



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



CONVEGNO
HYPOTHESIS
HYPOglycemia Treatment
in the Hospital Emergency System



BOLOGNA, 28 novembre 2013
Palazzo dell'Archiginnasio - Aula Stabat Mater



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia

Ipoglicemia e fragilità

Valeria Manicardi
Bologna – 28 Novembre 2013

Ipoglicemia e Fragilità



l'altra faccia della medaglia

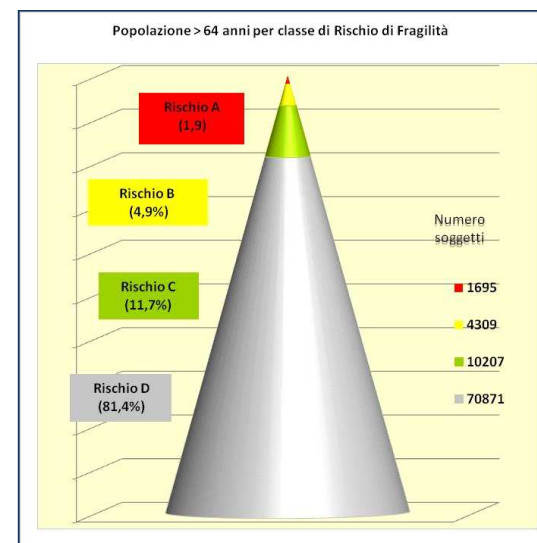


**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**

Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia

Fragilità

- **Indicatore sintetico dello stato di salute**
- Situazione di “equilibrio precario” della condizione globale di vita che aumenta la **vulnerabilità di una persona** di fronte a richieste ambientali o modificazioni dello stato personale, esponendola al rischio di progressione sfavorevole verso la disabilità.
- Anticipa una situazione di maggiore gravità
- Non è prerogativa soltanto dell’anziano
- **Fragilità sociale, ambientale, di relazione e non solo clinica**



Delibera Giunta Regione Emilia Romagna n. 1206/07

Ipoglicemia e Fragilità

- **Ipoglicemia e mortalità**
- **Ipoglicemia e rischio cardio-vascolare**
- **Ipoglicemie e Rene**
- **La lezione dei Trials**



