



VI CONVEGNO NAZIONALE  
CENTRO STUDI E RICERCHE - FONDAZIONE AMD  
NAPOLI, 18-20 OTTOBRE 2012  
AMD CENTRO CONGRESSI STAZIONE MARITTIMA AMD

# Epidemiologia dell' ipoglicemia nel diabete:

## il progetto Hypos di AMD

Antonio Nicolucci  
Centro Studi e Ricerche AMD  
Consorzio Mario Negri Sud - Chieti

Relatore  
Alessandro Ozzello  
Direttore Gruppo Governo Clinico e  
HTA -AMD  
Diabetologia, Pinerolo(TO)-ASL TO3

servizi di Diabetologia

HYPOS.1

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

Il sottoscritto **OZZELLO ALESSANDRO**  
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



# AGENDA

- IPOGLICEMIA EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO
- IPOGLICEMIA E COSTI
- IL PROGETTO HYPOS DI AMD



# Ipoglicemie: epidemiologia e fattori di rischio

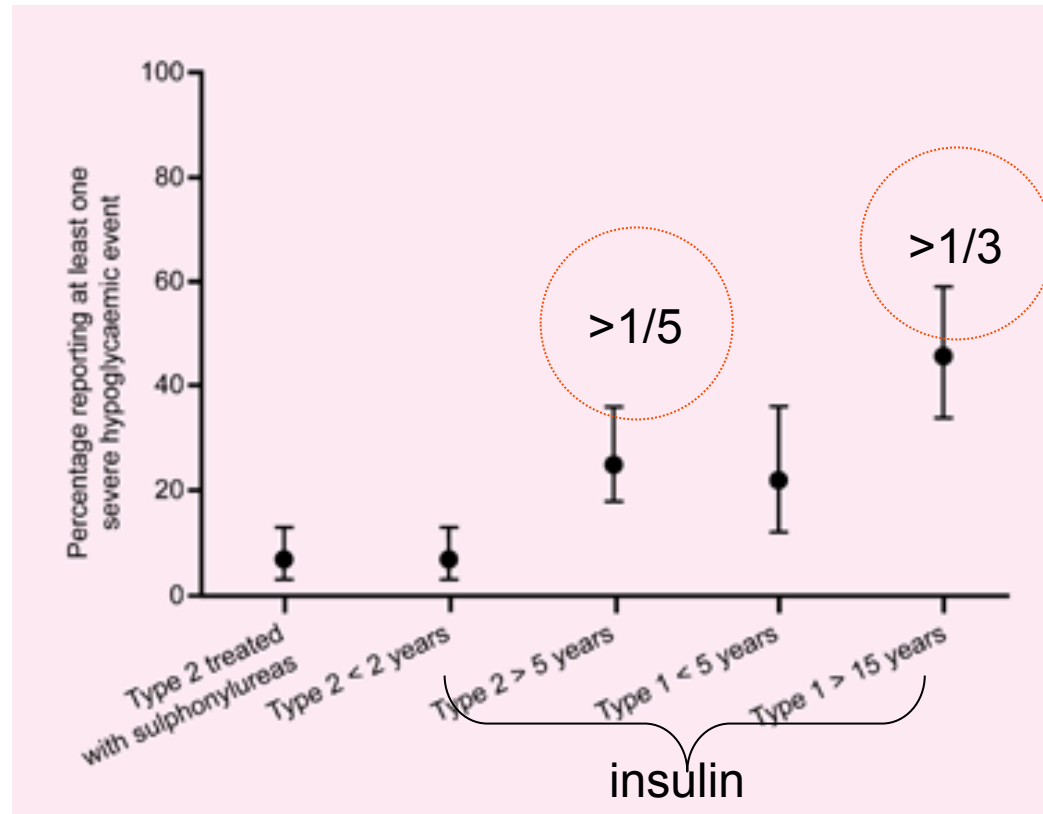


# Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration

UK Hypoglycaemia Study Group *Diabetologia* 2007; 50: 1140–1147

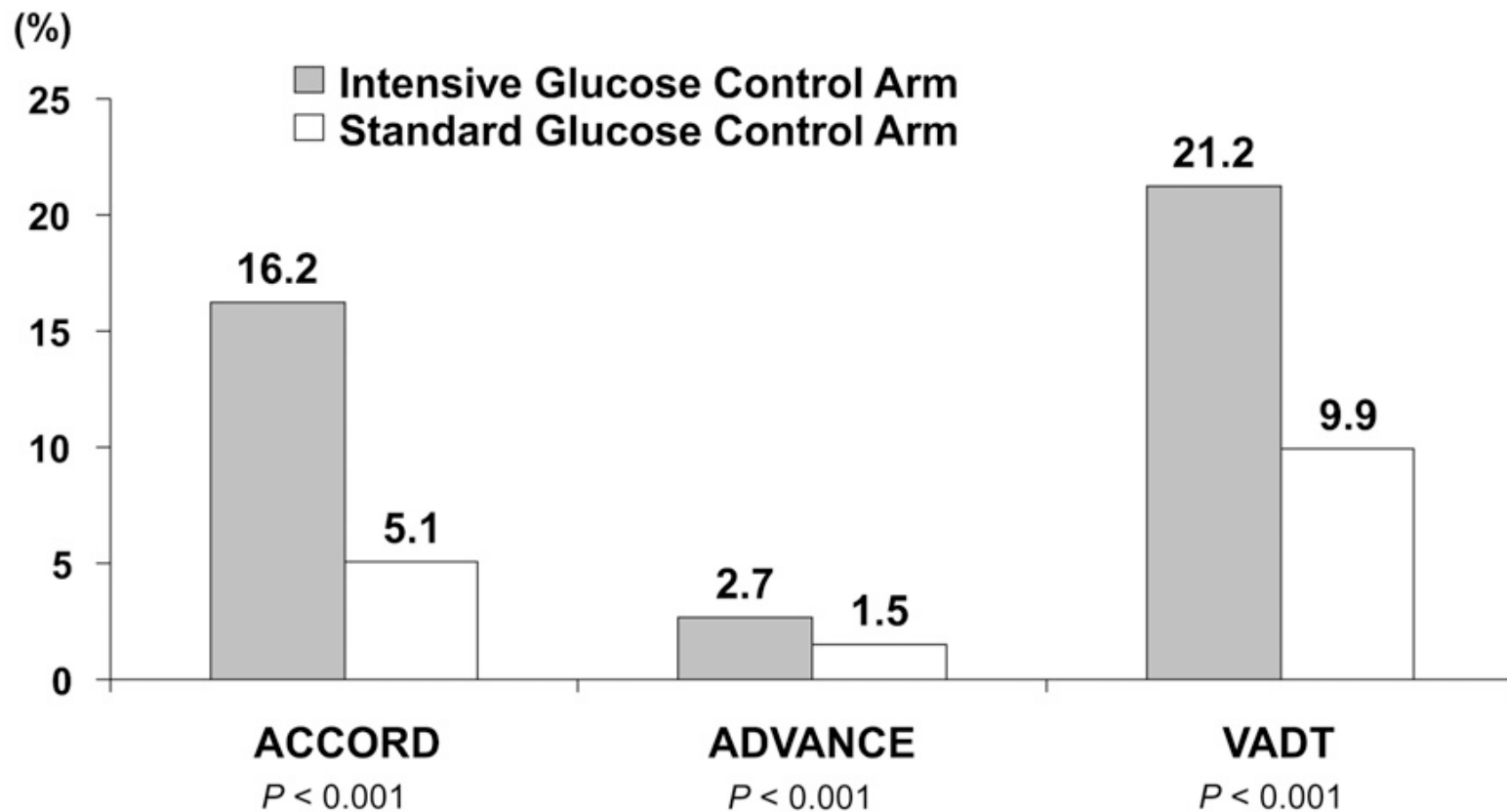
observational study over 9–12 months in UK

383 patients



Proportion of patients with Type 2 and Type 1 diabetes of differing durations and receiving different regimens experiencing at least one severe hypoglycaemic attack during 9–12 months' follow-up.

All patients were receiving insulin except the group treated with Sulphonylurea.



Insulin therapy  
 at entry (%)  
 final (%)

