

LE IPOGLICEMIE IATROGENE IN PRONTO SOCCORSO

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Di recente (1) sono stati valutati gli **accessi ai Dipartimenti di Emergenza (DE)** negli Stati Uniti e i successivi ricoveri in pazienti con diabete mellito (DM), non meglio specificato, per **ipoglicemia clinicamente rilevante (< 70 mg/dL)** correlata ad assunzione di insulina (IIC) in associazione o meno con anti-diabetici orali.

Metodi

Gli autori hanno condotto uno studio **retrospettivo** (2007-2011) su base nazionale. La valutazione è stata effettuata mediante un'analisi basata sul *National Electronic Injury Surveillance System Cooperative Adverse Drug Event Surveillance project*.

Sono stati analizzati dati provenienti da 63 ospedali con DE di almeno 6 letti e ricovero per 24 ore, e valutati eventi avversi farmaco-correlati. Sono stati individuati e analizzati pazienti con:

- rilievo di glicemia < 70 mg/dL;
- report di 'sovradosaggio insulinico' o 'reazione insulinica';
- errore nell'uso di insulina.

Nello studio sono stati valutati:

- entità e gravità degli episodi ipoglicemici correlati all'uso di insulina nei pazienti con DM;
- stratificazione del rischio in base a età e sesso;
- descrizione di fattori scatenanti, possibili obiettivi per interventi di prevenzione.

I dati ottenuti sono stati successivamente correlati con la stima dei pazienti statunitensi non ospedalizzati affetti da DM e in trattamento con insulina o anti-diabetici orali in base al *National Health Interview Survey*. L'**analisi statistica** ha infine analizzato diverse variabili, come il calcolo del numero di accessi al DE/1000 pazienti in terapia insulinica, stratificazione per fascia di età e sesso e uso concomitante di ipoglicemizzanti orali.

Risultati

I risultati più rilevanti sono riportati in tabella.

Dati generali
Stima annua nazionale di pazienti con DM in trattamento con insulina (con o senza anti-diabetici orali): circa 5.500.000.
Pazienti stimati in trattamento con anti-diabetici orali in aggiunta all'insulina: 17%.
Nel 53% dei casi l'episodio ipoglicemico si manifesta in ambito domestico.
Numero medio annuo di accessi per ipoglicemia: 9.2% di tutti gli accessi per reazioni avverse a farmaci.
Accessi annuali al DE: circa 18/1000 pazienti con DM in terapia insulinica. Un terzo di questi pazienti necessitava di osservazione o ricovero successivo all'accesso (30.000 casi circa).
Glicemia al momento dell'accesso ≤ 50 mg/dL: 53% dei casi.
Sequela neurologiche gravi: 61% dei casi.
Costo presunto degli accessi: > 600 milioni di dollari in 5 anni, sulla base di stime precedenti (2).
Influenza dell'età e del sesso
Età media di accesso per IIC: intorno ai 60 anni.
Negli ultra80enni:
<ul style="list-style-type: none"> • gli accessi sono più frequenti (12.4% delle visite per tutti gli eventi avversi da farmaci); • la probabilità di accesso è doppia vs quelli 45-64 anni (35 vs 20/1000 diabetici insulino-trattati); al secondo posto si colloca la fascia d'età 18-44 anni (25% circa); • la probabilità di ricovero successivo è 5 volte maggiore nei pazienti > 80 anni vs la fascia 45-64 anni.
Non sono evidenti differenze di genere nel numero di accessi o nella successiva ospedalizzazione.
Influenza del numero di somministrazioni e/o tipo di insulina e dell'associazione con anti-diabetici orali
Tra i casi di IIC che accedono al DE, il 22% assume due tipi di insulina, lo 0.6% 3 tipi diversi, circa il 6% utilizza un microinfusore.



Metformina e sulfaniluree costituiscono rispettivamente 51% e 39% degli anti-diabetici orali associati a insulina in pazienti che afferiscono al DE.

Non ci sono differenze significative nell'età media di accesso per i pazienti in trattamento con sola insulina o insulina associata ad almeno 1 anti-diabetico orale (60 vs 67 anni).

La frequenza di accessi per IIC nei pazienti in trattamento con sola insulina è 5 volte maggiore vs i pazienti che assumono anche almeno un anti-diabetico orale (RR 5.3, IC95% 3.2-8.8), ma c'è una riduzione con l'aumento dell'età del paziente.

Fattori precipitanti

Si riconoscono nel 21% dei casi:

- eventi correlabili all'assunzione di cibo (intervallo di tempo fra somministrazione di insulina e pasto, o mancato aggiustamento della dose in caso di ridotta assunzione calorica) nel 46%;
- assunzione dell'insulina sbagliata (lenta vs rapida) nel 22%;
- dosaggio errato nel 12%.

