

IPOGLICEMIA KILLER SILENZIOSO: MORTALITÀ TRA I PAZIENTI OSPEDALIZZATI CON IPOGLICEMIE SPONTANEE E INSULINO-CORRELATE

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Le ipoglicemie sono comuni tra i pazienti ospedalizzati, diabetici e non, insulino-correlate e non. L'American Diabetes Association (1) **definisce** come ipoglicemia un valore < 70 mg/dL, qualificandola come moderata tra 40 e 70 mg/dL, e severa < 40 mg/dL.

Di recente è stato pubblicato un lavoro finalizzato a valutare in pazienti ospedalizzati l'associazione tra ipoglicemie (sia spontanee che insulino-correlate, sia moderate che severe) e mortalità per tutte le cause (2). Tra gennaio 2011 e dicembre 2013 sono stati selezionati **retrospettivamente 33.675 pazienti**, di età media 70 anni, non diabetici (70%) e diabetici (30%). Il 14% dei pazienti totali era in trattamento insulinico, l'89% dei quali con diabete mellito (DM) pre-esistente al ricovero. Il *follow-up* è stato prolungato fino al giugno 2015. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi:

1. controlli senza ipoglicemie (glicemia > 70 mg/dL): 27.213 pazienti non in trattamento insulinico (NITC) e 3.515 in trattamento insulinico (ITC);
2. con ipoglicemie moderate: 1.594 pazienti non in terapia insulinica (NIH) e 1.011 in terapia insulinica (IH);
3. con ipoglicemie severe: 141 pazienti non in terapia insulinica (NISH) e 201 in terapia insulinica (ISH).

L'**endpoint** primario dello studio era il rischio di mortalità per tutte le cause correlato agli episodi di ipoglicemia (durante la degenza e il periodo di *follow-up*).

È stata rilevata almeno un'**ipoglicemia nel 9%** circa dei pazienti: 2.605 moderate, 342 severe.

La prevalenza di DM era del 51% tra i pazienti con ipoglicemia e del 69% tra quelli con ipoglicemie severe.

Rispetto ai pazienti non in terapia insulinica, la prevalenza di ipoglicemie tra quelli in terapia insulinica è risultata 4 volte maggiore (e 9 volte maggiore per quanto riguarda le ipoglicemie severe).

Durante la degenza, la mortalità per tutte le cause è risultata del **6.3%**; in particolare è stata:

- **più alta tra i pazienti in trattamento insulinico, anche in assenza di ipoglicemie** (NITC 4.7% vs ITC 11%);
- simile tra i pazienti in trattamento insulinico senza ipoglicemie;
- simile, indipendentemente dalla terapia, tra i pazienti con ipoglicemie moderate (rispettivamente ITC 11%, NIH 13.9%, IH 12.9%);
- particolarmente elevata tra i pazienti con ipoglicemia severa, sia non insulino-trattati (41.8%, 59 pazienti) che insulinnizzati (24.9%, 50 pazienti).

Tra i pazienti che avevano manifestato ipoglicemie severe durante la degenza, la mortalità è stata più alta nei primi mesi successivi alla dimissione.

Alla fine dell'intero periodo di *follow-up*, la **mortalità** è stata del **31.9%**, in particolare:

- simile tra i pazienti che avevano manifestato ipoglicemie moderate durante la degenza (NIH 50.7%, IH 55.3%);
- molto elevata rispetto al controllo nel gruppo di pazienti che avevano manifestato ipoglicemie severe, sia in trattamento insulinico (ISH 69.1%, 139 pazienti) che non (NISH 70.9%, circa 100 pazienti);
- i pazienti in trattamento insulinico ma senza ipoglicemie hanno mostrato un più elevato tasso di mortalità rispetto al gruppo controllo (NITC), ma significativamente inferiore rispetto agli altri gruppi.

Alla fine del *follow-up*, rispetto al gruppo controllo (NITC) la **mortalità per tutte le cause, aggiustata** per età, sesso, fumo, alcol, ipertensione arteriosa, patologie cardiovascolari, insufficienza renale cronica, DM, è risultata significativamente **più elevata nei pazienti in terapia insulinica** senza ipoglicemie e in quelli che avevano manifestato episodi di ipoglicemia moderata e severa, sia insulino-trattati che non.

Al termine del *follow-up*, la **sopravvivenza** complessiva dei pazienti con ipoglicemie moderate, è risultata maggiore tra i non insulino-trattati rispetto a quelli in trattamento insulinico.

