



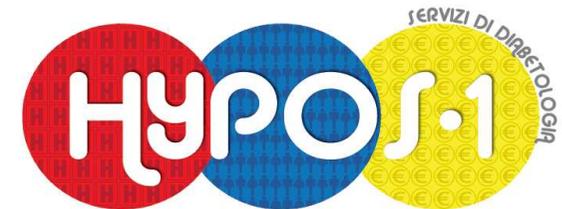
ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA  
DIPARTIMENTO DI SCIENZE  
MEDICHE E CHIRURGICHE - DIMEC

**Em\*** società italiana medicina  
d'emergenza-urgenza

# CONVEGNO HYPOTHESIS

HYPOglycemia Treatment  
in the Hospital Emergency System

**BOLOGNA, 28 novembre 2013**



Incidenza e fattori correlati agli episodi di ipoglicemia nelle persone con diabete di tipo 1 e 2, costi associati e impatto sulla qualità della vita



CONSORZIO  
MARIO NEGRI SUD  
Centro di ricerca farmacologiche e biomediche



## Il Progetto HYPOS-1: incidenza di ipoglicemie severe e sintomatiche nel diabete tipo2.

Alessandro Ozzello



A.S.L. TO3 S. S.V.D. DI DIABETOLOGIA E MALATTIE METABOLICHE-PINEROLO

Azienda Sanitaria Locale  
di Collegno e Pinerolo

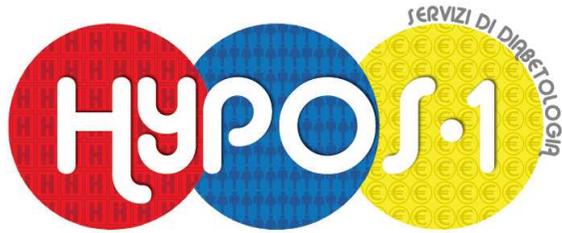
Il sottoscritto Alessandro Ozzello ai sensi dell' art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell' Accordo Stato - Regione del 5 novembre 2009

**dichiara**

di non aver avuto rapporti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

# Premessa

- L'obiettivo della cura del diabete è la protezione del paziente dalle complicanze e gli sforzi terapeutici atti a mantenere i valori target di HbA1c si associano spesso ad un aumentato rischio di ipoglicemie
- L'ipoglicemia è un fattore di rischio indipendente di eventi CV maggiori e, fra gli anziani, di deficit cognitivi e di demenza
- Le persone con esperienza di ipoglicemie, specie se severe, riferiscono: peggiore qualità di vita, paura delle ipoglicemie che supera la preoccupazione legata alle complicanze, minore soddisfazione per il trattamento, scarsa adesione alle terapie e comportamenti di compensazione errati.
- Le ipoglicemie rappresentano anche una importante causa di costi diretti ed indiretti
- Nonostante la rilevanza del problema, sono pochissimi i dati in Italia che permettano una chiara quantificazione del suo impatto



Incidenza e fattori correlati agli episodi di ipoglicemia nelle persone con diabete di tipo 1 e 2, costi associati e impatto sulla qualità della vita



## Obiettivo dello studio HYPOS-1 :

- Quantificare l'incidenza degli episodi di ipoglicemia, severa e sintomatica, nelle persone con diabete di tipo 2
- Identificare i fattori di rischio correlati agli episodi di ipoglicemia sintomatica ed ipoglicemia severa nelle persone con diabete di tipo 2.

# Metodologia

## *Disegno dello studio*

HYPOS-1 è uno studio osservazionale retrospettivo condotto tra i pazienti con diabete tipo 2 afferenti presso 18 servizi di diabetologia italiani.

-Criteri di eleggibilità :

- adulti >18,
- diagnosi di diabete tipo 2 da >1 anno,
- in terapia farmacologica o con interventi sullo stile di vita >1 anno,
- consenso informato.