35  
 77 55

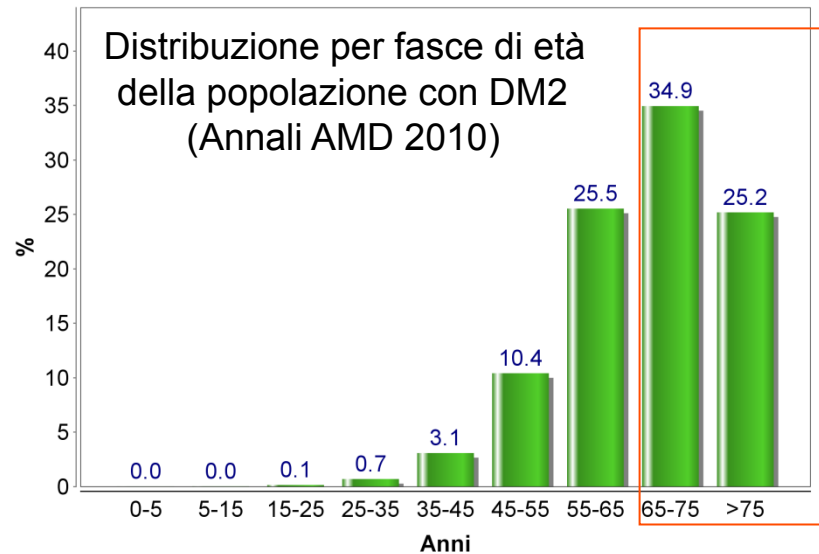
1.5  
 40 24

52  
 89 74

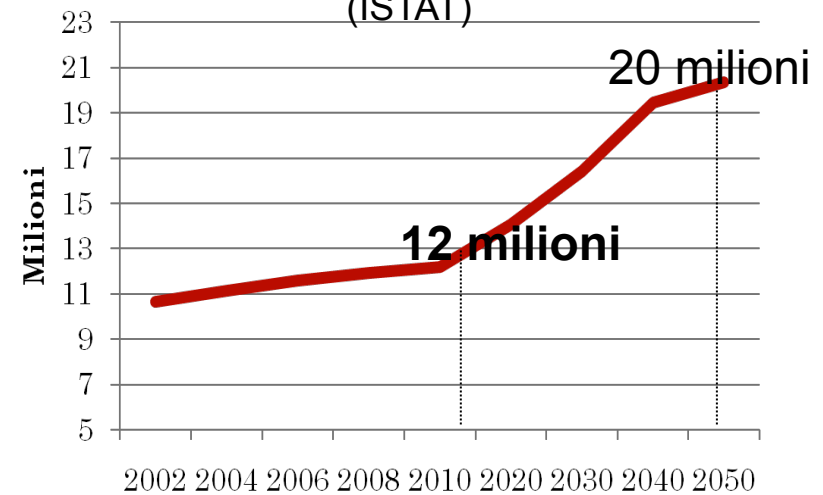


Fra i fattori di rischio più comuni, acquistano una particolare importanza:

- l'età avanzata

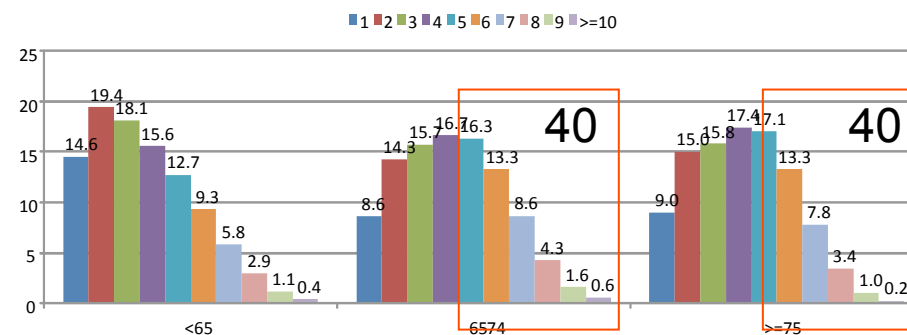
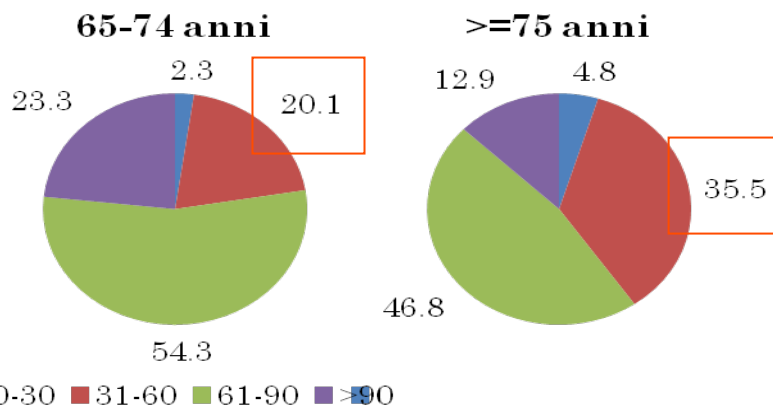


Prevalenza della popolazione di età >=65 anni in Italia e proiezioni (ISTAT)



- la ridotta funzionalità renale

le politerapie e le pluripatologie



# Conclusioni - 1

---

- **Le ipoglicemie rappresentano una complicanza frequente:**

- Interessano tra il 20 e il 60 % dei pazienti
- soprattutto le persone in trattamento intensivo
- soprattutto soggetti anziani/fragili

- La minimizzazione del rischio di ipoglicemie deve rappresentare una importante priorità nella cura al diabete, soprattutto per le importanti ripercussioni sia cliniche che economiche





