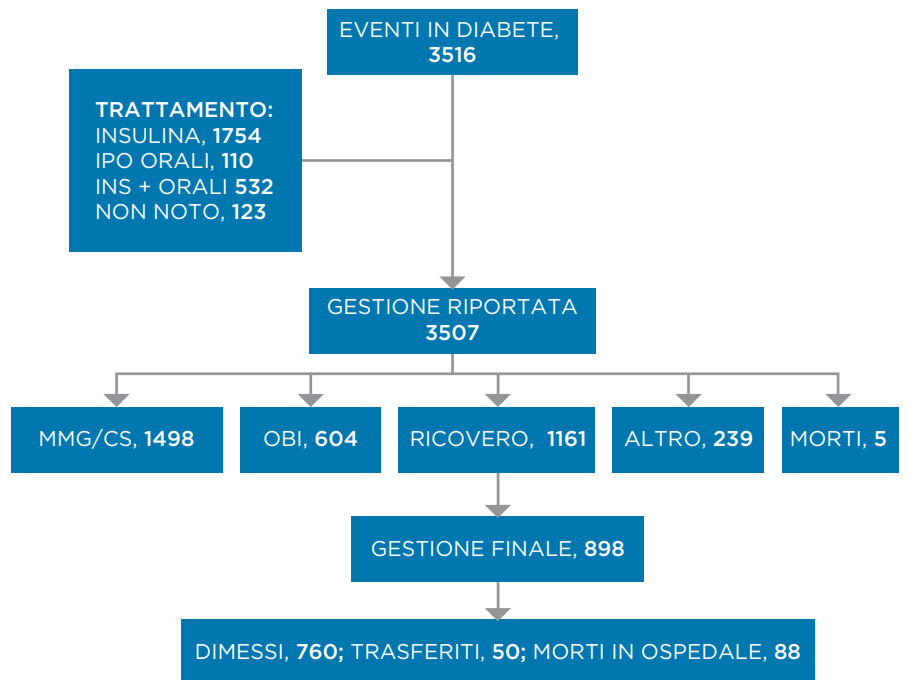


Figura 1 - Rappresentazione schematica dello studio HYPOTHESIS

terapia con inibitori del DPP-4 (quasi sempre in combinazione con insulina, sulfoniluree o glinidi). La gestione dei pazienti dopo l'accesso in urgenza era riportato in 3.507 casi (99,7% del totale): nel 42,7% dei casi i pazienti venivano riaffidati alle cure del medico curante o dei servizi di diabetologia dopo una breve valutazione, nel 17,2% entravano nei protocolli della Osservazione Breve Intensiva (OBI), con osservazione protratta fino a 24 ore, nel 33,1% dei casi venivano ricoverati in reparti di degenza (Medicina Interna, Pediatria o Geriatria nell'87% dei casi, in unità di cure intensive nel 2,3%, in Endocrinologia/Malattie del Metabolismo nel 6,2% dei casi), 5 pazienti morivano poco dopo l'accesso in ospedale e infine nel 6,8% dei casi i pazienti rifiutavano il ricovero o venivano trasferiti in residenze protette (Fig. 1).

La disposizione era largamente variabile in funzione del tipo di trattamento per il diabete (Fig. 2).

L'affidamento diretto al MMG/Centro Specialistico era infatti più frequente nei soggetti in terapia insulinica o in terapia combinata, mentre la probabilità di OBI o di ricovero era maggiore nei pazienti in terapia con antidiabetici orali rispetto ai pazienti in trattamento con sola insulina (OBI, 19,7% vs. 16%; ricovero, 45,2% vs. 25,5% rispettivamente) o in terapia combinata (OBI, 19,7% vs. 18,4%; ricovero, 45,2% vs 30,3%) (Fig. 2).

I fattori associati ad OBI o a ricovero, riportati in Fig. 3 e 4, comprendeva- no l'età avanzata, l'uso di antidiabetici