-Criteri di esclusione : incapacità di comprendere il questionario

## *Campionamento*

• I pazienti sono stati reclutati in modo consecutivo, in base ad uno schema di campionamento stratificato per tipo di trattamento con le seguenti proporzioni, che approssimano la distribuzione rilevata negli Annali AMD :

- 10% in terapia con interventi sullo stile di vita
- 60% in terapia con soli ipoglicemizzanti orali
- 15% in terapia con ipoglicemizzanti orali e insulina
- 15% in terapia con sola insulina

## Raccolta dei dati

- In occasione della visita,
- al paziente è stato chiesto di compilare un **questionario** rivolto ad indagare i seguenti aspetti:
  - caratteristiche socio-demografiche :età, sesso, scolarità, stato occupazionale, professione, convivenza.
  - esperienza di episodi di ipoglicemia severa nei 12 mesi precedenti e di episodi di ipoglicemia sintomatica nelle 4 settimane precedenti
  - numero di farmaci assunti oltre quelli per il diabete
- sono state compilate su apposita **scheda** alcune informazioni cliniche del paziente :
  - peso e altezza,
  - durata del diabete,
  - ultimo valore di HbA1c e creatininemia,
  - terapie in corso per diabete, dislipidemie ipertensione,
  - uso dell'SMBG,
  - presenza di complicanze e altre malattie croniche incluse le neoplasie.



## Definizione di ipoglicemia.

### **Ipoglicemia severa:**

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

### **Ipoglicemie sintomatiche:**

insorgenza di segni e sintomi (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.

Gentile Data di Nascita

Se SI, quante volte in totale?

Nelle **ultime 4 settimane**, è capitato che una persona a Lei vicina abbia dovuto perdere una giornata di lavoro per assisterla in seguito ad un episodio di ipoglicemia?  NO  SI

La pre  
qualch

Stato civile:

Celibe

Se SI, quanto spesso ha assunto

Se SI, nelle **ultime 4 settimane** quanti giorni di lavoro hanno perso le persone che le sono vicine per assisterla in occasione di episodi di ipoglicemia? |\_|\_|

Per og

Educazione scolas

Licenza elem

Ho mangiato qualcosa o bevuto una bevanda zuccherata

Nelle **ultime 4 settimane**, è stato necessario ricorrere a una badante/assistente per assisterla in seguito ad un episodio di ipoglicemia?  NO  SI

Condizione profes:

Occupato/a

Inabile al lavoro

Ho misurato la glicemia usando le apposite strisce

Ho ridotto la dose successiva di farmaco per il diabete

Ho saltato la dose successiva di farmaco per il diabete

Se SI, per quanti giorni? |\_|\_|

Nelle **ultime 4 settimane**, in seguito a episodi di ipoglicemia, ha dovuto cambiare temporaneamente domicilio o organizzazione nell'ambito della residenza per essere più assistito e controllato?  NO  SI

Se SI, per quanti giorni? |\_|\_|

Esemj

Con chi vive?

Coniuge/figli

Ha aumentato la frequenza dei controlli della glicemia nei giorni successivi

Nelle **ultime 4 settimane**, Le è capitato di non poter assistere persone che assiste di solito in seguito ad un episodio di ipoglicemia?  NO  SI  Non si applica al mio caso, non assisto nessuno

I livelli

palpita:

di conf

Nel co

Se si,

Le capita di doversi

Se SI, di chi?

Coniuge

Ha ricevuto specifiche indicazioni

NO  SI

Dispone a casa di una confezione

Nel corso **dell'ultimo anno**, le è disorientamento a causa di livi necessario l'intervento di altre pe

Quanto La preoccupano i seguenti problemi legati ai valori troppo bassi di zuccheri nel sangue (ipoglicemie)? Per ciascuna delle affermazioni, La preghiamo di indicare la risposta che più si avvicina alla Sua opinione, mettendo una crocetta sul numero rispettivo. Più è alto il numero, maggiore è la preoccupazione.

**Ho paura di non accorgermi in tempo che sto per avere una ipoglicemia grave**

1

2

3

4

5

Per niente

Un po'

Abbastanza

Molto

Moltissimo

**Ho paura di sentirmi in imbarazzo o di mettere in imbarazzo le persone che mi sono attorno se mi dovesse capitare di avere un'ipoglicemia mentre sono con altra gente**

1

2

3

4

5

Per niente

Un po'

Abbastanza

Molto

Moltissimo

**Ho paura che gli altri non capiscano che sto avendo una ipoglicemia e possano pensare che faccio cose stupide o che sia ubriaco**

1

2

3

4

5

Per niente

Un po'