Ipoglicemia e Mortalità

CURVA a U tra HbA1c e mortalità

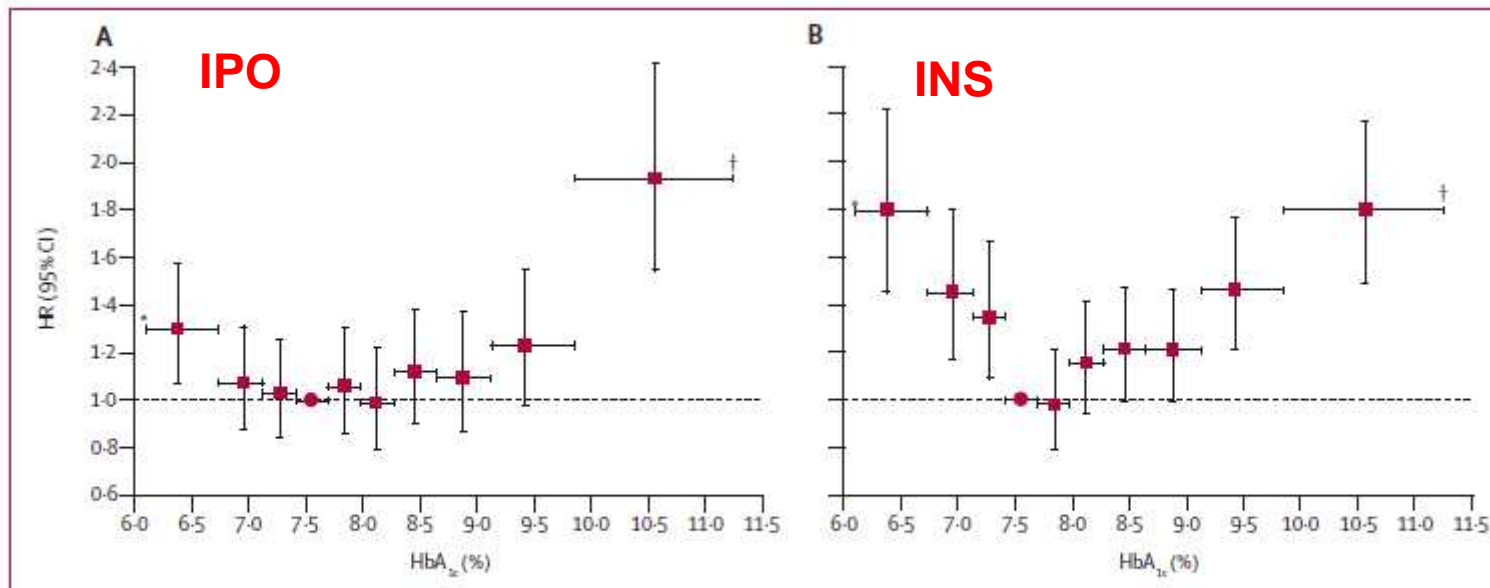


Figure 1: Adjusted hazard ratios for all-cause mortality by HbA_{1c} deciles in people given oral combination and insulin-based therapies. Cox proportional hazards models were used, with the HbA_{1c} base case scenario. Vertical error bars show 95% CIs, horizontal bars show HbA_{1c} range. Red circle=reference decile. *Truncated at lower quartile. †Truncated at upper quartile. Metformin plus sulphonylureas (A); and insulin-based regimens (B).

Lo stesso fenomeno si evidenzia per Diabetici con Insufficienza renale cronica.
Shurraw – Arch.Intern.Med.2011,171:1920

E nei pazienti Dializzati

Ricks – Diabetes 2012,61:708

La Curva ad U esiste anche per altri parametri vitali: PA , BMI, ma non per il fumo