# Ipoglicemie e costi



# Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries

Mette Hammer<sup>1</sup>, Morten Lammert<sup>2</sup>, Susana Monereo Mejías<sup>3</sup>, Werner Kern<sup>4</sup>, Brian M. Frier<sup>5</sup>

*Journal of Medical Economics*, 2009; 12(4): 281–290

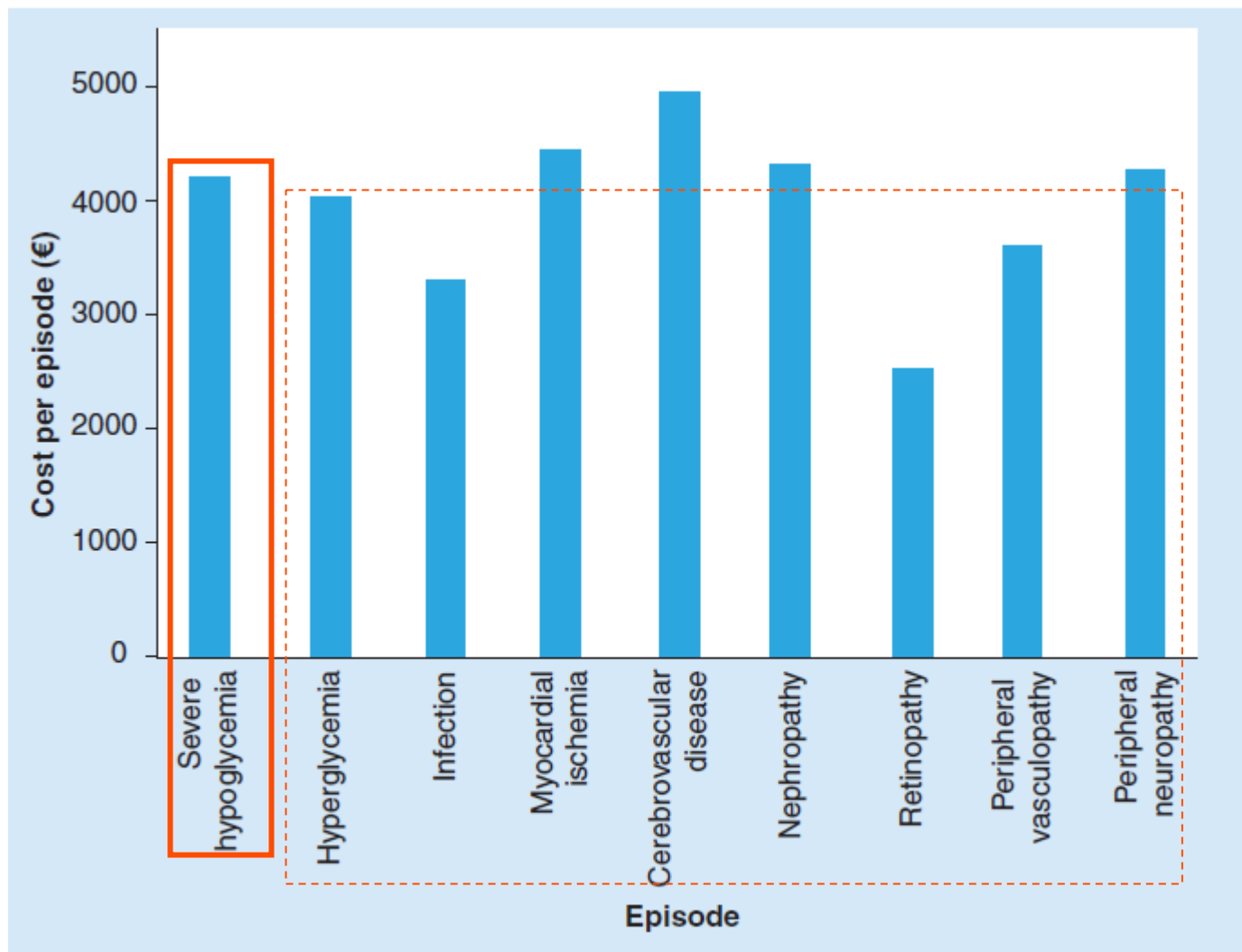
**Table 6.** Comparison of total, direct and indirect costs per severe hypoglycaemic event (SHE) in each country by treatment group and type of diabetes. All values shown in euros (values for UK converted from those in Table 5 at £1.00 = €1.473).