Abbastanza

Molto

Moltissimo

**Ho paura che a causa di un'ipoglicemia possa perdere la mia lucidità mentre mi occupo di altri**

1

2

3

4

5

Per niente

Un po'

Abbastanza

Molto

Moltissimo

**Ho paura che a causa di una ipoglicemia io possa commettere degli errori o fare un incidente**

1

2

3

4

5

Per niente

Un po'

Abbastanza

Molto

Moltissimo

**Ho paura che le ipoglicemie possano compromettere la mia salute**

1

2

3

4

5

Per niente

Un po'

Abbastanza

Molto

Moltissimo

Guida abitualment

Esemj

Quanto pesa attua

Per ci:

sentito

Quanto pesava 12

Esegue la misuraz

Se SI, quante vo

Se SI, quante volte? |\_|\_|

Se SI, quante volte ha chiamato

Se SI, quante volte è stato neces

Se SI, quante volte è stato neces

Se SI, quante notti complessiva

Per recarsi al pronto soccorso, i

Chi le ha prescritto

Il centro di dia

Dopo la prescrizione

Oltre alle medicine

prese solo saltuari

Se ha dovuto recarsi al pronto s presso il servizio di diabetologia?

A causa delle ipoglicemie, le è tornando a casa prima del tempo

Se SI, quante volte? |\_|\_|

A causa delle ipoglicemie, le è ca  NO  SI  Non lavor

I livelli troppo bassi

palpitazioni, tremo

di confusione, diff

alcuni di questi sin

Se SI, complessivamente, quaz ipoglicemie? |\_|\_|







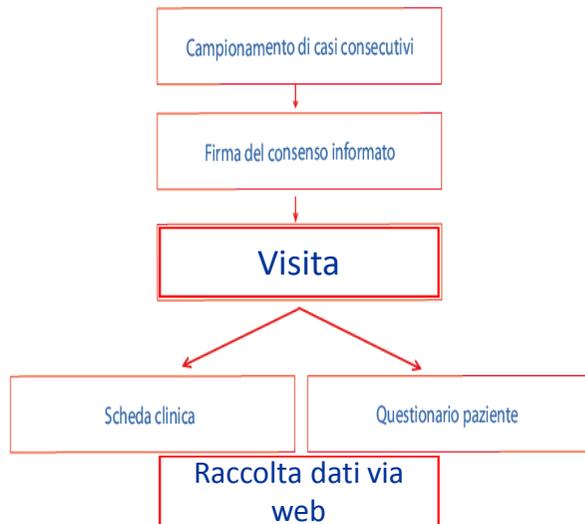
# Aspetti Statistici

## Analisi dei dati:

Le incidenze ed i rischi di ipoglicemia severa e sintomatica si basano su **modelli di Poisson** univariati e multivariati.

I risultati sono espressi come Incidence Rate (IR) and Incidence Rate Risk (IRR) e relativi intervalli di confidenza al 95%.

# Risultati: campionamento



Sampling by treatment		
Treated with lifestyle intervention	202	(10.0%)
Treated with OHA	1212	(59.9%)
Treated with OHA+insulin	306	(15.1%)
Treated with insulin alone	303	(15.0%)
		2023

## Risultati: caratteristiche del campione

	All
N	2023
Male (%)	55.3
Age (years)	66.3±10.2
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	29.7±5.7
Duration of diabetes (years)	11.5±8.9
HbA1c (%)	7.1±1.2
GFR < 60 mL/min (%)	25.6
Diabetes complications (%)	
Neoplasms (%)	4.5
Glucose lowering pharmacologic treatments (%)	
Glucose lowering therapy schemes (%)	
SMBG (%)	86.9
Number of drugs other than glucose lowering ones	3.3±2.6
Employment status (%):	
Highest level of school education (%):	
Living status (%):	
Marital status (%):	
Taking care of other people (%)	37.3
Previous experience of severe hypoglycemia (before the last 12 months) (%)	10.0

