

IPOGLICEMIA E DIABETE

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

È stata recentemente pubblicata sulla rivista *Diabetes Care* la nuova *Consensus* su "Ipoglicemia e Diabete", redatta dal gruppo di studio dell'*American Diabetes Association* (ADA) e dell'*Endocrine Society*. A distanza di 7 anni dall'ultimo prodotto del gruppo di studio sull'ipoglicemia nel diabete dell'ADA, la nuova *Consensus* si è resa necessaria al fine di incorporare nella pratica clinica le nuove evidenze scientifiche che legano l'ipoglicemia a un *outcome* sfavorevole.

Lo scopo di questa nuova *Consensus* è stato quello di fornire una risposta ad alcuni importanti quesiti:

1. Come deve essere definita e riportata l'ipoglicemia nel diabete?
2. Quali implicazioni ha l'ipoglicemia sugli *outcomes* a breve e lungo termine nei diabetici?
3. Quali sono le implicazioni dell'ipoglicemia sugli obiettivi terapeutici nei diabetici?
4. Quali sono le strategie utili a prevenire l'ipoglicemia e quali le raccomandazioni cliniche per i pazienti a rischio per ipoglicemia?
5. Quali sono le lacune di conoscenza in merito e quale ricerca è necessaria per colmarle?

Come deve essere definita e riportata l'ipoglicemia nel diabete?

In linea con le passate raccomandazioni fornite dall'ADA, la definizione e la classificazione dell'ipoglicemia non hanno subito modifiche. In particolare, vengono confermati:

1. il valore soglia di ≤ 70 mg/dL;
2. la classificazione dell'ipoglicemia in:
 - **severa:** quando i deficit neurologici secondari all'ipoglicemia richiedono l'intervento di un'altra persona al fine di somministrare carboidrati, glucagone o attuare altre azioni correttive;
 - **sintomatica documentata:** allorchè i sintomi tipici dell'ipoglicemia sono confortati dalla misurazione di una glicemia < 70 mg/dL;
 - **asintomatica:** evento senza i tipici sintomi dell'ipoglicemia ma con una glicemia documentata < 70 mg/dL;
 - **sintomatica probabile:** quando i sintomi fanno sospettare una glicemia < 70 mg/dL, che però non è possibile determinare in quel momento;
 - **pseudo-ipoglicemia:** quando a uno dei sintomi tipici per ipoglicemia si associa un valore superiore ma prossimo ai 70 mg/dL.

Emerge, sempre più incalzante, la necessità di disporre di glucometri con un elevato tasso di accuratezza, a oggi fissato a ± 20 mg/dL per il 95% dei campioni con valori di glicemia ≥ 75 mg/dL e a ± 15 mg/dL per il 95% dei campioni con valori di glicemia ≤ 75 mg/dL (a tal riguardo, è prossima l'uscita dell'aggiornamento ISO 15197:2013 per gli strumenti di monitoraggio glicemico, i cui requisiti in termini di accuratezza saranno ancor più stringenti). Sebbene gli strumenti di monitoraggio continuo (CGM) *real-time* o retrospettivi abbiano compiuto molti passi in avanti in termini di accuratezza, il loro utilizzo, per ora, non è raccomandato per la gestione della glicemia nel paziente ospedalizzato.

Quali implicazioni ha l'ipoglicemia sugli *outcomes* a breve e lungo termine nei diabetici?

Dal 2005 quattro diversi *report* hanno evidenziato come l'ipoglicemia possa essere fatale in pazienti con diabete mellito tipo 1 (DMT1). La nuova *Consensus* pone l'accento su come ipoglicemie ripetute possano portare al verificarsi di un'ipoglicemia non avvertita (per deficitaria attivazione simpatica). Il deficit di attivazione simpatica, associato a una difettosa contro-regolazione, costituisce il cosiddetto HAAF (**hypoglycemia-associated autonomic failure**), il cui sviluppo si associa a un rischio di ipoglicemia severa 25 volte superiore in corso di trattamento ipoglicemizzante intensivo. L'HAAF è una sorta di difetto funzionale del sistema simpatico-adrenergico confinato alla risposta all'ipoglicemia, che va distinto dalla classica neuropatia autonoma. Si instaura quando ipoglicemie ricorrenti abbassano il livello glicemico al quale si attiva la risposta ormonale contro-regolatoria; di conseguenza, anche i sintomi legati alla risposta adrenergica si manifesteranno per valori di glicemia sempre più bassi.

I pazienti giovani con DMT1 sembrano avere, rispetto agli adulti con DMT1, un rischio più elevato di sviluppare deficit cognitivi a seguito di ipoglicemie ripetute, probabilmente per una maggiore suscettibilità delle loro strutture cerebrali ancora in fase di accrescimento.

La nuova *Consensus* prende atto della crescente evidenza che i pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) possano essere particolarmente vulnerabili a eventi avversi (morte per ogni causa, mortalità cardiovascolare) associati all'ipoglicemia. Nei tre grandi studi (ACCORD, ADVANCE e VADT) che hanno analizzato questo legame, emerge chiaramente che un episodio di ipoglicemia severa si associa a un rischio aumentato di mortalità nei pazienti con DMT2 ad elevato rischio cardiovascolare. Va detto che, trattandosi di analisi condotte *post-hoc*, non può essere stabilita con certezza una relazione di causalità. È possibile, infatti, che l'ipoglicemia severa e la sua associazione con la mortalità possano essere semplicemente un indicatore di vulnerabilità del paziente. In altri termini, un'ipoglicemia severa si verificherebbe più facilmente in un paziente clinicamente più compromesso e quindi con un rischio più elevato di morte per ogni causa.