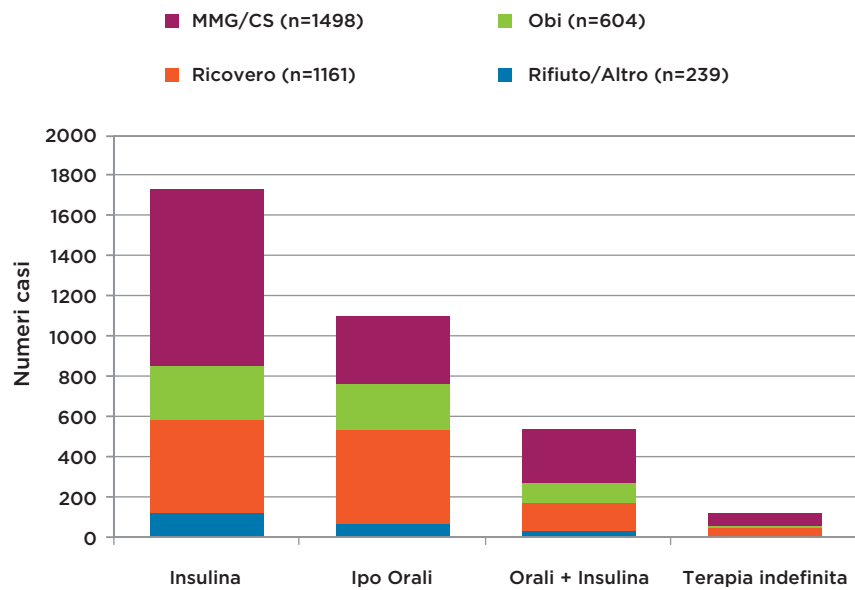


Figura 2 - Gestione dell'ipoglicemia nei dipartimenti di Emergenza/Urgenza in funzione del tipo di trattamento del diabete.

MMG/CS: invio al Medico di Medicina Generale/Centro Specialistico
OBI: Osservazione Breve Intensiva

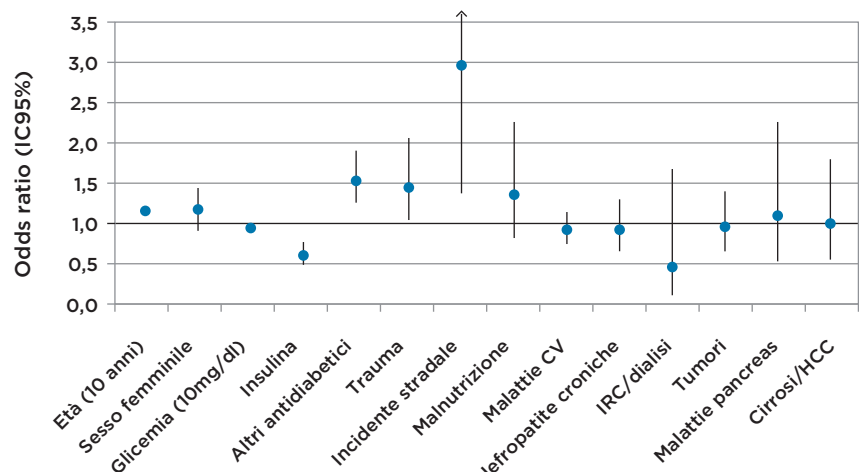


Figura 3 - Fattori associati all'Osservazione Breve Intensiva (n=604) nella popolazione con diabete riferita al Dipartimenti di Emergenza-Urgenza a seguito di un evento ipoglicemico (odds ratio e intervallo di confidenza 95%).

Il riferimento è la dimissione al MMG/Servizio di Diabetologia (n=1.498). I dati relativi al trauma, incidenti stradali e comorbidità sono aggiustati per sesso ed età.

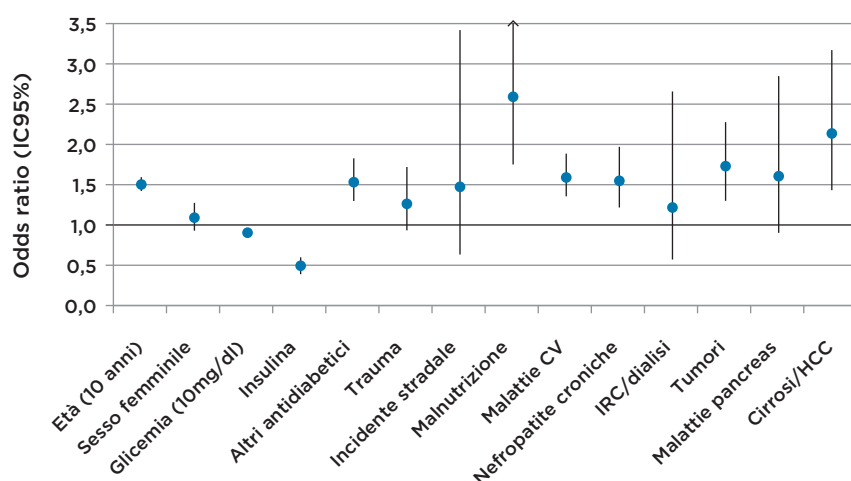


Figura 4 - Fattori associato al ricovero ospedaliero (n=1.161) nella popolazione con diabete riferita al Dipartimenti di Emergenza-Urgenza a seguito di un evento ipoglicemico (odds ratio e intervallo di confidenza 95%).

Il riferimento è la dimissione al MMG/Servizio di Diabetologia (n=1.498). I dati relativi al trauma, incidenti stradali e comorbidità sono aggiustati per sesso ed età.

orali (non l'uso di insulina) e la presenza di comorbidità. In 898 di 1.161 casi ricoverati (77,3%) era disponibile il follow-up della degenza; 88 pazienti decedevano durante il ricovero in ospedale (9,8%) (Fig. 1).