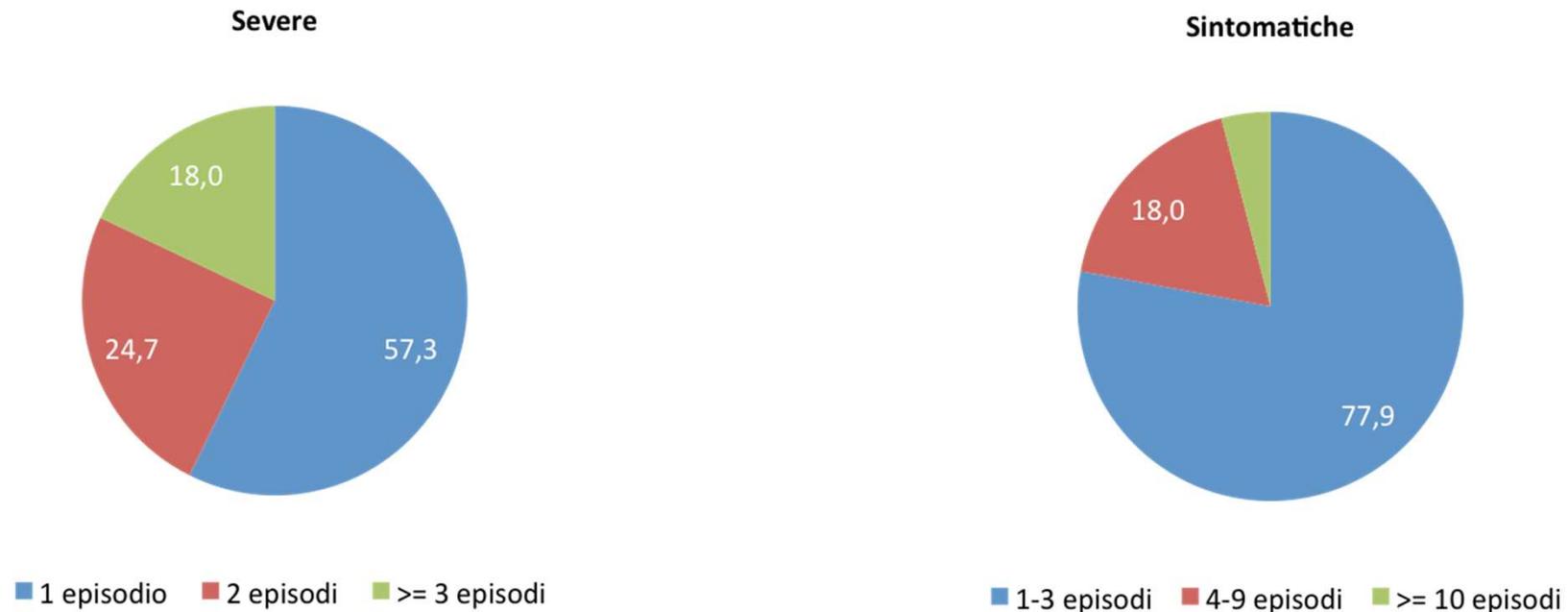
Diabetes complications (%)	
Cardiac/cerebrovascular	17.8
Lower limb complications	8.4
Retinopathy	21.0
Nephropathy	18.4
Sensory-motor neuropathy	11.9
Autonomic neuropathy	5.4
Glucose lowering pharmacologic treatments (%)	
Metformin	60.5
Sulphonylureas	21.0
Glinides	12.0
Acarbose	4.2
Glitazones	5.4
DPP-IV inhibitors	16.7
GLP-1 receptor agonists	4.8
Human regular insulin	0.4
Short-acting insulin analogues	21.6
Basal insulin analogues	25.4
Premix insulin	4.2
Glucose lowering therapy schemes (%)	
OHA (combination with secretagogues)	33.5
OHA (combination without secretagogues)	26.4
Insulin (basal oral)	6.7
Insulin (basal bolus)	15.6
Insulin (Other schemes)	7.9
Diet	10.0

## Risultati:

### Frequenza di ipoglicemia

- Il **4.7%** del campione ha avuto almeno un episodio di ipoglicemia severa nell'arco dei 12 mesi precedenti
- Il **28.1%** ha avuto almeno un episodio di ipoglicemia sintomatica nelle ultime 4 settimane
  - L'**89.7%** ha riportato almeno una ipoglicemia diurna
  - Il **23.4%** ha riportato almeno una ipoglicemia notturna
- Tassi di incidenza (IR):
  - Ipoglicemia severa: **0.09** episodi/paziente/anno
  - Ipoglicemia sintomatica: **9.26** episodi/paziente/anno

## Distribuzione degli episodi



La distribuzione degli episodi evidenzia come, seppure una minoranza, alcuni pazienti incorrano in un numero molto elevato di eventi.