		Type 1 diabetes			Type 2 diabetes		
		Treatment group 1	Treatment group 2	Treatment group 3	Treatment group 1	Treatment group 2	Treatment group 3
Germany	Direct costs	31	339	3,138	17	323	2,924
	Indirect costs	21	149	159	12	37	100
	Total	52	489	3,298	30	359	3,023
Spain	Direct costs	30	246	1,396	52	371	1,370
	Indirect costs	3	28	27	5	4	34
	Total	32	274	1,424	57	375	1,404
UK	Direct costs	40	366	1,250	49	340	1,269
	Indirect costs	14	11	56	0	11	45
	Total	54	377	1,306	49	351	1,314

639 patients aged  $\geq 16$  years, receiving insulin for type 1 ( $n=319$ ) or type 2 diabetes ( $n=320$ ), who experienced  $\geq 1$  SHE in the preceding year.

Patients were **grouped by location of SHE treatment** : group 1, community (family/ domestic); group 2, community (healthcare professional); group 3, hospital.





**Figure 2. Cost estimation per episode for diabetes complications.** Costs are expressed in Euros and are adjusted to 2008 inflation rates [32].



# Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans

**Table 4.** National Estimates of Medications Commonly Implicated in Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older U.S. Adults, 2007–2009.\*

Medication	Annual National Estimate of Hospitalizations (N=99,628)		Proportion of Emergency Department Visits Resulting in Hospitalization
	no.	% (95% CI)	%
Most commonly implicated medications†			
Warfarin	33,171	33.3 (28.0–38.5)	46.2
Insulins	13,854	13.9 (9.8–18.0)	40.6
Oral antiplatelet agents	13,263‡	13.3 (7.5–19.1)	41.5
Oral hypoglycemic agents	10,656	10.7 (8.1–13.3)	51.8
Opioid analgesics	4,778	4.8 (3.5–6.1)	32.4
Antibiotics	4,205	4.2 (2.9–5.5)	18.3
Digoxin	3,465	3.5 (1.9–5.0)	80.5
Antineoplastic agents	3,329‡	3.3 (0.9–5.8)‡	51.5
Antiadrenergic agents	2,899	2.9 (2.1–3.7)	35.7
Renin–angiotensin inhibitors	2,870	2.9 (1.7–4.1)	32.6
Sedative or hypnotic agents	2,469	2.5 (1.6–3.3)	35.2
Anticonvulsants	1,653	1.7 (0.9–2.4)	40.0
Diuretics	1,071‡	1.1 (0.4–1.8)‡	42.4



# Conclusioni - 1

---

- Le ipoglicemie rappresentano una importante causa di **costi diretti**, legati alla necessità di assistenza, agli accessi in pronto soccorso e, nei casi più gravi, ai ricoveri in ospedale
- I costi diretti delle ipoglicemie severe oscillano fra i 1400 e i 3200 € per episodio, cui vanno sommati
  - i **costi indiretti** legati alla perdita di produttività e all'aumento del consumo di risorse
  - i **costi intangibili** legati alle modificazioni del benessere psico-sociale





# Assessment of the Impact of Fear of Hypoglycemic Episodes on Glycemic and Hypoglycemia Management

CANADIAN JOURNAL OF DIABETES. 2005;29(3):186-192.

**Table 4. Percentage of patients who “sometimes” or “always” made lifestyle changes following a hypoglycemic episode†**

Lifestyle changes	Mild or moderate hypoglycemic episodes		Severe hypoglycemic episodes	
	Type 1 diabetes n=193	Type 2 diabetes n=97	Type 1 diabetes n=55	Type 2 diabetes n=19
Modified insulin dose to avoid future hypoglycemia	74.1%	43.3%*	78.2%	57.9%
Ate extra food	66.8%	62.9%	70.9%	63.2%
Had greater fear of future hypoglycemia	37.8%	29.9%	63.6%	84.2%
Had additional concerns about driving	29.2%	9.4%*	36.4%	15.8%
Asked someone to check on them	9.3%	14.4%	45.5%	57.9%
Went home from school, work, activities	6.7%	10.3%	25.5%	32.0%
Stayed home the next day	1.6%	9.3%**	20.0%	26.3%

†Reported within the 24 hours following the event

\*p<0.001

\*\*p<0.01





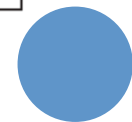
# Assessment of the Impact of Fear of Hypoglycemic Episodes on Glycemic and Hypoglycemia Management

CANADIAN JOURNAL OF DIABETES. 2005;29(3):186-192.