Ipoglicemia e Rischio CV

**CURVA a U
tra HbA1c ed eventi
macrovascolari**

**Perché valori glicemici
normali possono essere
Dannosi nei Diabetici ?**

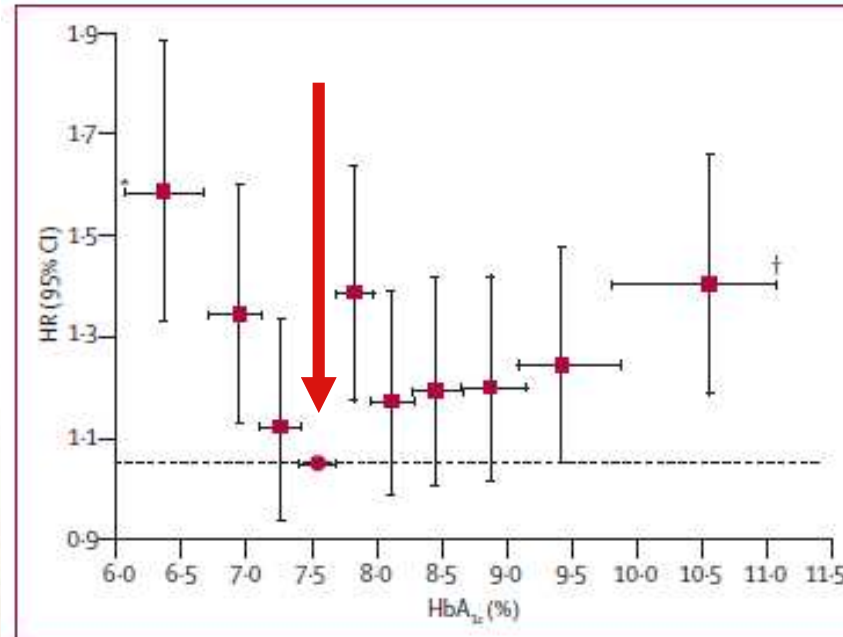
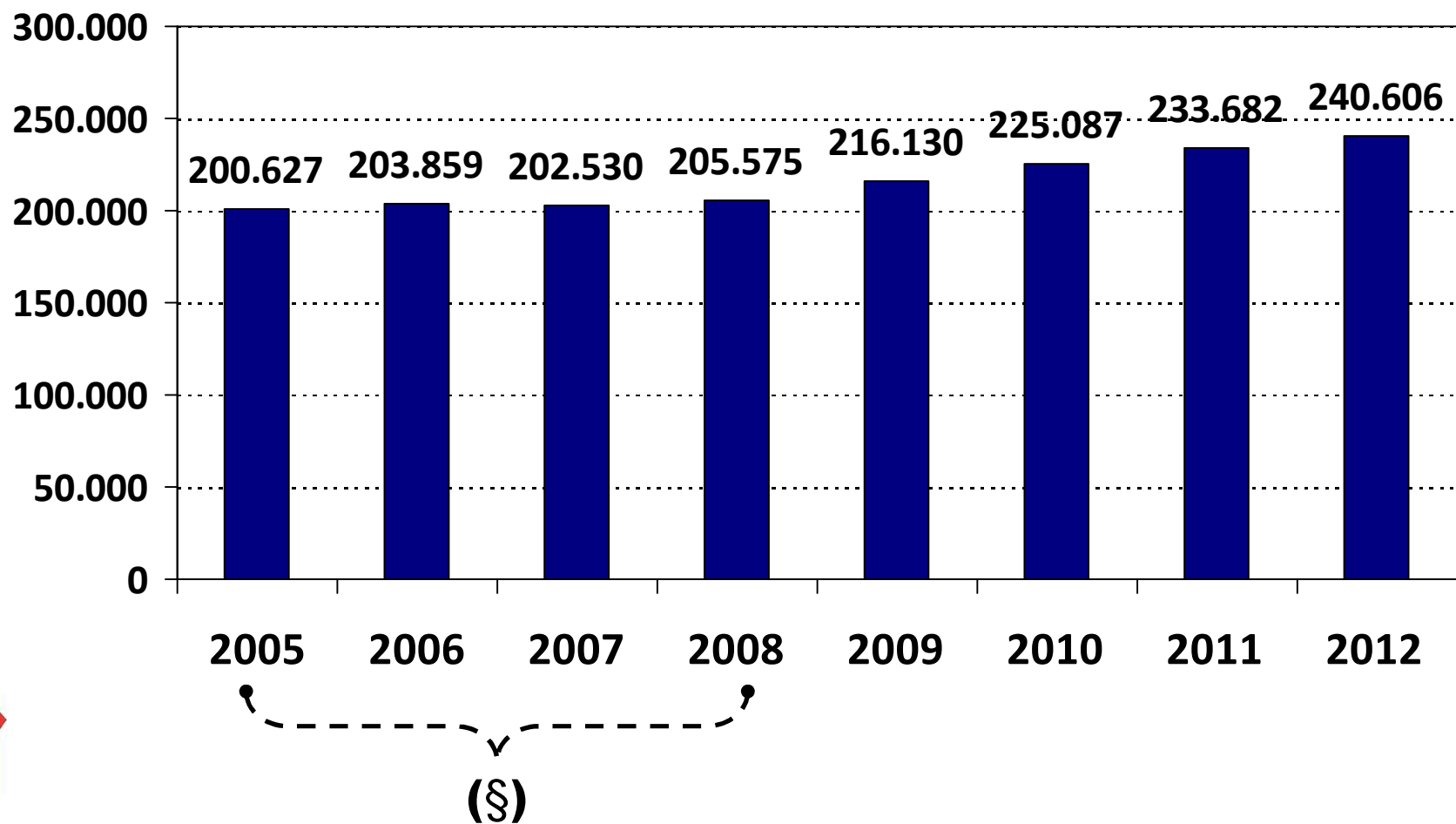


Figure 3: Hazard ratios for progression to first large-vessel disease event by HbA_{1c} decile, with Cox proportional hazards model. Vertical error bars show 95% CIs, horizontal bars show HbA_{1c} range. Red circle=reference decile. *Truncated at lower quartile. †Truncated at upper quartile. Model specification, for people with no previous cardiovascular disease only: age, sex, Charlson index (age unadjusted), total cholesterol, smoking status history, and cohort membership.