# Risultati: Incidenze stratificate – parte 1

	Severe hypoglycemia		Symptomatic hypoglycemia	
	IR (95% CI)	IRR (95% CI)	IR (95% CI)	IRR (95% CI)
Overall	0.09 (0.08-0.11)	-	9.26 (8.81-9.73)	-
By gender				
M	0.06 (0.05-0.08)	0.46 (0.35-0.62)	7.77 (7.22-8.35)	0.70 (0.63-0.77)
F	0.14 (0.12-0.16)	1.00 (RC)	11.08 (10.35-11.86)	1.00 (RC)
By age classes				
<65	0.07 (0.05-0.09)	1.00 (RC)	8.91 (8.24-9.63)	1.00 (RC)
65-74	0.10 (0.08-0.13)	1.50 (1.07-2.11)	9.23 (8.52-10.00)	1.04 (0.93-1.16)
>=75	0.15 (0.12-0.20)	2.30 (1.60-3.31)	9.89 (8.85-11.05)	1.11 (0.97-1.27)
By diabetes duration				
<=2	0.02 (0.01-0.05)	1.00 (RC)	4.63 (3.75-5.72)	1.00 (RC)
2-5	0.08 (0.06-0.12)	3.66 (1.42-9.47)	6.63 (5.76-7.63)	1.43 (1.11-1.85)
5.1-10	0.06 (0.04-0.09)	2.66 (1.03-6.88)	7.38 (6.59-8.27)	1.60 (1.26-2.03)
>10	0.14 (0.12-0.17)	6.30 (2.58-15.38)	11.90 (11.15-12.69)	2.57 (2.06-3.21)
By cardiac/cerebrovascular disease				
NO	0.10 (0.09-0.12)	1.16 (0.79-1.70)	8.7 (8.22-9.21)	0.74 (0.65-0.83)
YES	0.09 (0.06-0.12)	1.00 (RC)	11.83 (10.67-13.13)	1.00 (RC)
By glucose lowering therapy schemes				
OHA (without secretagogues)	0.04 (0.03-0.06)	1.00 (RC)	5.57 (4.98-6.22)	1.00 (RC)
OHA (with secretagogues)	0.08 (0.06-0.11)	2.00 (1.24-3.21)	9.50 (8.64-10.45)	1.71 (1.48-1.98)
Insulin (basal oral)	0.10 (0.06-0.17)	2.49 (1.31-4.73)	10.76 (9.01-12.85)	1.93 (1.57-2.38)
Insulin (basal bolus)	0.29 (0.23-0.35)	6.91 (4.52-10.56)	18.36 (16.79-20.08)	3.30 (2.86-3.80)
Insulin (Other schemes)	0.13 (0.08-0.19)	3.02 (1.70-5.36)	14.55 (12.64-16.75)	2.61 (2.19-3.13)
Diet	0	-	1.60 (1.10-2.34)	0.29 (0.19-0.43)

## Risultati:

### Predittori dell'ipoglicemia severa (analisi multivariata)

Variables	IRR (95%CI)
Age	1.02 (1.00-1.04)
Female gender	2.23 (1.61-3.08)
Duration of diabetes	1.02 (1.01-1.04)
HbA1c	1.28 (1.14-1.44)
Previous severe hypoglycemia (before the past 12 months)	3.38 (2.47-4.62)
Symptomatic hypoglycemic episodes in the last 4 weeks	3.05 (2.18-4.26)
Therapeutic schemes	
Insulin (Other schemes)	0.91 (0.48-1.74)
Insulin (basal bolus)	2.04 (1.24-3.35)
Insulin (basal oral)	0.79 (0.38-1.67)
OHA (combination with secretagogues)	1.07 (0.64-1.78)
OHA (combination without secretagogues)	1.00 (RC)
Sensory-motor neuropathy	1.73 (1.24-2.41)
Neoplasms	2.08 (1.23-3.49)
Employment status	
Retired	0.94 (0.62-1.43)
Employed	1.80 (1.08-3.01)
Unemployed	1.00 (RC)