Table 2. SMBG and insulin use following a hypoglycemic episode		
Glucose monitoring and control	Type 1 diabetes n=202	Type 2 diabetes n=133
Routine SMBG (mean number of tests/day)	4.4	2.8*
Patients who performed more frequent SMBG following mild or moderate hypoglycemia	136 (70.5%)	78 (80.4%)
Mean number of additional tests/patient/24 hours	2.1	1.9
Patients who performed more frequent SMBG following severe hypoglycemia	50 (90.9%)	16 (84.7%)
Mean number of additional tests/patient/24 hours	3	2.2
Patients who "sometimes" modified insulin dose following mild or moderate hypoglycemia	98 (51%)	30 (31%)*
Patients who "sometimes" modified insulin dose following severe hypoglycemia	24 (44%)	9 (47%)
Patients who "always" modified insulin dose following mild or moderate hypoglycemia	45 (23%)	12 (12%)**
Patients who "always" modified insulin dose following severe hypoglycemia	19 (34.5%)	2 (10.5%)

\*p<0.001

\*\*p<0.05





# Assessment of the Impact of Fear of Hypoglycemic Episodes on Glycemic and Hypoglycemia Management

CANADIAN JOURNAL OF DIABETES. 2005;29(3):186-192.

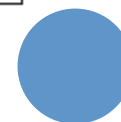
**Table 4. Percentage of patients who “sometimes” or “always” made lifestyle changes following a hypoglycemic episode†**

Lifestyle changes	Mild or moderate hypoglycemic episodes		Severe hypoglycemic episodes	
	Type 1 diabetes n=193	Type 2 diabetes n=97	Type 1 diabetes n=55	Type 2 diabetes n=19
Modified insulin dose to avoid future hypoglycemia	74.1%	43.3%*	78.2%	57.9%
Ate extra food	66.8%	62.9%	70.9%	63.2%
Had greater fear of future hypoglycemia	37.8%	29.9%	63.6%	84.2%
Had additional concerns about driving	29.2%	9.4%*	36.4%	15.8%
Asked someone to check on them	9.3%	14.4%	45.5%	57.9%
Went home from school, work, activities	6.7%	10.3%	25.5%	32.0%
Stayed home the next day	1.6%	9.3%**	20.0%	26.3%

†Reported within the 24 hours following the event

\*p<0.001

\*\*p<0.01







# Effects of hypoglycemia on health-related quality of life, treatment satisfaction and healthcare resource utilization in patients with type 2 diabetes mellitus

DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE 91 (2011) 363-370

2074 pz.T2 in trt solo OA, >1f. -questionario\_internet; 286 ipoG (13,78%)

**Table 2 – Bivariate health outcome differences between patients experiencing hypoglycemia symptoms (n = 286) and patients not experiencing hypoglycemia symptoms (n = 1788).**

	Hypoglycemia symptoms (low blood sugar) n = 286		No hypoglycemia symptoms (no low blood sugar) n = 1788		p-Value
	Mean	SD	Mean	SD	
<b>Medication satisfaction</b>					
Diabetes medication satisfaction: burden	82.27	15.69	90.66	10.8	<0.0001
Diabetes medication satisfaction: efficacy	62.23	18.62	71.12	19.21	<0.0001
Diabetes medication satisfaction: symptoms	58.20	21.16	71.32	14.17	<0.0001
Diabetes medication satisfaction: total	67.57	14.22	77.7	11.55	<0.0001
<b>Quality of life</b>					
Mobility	1.55	0.51	1.38	0.49	<0.0001
Self-care	1.12	0.34	1.07	0.27	0.015
Usual activities	1.54	0.59	1.35	0.51	<0.0001
Pain/discomfort	1.90	0.65	1.63	0.59	<0.0001
Anxiety/depression	1.66	0.67	1.33	0.53	<0.0001
VAS	56.02	28.00	64.59	26.09	<0.0001
Utilities	0.72	0.21	0.82	0.17	<0.0001
<b>Resource use</b>					
ER visits	0.30	0.71	0.19	0.62	0.014
Diabetes-related ER visits	0.07	0.33	0.02	0.16	0.008
Physician visits	5.22	4.88	3.83	3.42	<0.0001

# Il progetto HYPOS di AMD

---

● I costi stimati rappresentano probabilmente la punta dell'iceberg. Costi molto maggiori possono derivare dalle conseguenze a lungo termine delle ipoglicemie:

- eventi cardio-cerebrovascolari
- deficit cognitivi
- impatto negativo sulla qualità della vita
- impatto negativo sulla compliance → peggior controllo metabolico  
→ aumentato rischio di complicanze a lungo termine





# Razionale

- **Sforzi terapeutici atti a mantenere valori target di HbA1c si associano spesso ad un aumentato rischio di ipoglicemie**
  - maggiore quando si utilizzano farmaci secretagoghi o insulina.
- **Persones con esperienza di ipoglicemie, specie se severe, riferiscono peggiore qualità di vita :**
  - **Paura delle ipoglicemie → minore soddisfazione per il trattamento**
    - maggiore preoccupazione legata alla malattia
      - scarsa adesione alle terapie
        - comportamenti errati
- **Ivoglicemia = fattore di rischio indipendente di eventi CV maggiori e, fra gli anziani, di deficit cognitivi e di demenza.**
- **Le ipoglicemie rappresentano anche una importante causa di costi diretti ed indiretti**



## Obiettivo

- Nonostante la rilevanza del problema, sono pochissimi i dati in Italia che permettano una chiara quantificazione del suo impatto.
- Lo studio HYPOS-1 si propone di valutare la frequenza e i fattori di rischio associati agli episodi di ipoglicemia sintomatica ed ipoglicemia maggiore nelle persone con diabete di tipo 1 e 2, e di valutarne l'impatto sui costi diretti ed indiretti e sulla qualità di vita.