Tuttavia gli studi di COORTE possono solo evidenziare questa associazione , ma non possono definire se esiste un rapporto causale

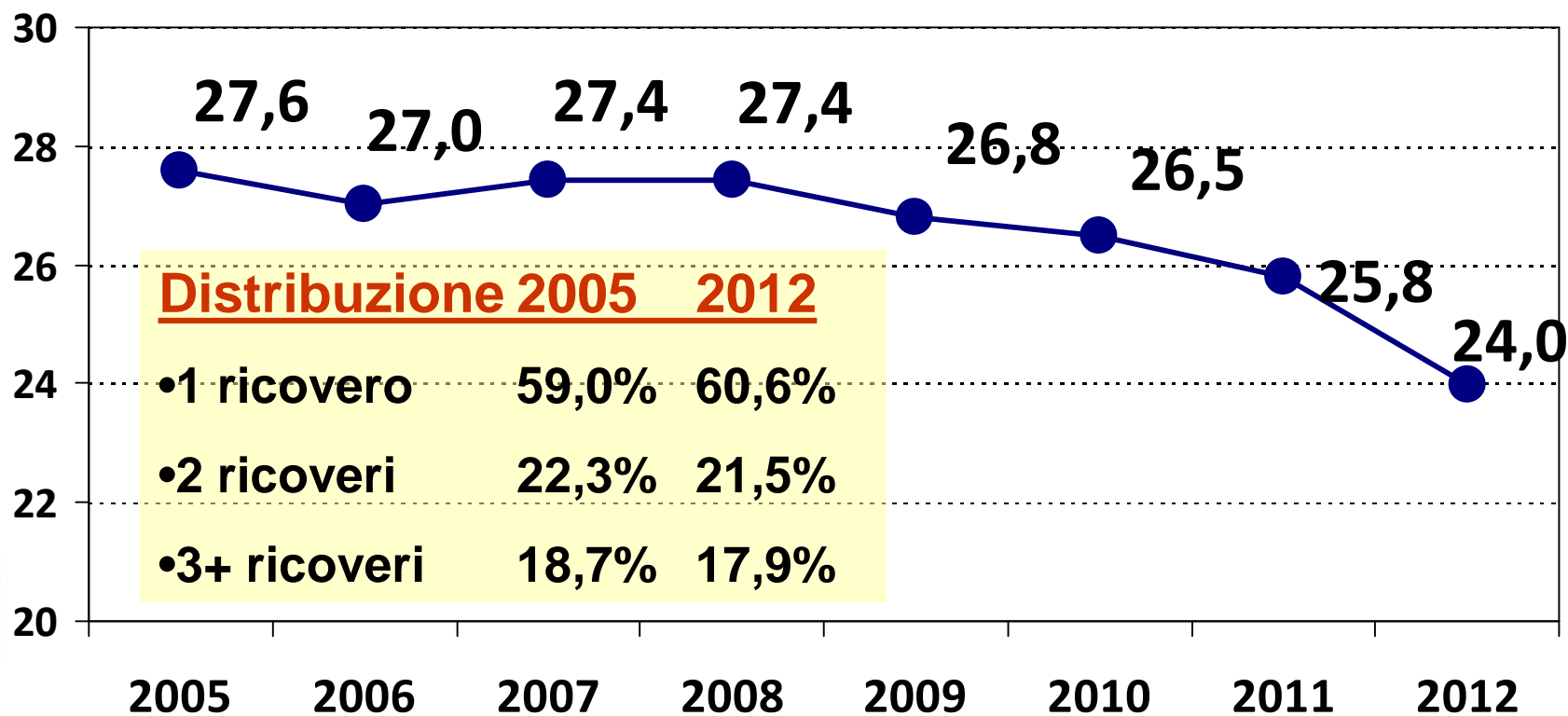
Popolazione adulta (≥ 35 anni) con diabete in trattamento, E-R