# Risultati: Predittori dell'ipoglicemia sintomatica

Variables	IRR (95%CI)
Age	0.98 (0.97-0.99)
Female gender	1.44 (1.29-1.62)
Duration of diabetes	1.02 (1.01-1.02)
HbA1c	0.90 (0.86-0.95)
Previous severe hypoglycemia (before the past 12 months)	1.72 (1.51-1.96)
GFR < 60 mL/min	0.85 (0.74-0.99)
Retinopathy	1.25 (1.10-1.42)
Sensory-motor neuropathy	1.20 (1.04-1.39)
Therapeutic schemes	
Insulin (Other schemes)	2.15 (1.75-2.65)
Insulin (basal bolus)	2.59 (2.18-3.09)
Insulin (basal oral)	1.76 (1.39-2.23)
OHA (combination with secretagogues)	1.63 (1.39-1.91)
OHA (combination without secretagogues)	1.00 (RC)
Beta-blockers treatment	0.84 (0.73-0.96)
Number of drugs other than antidiabetic ones	1.02 (1.00-1.05)
Living status	
Other	1.54 (1.17-2.02)
Other family members	0.70 (0.52-0.95)
Alone	1.32 (1.15-1.53)
Spouse/sons	1.00 (RC)
Taking care of other people	1.45 (1.29-1.62)
Employment status	
Retired	1.39 (1.19-1.63)
Employed	1.08 (0.89-1.30)
Unemployed	1.00 (RC)

## Conclusioni-1

- Lo Studio HYPOS-1 è la prima indagine italiana sull'incidenza di ipoglicemie in pazienti seguiti *ambulatorialmente* dai Servizi di Diabetologia.
- L'incidenza dell'ipoglicemia nel **diabete di tipo 2** è risultata di 0.09 episodi/persona-anno per le severe e di 9,3 episodi/persona-anno per le sintomatiche .
- seppure una minoranza, questi pazienti incorrono in un numero molto elevato di eventi.

## Conclusioni-2

- Lo Studio HYPOS-1 identifica predittori di ipoglicemia
  - precedenti episodi di ipoglicemia severa e di ipoglicemia sintomatica, nell'ultimo mese
  - trattamento con insulina, schemi basal bolus, e i secretagoghi
  - il genere femminile e la coesistenza di neoplasie
- Queste conoscenze possono contribuire a migliorare l'approccio alla cura personalizzata con la selezione di targets individuali, schemi di trattamento e tecniche di educazione terapeutica più appropriate per minimizzare il rischio di questa complicanza, il suo impatto sulla qualità della vita e sui costi dell'assistenza, e assicurare un compenso glicemico appropriato.

## HYPOS-1 Study Group

### \* **AMD ANNALS Study Group:**

*Participating centers (in alphabetical order by town):* Paciotti Vincenzo, Antonangelo Carla, Avezzano (AQ); Giorda Carlo B, Alessiato Annalisa, Nada Elisa, Chieri (TO); Chiambretti Annamaria, Fornengo Riccardo, Capano Federica, Di Vito Lidia, Chivasso (TO); Musacchio Nicoletta, Salis Gianni, Cusano Milanino (MI); Marelli Giuseppe, Vilei Veronica, Bellato Laura, Pinelli Giuseppina, Desio (MB); Antenucci Daniela, Straface Elisabetta, Bosco Angela, Fresco Rosanna, Di Federico Angela, Di Marco Giuseppina, Lanciano (CH); Iannarelli Rossella, Micillo Alessandro, Rubaro Antonella, Sciarretta Filomena, L'Aquila; Sciangula Luigi, Nappi Francesca, Olivo Emanuela, De Marco Rosalia, Mariano Comense (CO); Baccetti Fabio, Sarzanini Maheva, Massa (MS); Cucinotta Domenico, Giorgianni Letterio, Zaccuri Simona A, Messina; Armentano Vincenzo, Carrese Valentina, Annicelli Gemma, Azzolina Antonino, De Lillo Francesco, Velotti Anna, Napoli; Gentile Sandro, Giuseppina Guarino, Marino Giampiero, Napoli; Mastinu Francesco, Mastinu Marco, Oristano (OR); Ozzello Alessandro, Micali Giuliana, Pinerolo (TO); Leotta Sergio, Fontana Lucia, Roma; Chiaramonte Francesco, Pannozzo Orietta, Ralli Romina, Roma Samanta, Baldassarra Silvana, Roma; Gentile Francesco Mario, Mazzotta Giovanna Maria, Rutigliano (BA); Corsi Andrea, Agliandolo Alberto, Guido Roberta, Patrone Maurizio, Careddu Giovanni, Deon Luisa, Sampierdarena (GE).