# Disegno dello studio

- **Studio osservazionale retrospettivo**
- Coinvolgerà circa **2000** pazienti che afferiscono a **15** servizi di diabetologia italiani



# End-point

## Endpoint primari

- **incidenza di ipoglicemie maggiori nei 12 mesi precedenti**
- **incidenza di ipoglicemie sintomatiche nelle 4 settimane precedenti**

## Endpoint secondari

- consumo di risorse associato alle ipoglicemie (accessi al pronto soccorso, ricoveri in ospedale, richiesta di ambulanza, visite a domicilio)
- perdita di giornate lavorative per il paziente o per la persona deputata alla sua assistenza o variazione del welfare familiare (badante, istituzionalizzazione)
- qualità della vita



# Reclutamento

- Campionamento di casi consecutivi
- Durata del reclutamento = quattro mesi
- Campionamento stratificato in base a distribuzione Annali AMD

Gruppo di campionamento	Prevalenza Annali AMD	N
<b>DM1</b>	10%	202
<b>DM2 - Iporali</b>	60%	121
		6
<b>DM2 - Iporali + insulina</b>	15%	303
<b>DM2 – Insulina</b>	15%	303
<b>DM2 - Solo dieta</b>	-	202



# Raccolta dati

- Scheda clinica
- Questionario paziente

...da compilare al momento del reclutamento

(1 sola raccolta dati)







# Questionario HYPOS-1

## Contiene diverse sezioni:

1. caratteristiche socio-demografiche
2. frequenza di episodi di ipoglicemia sintomatica nelle 4 settimane precedenti
3. frequenza di episodi di ipoglicemia maggiore nei 12 mesi precedenti
4. numero di eventuali accessi al pronto soccorso o di ricoveri in ospedale per ipoglicemia maggiore nei 12 mesi precedenti, con eventuale richiesta di ambulanza o di visita a domicilio



# Questionario HYPOS-1

5. giorni di assenza dal posto di lavoro del paziente o di qualcuno in carico di accudirlo, a seguito di episodi di ipoglicemia nelle ultime 4 settimane
6. necessità di istituzionalizzazione/badante (welfare familiare)
7. comportamenti assunti in seguito all'ipoglicemia e per prevenire ulteriori episodi
8. stato di benessere generale (EQ-5D) e psicologico (WHO-5)
9. impatto percepito del diabete (PAID-5)
10. paura delle ipoglicemie.



# Questionario HYPOS-1

## Benessere psicologico (WHO-5)

Well being Index

	Nelle ultime due settimane	Sempre	La maggior parte del tempo	Più della metà del tempo	Meno della metà del tempo	A volte	Mai
1	Mi sono sentito allegro e di buon umore	5	4	3	2	1	0
2	Mi sono sentito calmo e rilassato	5	4	3	2	1	0
3	Mi sono sentito attivo ed energico	5	4	3	2	1	0
4	Mi sono svegliato sentendomi fresco e riposato	5	4	3	2	1	0
5	La mia vita di tutti i giorni è stata piena di cose che mi interessano	5	4	3	2	1	0

5 domande con risposte su scala Likert a 6 livelli e con punteggi che variano da 0 a 100. Uno score inferiore a 50 indica scarso benessere psicologico, mentre un punteggio inferiore a 28 è indicativo di probabile depressione.





# Questionario HYPOS-1

## Impatto del diabete (PAID-5) Problem Areas in Diabetes

	Non è un problema	E' un problema minore	E' un problema moderato	E' un problema abbastanza serio	E' un problema serio
Avere paura quando pensa di dover vivere con il diabete	0	1	2	3	4
Sentirsi depresso quando pensa di dover vivere con il diabete	0	1	2	3	4
Essere preoccupato per il futuro e per la possibilità di complicanze serie	0	1	2	3	4
Sentire che il diabete assorbe ogni giorno troppe energie mentali e fisiche	0	1	2	3	4
Far fronte alle complicanze del diabete	0	1	2	3	4

5 domande con risposte su scala a 5 punti; lo score varia da 0 a 100 e un punteggio superiore a 40 indica la possibile esistenza di un significativo impatto emotivo legato al diabete.