Agenzia sanitaria e sociale regionale



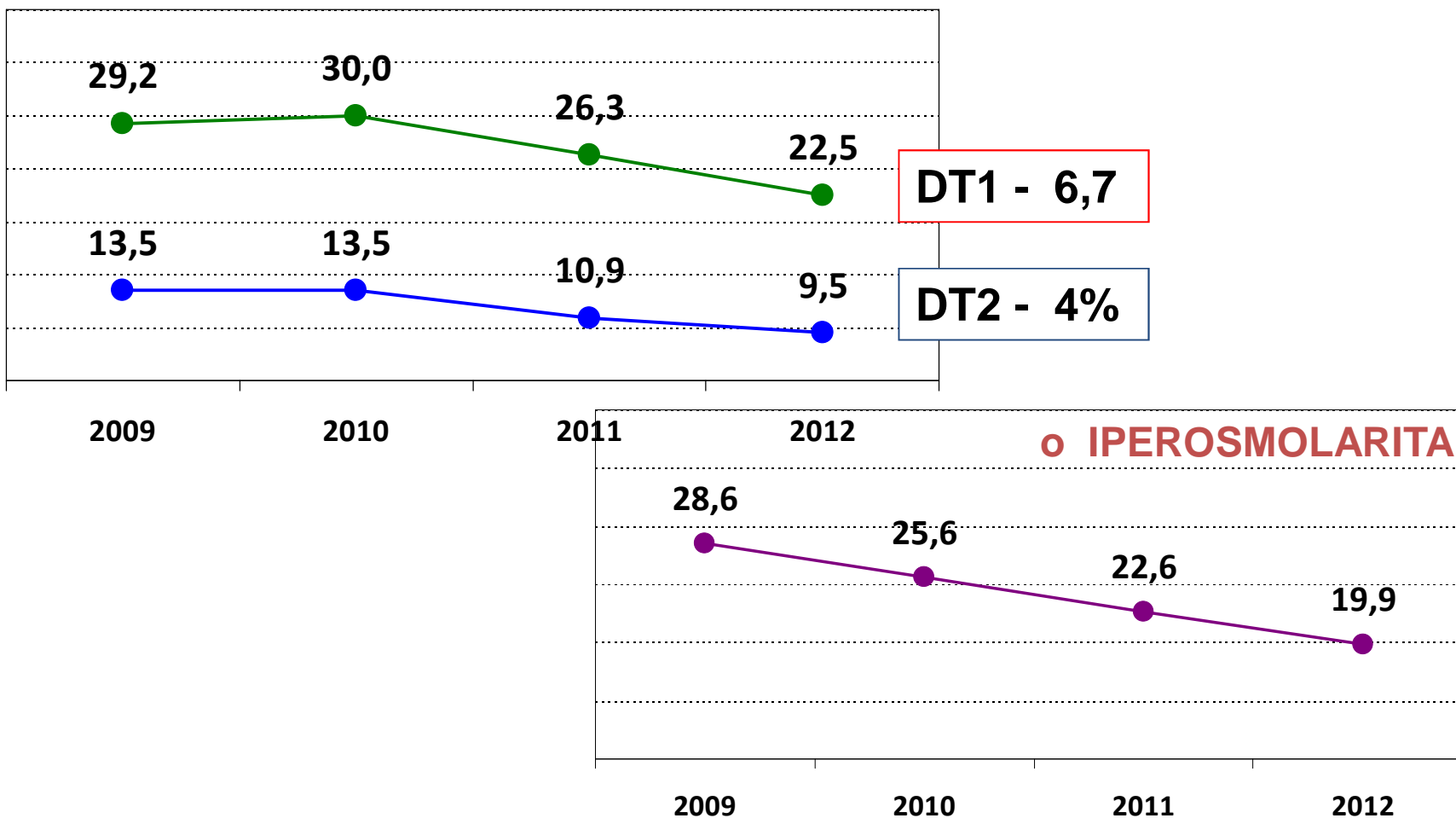
Ricoveri della popolazione adulta (≥ 35 anni) con diabete in trattamento, E-R % su popolazione con diabete