Tra i pazienti con ipoglicemie severe, nonostante il tasso di sopravvivenza iniziale fosse maggiore nel gruppo degli insulino-trattati rispetto al gruppo non in trattamento insulinico, al termine del *follow-up*, non si registrava alcuna differenza in termini di sopravvivenza tra i due gruppi.

La mortalità complessiva è stata del 33% tra i pazienti diabetici non insulino-trattati e del 44.6% tra quelli in trattamento insulinico, tra i non diabetici è stata, rispettivamente, del 28.5% e 59.8%.

Il motivo del ricovero (malattia infettiva, malattia cardiovascolare, malattia gastrointestinale) non incideva significativamente sull'associazione ipoglicemia – mortalità.



L'uso di insulina era correlato alle ipoglicemie complessivamente nel 41% dei casi e alle forme severe nel 59%.

Commenti

L'elevata prevalenza di ipoglicemie non legate all'utilizzo di insulina, evidenziata nello studio, è in linea con i risultati di altri lavori (3-4).

Interessante è il dato relativo alla mortalità più alta tra i pazienti in trattamento insulinico (per l'89% diabetici) senza ipoglicemie rispetto ai pazienti non in trattamento insulinico, riconducibile all'influenza di peggior controllo del DM, maggior durata di malattia e grado di severità delle complicanze.

Significativo è l'aumento del rischio di mortalità tra non diabetici con ipoglicemie severe rispetto ai diabetici con ipoglicemie severe, già evidente durante il ricovero e nei primi mesi di *follow-up*. Questo dato potrebbe essere spiegato dalla gravità del quadro morboso piuttosto che dall'evento ipoglicemico in sé, che aumenta la mortalità sia direttamente che attraverso l'induzione di aritmie, crisi convulsive, eventi cardiovascolari acuti a volte fatali.

Conclusioni

La numerosità dei pazienti e l'analisi, seppur retrospettiva, di eventi verificatisi in condizioni di *real-life* rendono questi dati molto interessanti.

Sotto il profilo metodologico, i principali **limiti** dello studio riguardano:

- l'età della coorte (pazienti mediamente anziani);
- il metodo di raccolta dei dati attraverso estrapolazione dal *database* elettronico, che potrebbe renderli incompleti;
- il possibile effetto di confondimento delle comorbidità sul tasso di mortalità, specie tra i pazienti con ipoglicemie spontanee (mortalità legata agli episodi di ipoglicemia o alla patologia di base?);
- la verifica non sistematica del nesso di causalità tra somministrazione dell'insulina e insorgenza delle ipoglicemie;
- la mancanza di un metodo unico e standardizzato di misurazione della glicemia (determinazioni eseguite sia al *point of care* che nei laboratori);
- la possibile sottostima della reale prevalenza delle ipoglicemie legata al monitoraggio glicemico, che è apparso più strutturato solo tra i pazienti diabetici e tra coloro che avevano in anamnesi episodi di ipoglicemia.

Anche se gli autori riconoscono che non si è ancora in grado di dire con certezza se l'ipoglicemia sia davvero la causa di morte principale oppure l'epifenomeno di una fragilità generale del paziente ospedalizzato, il fenomeno va segnalato e tenuto presente. L'*Endocrine Society* si è fatta promotrice di un "Progetto Ipoglicemia" (5) in collaborazione con altre società scientifiche, industrie biomediche, associazioni di pazienti ed enti di ricerca, che intende attirare l'attenzione sull'importanza del fenomeno e spingere a ulteriori iniziative per ridurre l'incidenza. Lo scopo è focalizzare gli sforzi sulle carenze assistenziali e la qualità delle cure dei pazienti ipoglicemici, che ancora oggi pagano un prezzo salato a un fenomeno non ancora interamente compreso.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Standards of Medical care in Diabetes-2016. *Diabetes Care* [2016, 39 Supplement 1](#).
2. Akirov A, Grossman MD, Shochat T, Shimon MD. Mortality among hospitalized patients with hypoglycemia: insulin-related and non-insulin related. *J Clin Endocrinol Metab* [DOI: 10.1210/jc.2016-2653](#).
3. Boucai L, Southern WN, Zonszein J. Hypoglycemia-associated mortality is not drug-associated but linked to comorbidities. *Am J Med* [2011, 124: 1028-35](#).
4. Garg R, Hurwitz S, Turchin A, Trivedi A. Hypoglycemia, with or without insulin therapy, is associated with increased mortality among hospitalized patients. *Diabetes Care* [2013, 36: 1107-10](#).
5. Endocrine Society. Hypoglycemia quality collaborative strategic blueprint. A resource to increase awareness of hypoglycemia and promote activities to reduce its incidence. Report and strategic recommendations. [2016](#).