Non si osservavano differenze nel rischio di mortalità in relazione al tipo di trattamento (insulina 9,9%, antidiabetici orali 9,8%, terapia combinata 9%), ma la mortalità era largamente associata al numero di comorbidità presenti (Odds ratio, 1.28; 95% CI, 1.01-1.63).

In conclusione, lo studio identifica un alto numero di ipoglicemie severe che richiedono trattamento in ospedale nella realtà italiana delle medicine di Emergenza-Urgenza. Basandosi su queste evidenze, è possibile derivare alcune conclusioni importanti circa il problema "ipoglicemia" nella popolazione Italiana con diabete:

1. Il numero di accessi in ospedale di pazienti diabetici a seguito di un episodio di ipoglicemia severa è stimabile intorno ai 12.000/anno sull'intero territorio nazionale. Considerando che nella maggioranza dei casi gli episodi di ipoglicemia severa sono risolti dai familiari del paziente o da un intervento sanitario di assistenza pubblica extra ospedaliera, questa stima fotografa solo la punta dell'iceberg "ipoglicemia".

2. L'ipoglicemia da farmaci antidiabetici non si limita all'uso di insulina; circa 1 caso su 3 infatti si verifica in soggetti in terapia antidiabetica orale, nella quasi totalità dei casi in soggetti che utilizzano farmaci insulino-secretagoghi.

3. L'ipoglicemia che richiede l'accesso ai Servizi di Medicina d'Urgenza è causa di notevole impegno per il Sistema Sanitario e si associa a

elevata mortalità intra-ospedaliera, largamente dovuta alla fragilità di questa popolazione anziana.

4. Il percorso del paziente dopo l'accesso in Medicina d'Urgenza e la sua prognosi dipendono da fattori non tutti strettamente collegati al diabete.

La probabilità di OBI in Medicina d'Urgenza o di un ricovero in altro Reparto aumenta con l'età del paziente, con l'uso di antidiabetici orali (non con l'uso di insulina) e con la presenza di malnutrizione e di varie comorbidità. I pazienti ospedalizzati sono caratterizzati da un profilo di fragilità che spiega l'elevata mortalità intraospedaliera (vicina al 10%).

Sono oggi disponibili nuovi farmaci ipoglicemizzanti che agiscono attraverso meccanismi diversi (incretinomimetici - DPP-4 inibitori e GLP-1 agonisti - e SGLT-2 inibitori) per i quali è riportato un basso rischio di ipoglicemia. Questi farmaci potrebbero trovare un'opportuna collocazione in popolazioni fragili per ridurre il rischio di ipoglicemia e di eventi sfavorevoli.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- [2] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139.
- [3] Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- [4] Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA Intern Med* 2014.
- [5]. Cryer PE. Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1814-6.
- [6] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997;46:271-86.
- [7] Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 2:S132-7.
- [8] Cryer PE. Death during intensive glycemic therapy of diabetes: mechanisms and implications. *Am J Med* 2011;124:993-6.
- [9] Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
- [10] Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363:1410-8.
- [11] McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, et al. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012;35:1897-901.
- [12] de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, et al. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 2003;56:221-9.
- [13] Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245-51.
- [14] Majumdar SR, Hemmelgarn BR, Lin M, et al. Hypoglycemia associated with hospitalization and adverse events in older people: population-based cohort study. *Diabetes Care* 2013;36:3585-90.
- [15] Marchesini G, Veronese G, Forlani G, et al. The management of severe hypoglycemia by the emergency system: The HYPOTHESIS study. *Nutr Netab Cardiovasc Res* 2014;(in press).

Italian Health Policy Brief

Anno IV
Speciale 2014

Direttore Responsabile
Stefano Del Missier

Direttore Editoriale
Marcello Portesi

Editore

ALTIS

Altis S.r.l.
Via della Colonna Antonina, 52
00186 Roma
Tel. +39 06 95585200
Fax +39 06 95585299

Contatti redazione
Tel. +39 02 49538300
info@altis-ops.it

www.altis-ops.it

Comitato degli esperti:

Pier Luigi Canonico
Achille Caputi
Claudio Cricelli
Carlo Favaretti
Renato Lauro
Nello Martini
Antonio Nicolucci
Patrizio Piacentini
Annarosa Racca
Walter Ricciardi
Francesco Rossi
Mario Sorrentino
Federico Spandonaro
Ketty Vaccaro
Stefano Vella

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. **Nota dell'Editore:** nonostante l'impegno messo nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa. Ogni prodotto citato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RPC) fornito dalle Case produttrici. L'eventuale uso dei nomi commerciali ha solamente l'obiettivo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.