Lo studio, retrospettivo e basato sull'estrapolazione da dati di sorveglianza sulla salute pubblica, è caratterizzato da diverse **limitazioni**:

- **assenza di informazioni su episodi ipoglicemici che non accedono al DE**, per trattamento domiciliare (casi non severi), "*unawareness hypoglycaemia*" o morte da cause non riconosciute;
- **incompleta valutazione del contributo dei fattori di rischio** dai soli dati presenti nella cartella clinica (es. tipo di DM, durata della malattia, controllo glicemico, comorbidità e trattamenti concomitanti);
- difficile paragone con altri studi in letteratura, per differenze metodologiche e nel numero di pazienti studiati, ed esiguità degli studi epidemiologici.

Commento

L'aspetto peculiare di questo studio, come riportato anche nell'editoriale associato (3), è rappresentato dal contributo all'epidemiologia dell'ipoglicemia insulino-correlata, scarsamente valutata in letteratura nelle sue dimensioni, gravità delle manifestazioni e costi. Pur con i limiti di uno studio condotto su dati di sorveglianza della salute pubblica, e della già nota conoscenza di alcuni aspetti del problema in analoghi studi di popolazione (4, 5), questi dati forniscono informazioni utili per personalizzare l'approccio al trattamento dei pazienti diabetici.

Riguardo agli episodi ipoglicemici correlati all'uso di insulina vengono confermati:

1. l'entità "epidemica";
2. la maggiore frequenza in pazienti anziani, soprattutto > 80 anni;
3. la relativa minore comparsa nei pazienti che assumono anche anti-diabetici orali;
4. la prevalente associazione con fattori precipitanti potenzialmente riducibili. Quest'ultimo aspetto potrebbe essere correlato all'uso prevalente di insulina *long-acting*, con conseguente minor rischio di ipoglicemia, o alle minori dosi di insulina spesso necessarie nei pazienti all'inizio del trattamento insulinico. Nonostante la frequenza 3-4 volte maggiore di episodi ipoglicemici nel DM1 vs DM2, il numero totale dei primi non supera il 10% dei pazienti totali.

La maggiore frequenza nei diabetici ultra80enni, frequentemente affetti da insufficienza renale, il relativo rischio di demenza associato a ripetute ipoglicemie (6) e la ridotta aspettativa di vita potrebbero far riconsiderare, almeno in questa fascia di età, le indicazioni allo stretto controllo glicemico con terapia intensiva, che ha determinato un aumento del 50% nella prescrizione di insulina nell'ultimo decennio, e degli episodi ipoglicemici (1).

Nell'editoriale di commento allo studio (3) Lee propone tre **modifiche alla pratica clinica** derivata dalle attuali linee-guida:

1. **considerare il target glicemico come un range di HbA1c piuttosto che un valore definito** (es. < 7%), che può portare all'errata considerazione che minore è il valore al di sotto di questa soglia e migliore è l'*outcome*;
2. **sviluppare indicatori di qualità per l'"overtreatment" dei diabetici**;
3. **evitare per quanto possibile l'uso di insulina nei diabetici ultra80enni**.

Conclusioni

Dallo studio emergono i seguenti dati:

1. frequenza degli **episodi ipoglicemici** correlati all'uso di **insulina**, in particolar modo in **pazienti anziani**, soprattutto > 80 anni;
2. **relativa minore comparsa di ipoglicemie nei pazienti che assumono anche anti-diabetici orali**. La **frequenza di accessi** per ipoglicemia è **5 volte maggiore** nei pazienti in **trattamento con solo insulina** rispetto a quelli che assumono anche **almeno un anti-diabetico orale**;
3. **associazione con fattori precipitanti** (assunzione di cibo, dosaggi di insulina errati, ecc) **potenzialmente riducibili** tramite adeguata **educazione terapeutica, pianificazione dei pasti** e adozione di un **approccio terapeutico centrato sul paziente**, che introduca parametri e bersagli basati sul profilo clinico individuale quali età, comorbilità, rischio di ipoglicemia, aspettativa di vita.

Bibliografia

1. Geller AI, et al. National estimates of insulin-related hypoglycaemia and errors leading to Emergency Department visits and hospitalizations. JAMA [2014, 174: 678-86](#).
2. Quilliam BJ, et al. The incidence and costs of hypoglycaemia in type 2 diabetes. Am J Manag Care [2011, 17: 673-80](#).
3. Lee SJ. So much insulin, so much hypoglycaemia. JAMA [2014, 174: 686-8](#).
4. Shorr RI, et al. Incidence and risk factors for hypoglycaemia in older persons using insulin or sulfonylureas. Arch Intern Med [1997, 157: 1681-6](#).
5. Donnelly LA, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: a population-based study. Diabet Med [2005, 22: 749-55](#).
6. Bruderer SG, et al. Incidence of and risk factors for severe hypoglycaemia in treated type 2 diabetes mellitus patients in the UK – a nested case-control analysis. Diabetes Obes Metab [2014, 16: 801-11](#).