Vengono, infine, fornite alcune indicazioni relative a particolari classi di pazienti.

- Occorre investire maggiori energie e tempo nell'istruire il **paziente anziano** su come riconoscere e trattare l'ipoglicemia, occorre valutare il suo stato funzionale (inteso come deficit motorio, deficit cognitivo, rischio di caduta, tono dell'umore) per personalizzare l'approccio terapeutico, evitando di ricorrere a trattamenti considerati "proibiti", quali un trattamento insulinico al bisogno o ipoglicemizzanti orali con elevato rischio ipoglicemico (sulfoniluree a lunga durata d'azione).
- **Nei pazienti ricoverati**, età avanzata, presenza di comorbidità, stretto controllo glicemico, shock settico, insufficienza renale, ventilazione meccanica e gravità della patologia si associano a maggior rischio di ipoglicemia. In particolare, una glicemia ≤ 50 mg/dL si associa a maggior durata di ricovero e maggior rischio di morte intra-ospedaliera ed entro un anno dalla dimissione.
- Le **donne gravide** con DMT1 sperimentano nel primo trimestre di gravidanza da 3 a 5 volte più frequentemente ipoglicemia rispetto al periodo precedente la gravidanza. L'ipoglicemia è ugualmente frequente nel diabete gestazionale come nel diabete pre-gravidico.

Quali sono le implicazioni dell'ipoglicemia sugli obiettivi terapeutici nei diabetici?

Come già recepito dalle principali linee guida nazionali e internazionali per la cura del diabete mellito, la *Consensus* conferma la necessità di stabilire obiettivi glicemici tenendo conto dell'età del paziente, delle comorbidità, dell'aspettativa di vita e degli effetti dell'ipoglicemia sulla qualità di vita di ciascun paziente. Al progredire della patologia, quando la presenza di complicanze (insufficienza renale o epatica) o comorbidità che riducono l'aspettativa di vita (neoplasie) si associa alla necessità di utilizzare un trattamento insulinico che aumenta il rischio di ipoglicemia, questa condizione impone la necessità di adottare obiettivi glicemici meno aggressivi.

Quali sono le strategie utili a prevenire l'ipoglicemia e quali le raccomandazioni cliniche per i pazienti a rischio per ipoglicemia?

Esiste una chiara evidenza che l'educazione del paziente ne migliora gli *outcomes*. L'ipoglicemia deve essere discussa routinariamente con i pazienti in trattamento con insulina, sulfoniluree o glinidi, in particolare con i pazienti con una storia di ipoglicemia ricorrente o alterata consapevolezza di ipoglicemia. La *Consensus* suggerisce che i pazienti con frequenti ipoglicemie possano beneficiare di un "programma di allenamento alla consapevolezza dell'ipoglicemia", durante il quale i pazienti e i loro parenti sono istruiti nel riconoscere gli indizi precoci dell'insorgenza di ipoglicemia, nonché gli indicatori precoci di neuroglicopenia, al fine di intervenire prima che l'ipoglicemia diventi invalidante.

Il monitoraggio glicemico è essenziale per la cura dei pazienti a rischio di ipoglicemia. Gli sviluppi tecnologici recenti hanno messo a disposizione CGM *real-time*, le cui capacità nel fornire informazioni circa la direzione e il tasso di cambiamento della glicemia permettono di mettere in campo per tempo le misure idonee a prevenire le ipoglicemie. Il loro utilizzo ha permesso inoltre di ripristinare la risposta simpatica in adolescenti con DMT1 e con ipoglicemie inavvertite, mantenendo per circa un mese a 108 mg/dL la soglia per far scattare l'allarme di glicemia bassa.

Uno strumento efficace nel determinare il rischio ipoglicemico può essere fornito dalla compilazione di un questionario specifico da parte di ciascun paziente a rischio. Questo strumento può aiutare il clinico a capire la frequenza, i sintomi, la consapevolezza e le strategie utilizzate dal paziente per risolvere l'ipoglicemia.

Quali sono le lacune di conoscenza in merito e quale ricerca è necessaria per colmarle?

È necessario che venga svolta ulteriore ricerca al fine di aiutare i pazienti a meglio prevenire l'ipoglicemia e l'HAAF. In tal senso la *Consensus* ha individuato i seguenti campi d'azione:

- individuazione di nuovi metodi di sorveglianza clinica, che permettano di riportare al meglio gli episodi di ipoglicemia e gli interventi effettuati per prevenirli o trattarli;
- riconoscimento dei pazienti a rischio di ipoglicemia e sviluppo di nuove strategie educazionali per ridurre il numero di ipoglicemie;
- sviluppo di nuove terapie che non determinino ipoglicemia;
- sviluppo di tecnologie sempre più accurate e di facile utilizzo per il monitoraggio glicemico;
- studio dei meccanismi responsabili dello sviluppo di HAAF e miglior definizione di quelli che sottendono il legame tra ipoglicemia, mortalità e *outcome* a lungo termine.

Bibliografia

Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and Diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care* [2013, 36: 1384-95](#).