# Questionario HYPOS-1

## Stato di benessere generale (EQ-5D) EuroQol.

Indicare quale delle seguenti affermazioni descrive meglio il suo stato di salute oggi, segnando con una crocetta (  così) una sola casella di ciascun gruppo.

### 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 prendermi cura di me stesso
- Ho qualche difficoltà nel lavarmi o vestirmi
- Non sono in grado di lavarmi o vestirmi

### Attività Abituali

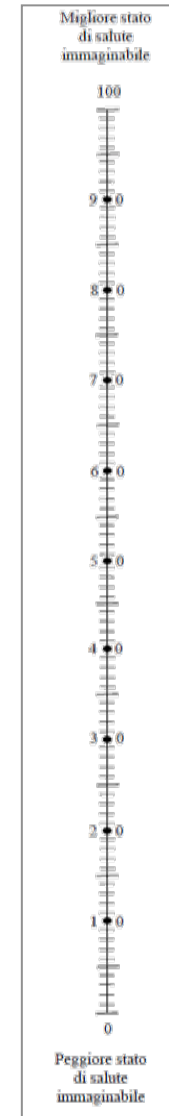
- Non ho difficoltà nello svolgimento delle attività abituali
- Ho qualche difficoltà nello svolgimento delle attività abituali
- Non sono in grado di svolgere le mie attività abituali

### Dolore o Fastidio

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

### Ansia o Depressione

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



include 5 dimensioni: mobilità, self-care, attività abituali, dolore, ansia/ depressione + una scala visuo-analogica da 0 a 100 per indicare il livello percepito del proprio stato di salute



# Questionario HYPOS-1

- In un campione pari al 25% di tutti gli arruolati sarà utilizzato in doppio il questionario **Hypoglycemic Fear Survey (HFS)**, sviluppato da D.J. Cox et al., al fine di poter valutare la concordanza tra la sezione del Questionario HYPOS che indaga la paura delle ipoglicemie e questo questionario validato a livello internazionale.



# Aspetti statistici

## Stima delle dimensioni del campione:

- Assumendo un tasso di eventi ipoglicemici (maggiori+sintomatici confermati) di 15 per 100 persone/anno, con un campione complessivo di 2024 pazienti sarà possibile identificare con una potenza statistica dell'80% ( $\alpha=0.05$ ) i fattori di rischio che abbiano una prevalenza di almeno il 20% e che si associno ad una probabilità più elevata del 50% di avere l'evento. La stima si basa su modello di Poisson multivariato, assumendo che fra le covariate inserite nel modello sia presente un  $R^2$  di 0.10.



# Aspetti statistici

## Analisi dei dati: verranno valutati

- Incidenza di ipoglicemie maggiori e sintomatiche (incidence rate (IR))
- Fattori di rischio associati alle ipoglicemie (modelli multivariati di regressione di Poisson (IRR))
- Differenze nei punteggi delle scale di qualità di vita fra i pazienti che riferiscono o meno episodi di ipoglicemia (test di Mann-Whitney)
- Fattori di rischio associati ad uno score di qualità di vita nel quartile più basso (regressione logistica)
- Validazione del questionario sulla paura delle ipoglicemie (con correlazione con HSF)





# Andamento a oggi

<http://www.negrisud.it/hypos-1/andamento.php>

ORZIO MARIO NEGRI SUD  
Ricerche farmacologiche e biomediche

Home | Istituto | Ricerca

Presentazione

Materiale

Andamento ▲

Contatti

Area U

## I numeri dello Studio

N° totale centri partecipanti	19	
N° centri con approvazione del Comitato Etico	11	
N° centri attivati (invio ISF e dati attivazione)	9	
N° centri reclutamento iniziato	8	
N° totale pazienti arruolati	480	
		<b>TARGET</b>
N° totale pazienti DM1	67	202
N° totale pazienti DM2 - Iporali	226	1216
N° totale pazienti DM2 - Iporali+Insulina	71	303
N° totale pazienti DM2 - Insulina	73	303
N° totale pazienti DM2 - Solo dieta	43	202
		<b>2226</b>
Pazienti completati (scheda+questionario)	477	

**RECLUTAMENTO IN CORSO**  
**MANCANO 1746 PAZIENTI**  
**AL RAGGIUNGIMENTO DEL TARGET**  
**COMPLESSIVO**

I pazienti verranno reclutati in modo consecutivo per realizzare i TARGET indicati per ciascun Gruppo di campionamento stratificato.

Al raggiungimento del numero di pazienti richiesti per ciascun Gruppo, il campionamento relativo a quello strato verrà considerato concluso e non sarà più possibile inserire pazienti con tali caratteristiche.