*Data management and Statistical analysis:* Antonio Nicolucci, Maria Chiara Rossi, Basilio Pintaudi, Fabio Pellegrini, Giuseppe Lucisano, Marco Scardapane, Barbara Di Nardo, Riccarda Memmo, Alexandra Cianci, Fondazione Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH), Italy.

*Data quality team:* Miriam Valentini, Celeste Pirozzoli, Daniela D'Alonzo, Fondazione Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH), Italy.

**Grazie  
dell' attenzione**

# Incidenza e distribuzione degli episodi ipoglicemici

Hypoglycemia		Severe		Symptomatic	
		No	yes	No	yes
All n.	2023				
Available Informations		1897(93,2%)		2006 (99,2%)	
n.		1791	88 (4,7%)	1442	564 (28,1%)
Events/person-year			0.09 (0.08-0.11)		9,26 (8.81-9.73)
Episodes range			1-18		1-30
Reporting almost 1			50(57,3%)		
Reporting 2			22(24,7%)		
Reporting >3			16(18%)		
Reporting 1-3					439 (77,9%)
Reporting 4-9					102 (18%)
Reporting >10					23 (4,1%)
Nocturnal					506 (89,7%)
Diurnal					132 (23,4%)

Per ciascuna delle affermazioni, La segnala nelle **ultime due settimane**. I numeri più alti

Esempio: se nelle ultime due settimane tempo, faccia una crocetta nella casella con

Nelle ultime due settimane	Sempre
Mi sono sentito allegro e di buon umore	5
Mi sono sentito calmo e rilassato	5
Mi sono sentito attivo ed energico	5
Mi sono svegliato sentendomi fresco e riposato	5
La mia vita di tutti i giorni è stata piena di cose che mi interessano	5

Quali dei seguenti aspetti del diabete sono che rappresenta la migliore risposta per Lei

	Non è problema
Avere paura quando pensa di dover vivere con il diabete	0
Sentirsi depresso quando pensa di dover vivere con il diabete	0
Essere preoccupato per il futuro e per la possibilità di complicanze serie	0
Sentire che il diabete assorbe ogni giorno troppe energie mentali e fisiche	0
Far fronte alle complicanze del diabete	0

Indicare quale delle seguenti è la sua (o la sua) **capacità di movimento** (crocetta (☒) così) una sola casella

### Capacità di Movimento

- Non ho difficoltà nel camminare
- Ho qualche difficoltà nel camminare
- Sono costretto/a a letto

### Cura della Persona

- Non ho difficoltà nel prendersi cura di sé
- Ho qualche difficoltà nel prendersi cura di sé
- Non sono in grado di lavarmi

### Attività Abituale (per es. lavoro)

- Non ho difficoltà nello svolgere le attività abituali
- Ho qualche difficoltà nello svolgere le attività abituali
- Non sono in grado di svolgere le attività abituali

### Dolore o Fastidio

- Non provo alcun dolore o fastidio
- Provo dolore o fastidio moderato
- Provo estremo dolore o fastidio

### Ansia o Depressione

- Non sono ansioso o depresso
- Sono moderatamente ansioso o depresso
- Sono estremamente ansioso o depresso

Per aiutarla ad esprimere il suo stato di salute attuale, abbiamo disegnato una scala graduata (simile ad un termometro) sulla quale il miglior stato di salute immaginabile è contrassegnato dal numero 100 ed il peggiore dallo 0.

Vorremmo che indicasse su questa scala quale è, secondo lei, il livello del suo stato di salute oggi, tracciando una linea dal riquadro sottostante fino al punto che corrisponde al suo stato attuale di salute.

Migliore stato di salute immaginabile

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

Peggior stato di salute immaginabile

**IL SUO STATO DI SALUTE OGGI**