Agenzia sanitaria e sociale regionale

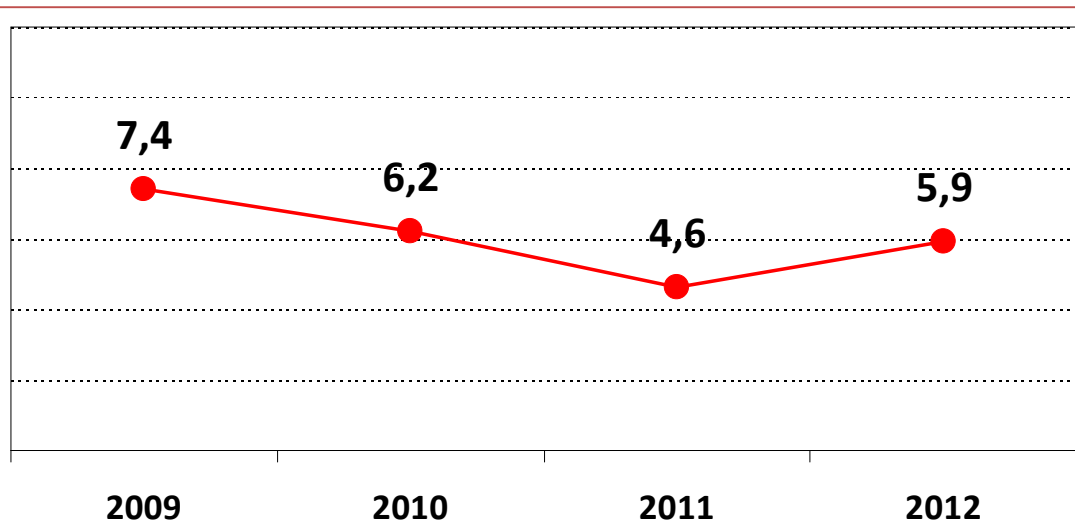


Ricoveri con CHETOACIDOSI nella popolazione adulta (≥ 35 anni) con diabete

X 10.000 su popolazione con diabete

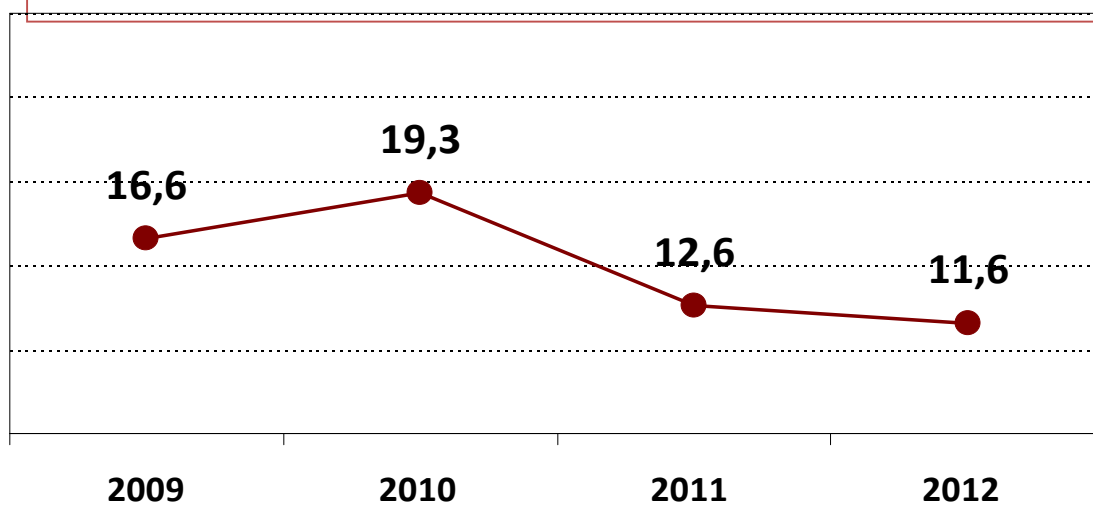


Ricoveri per coma IPOGLICEMICO nella popolazione adulta (>=35 anni)



- 1,5

e per ALTRI tipi di coma



- 5,0

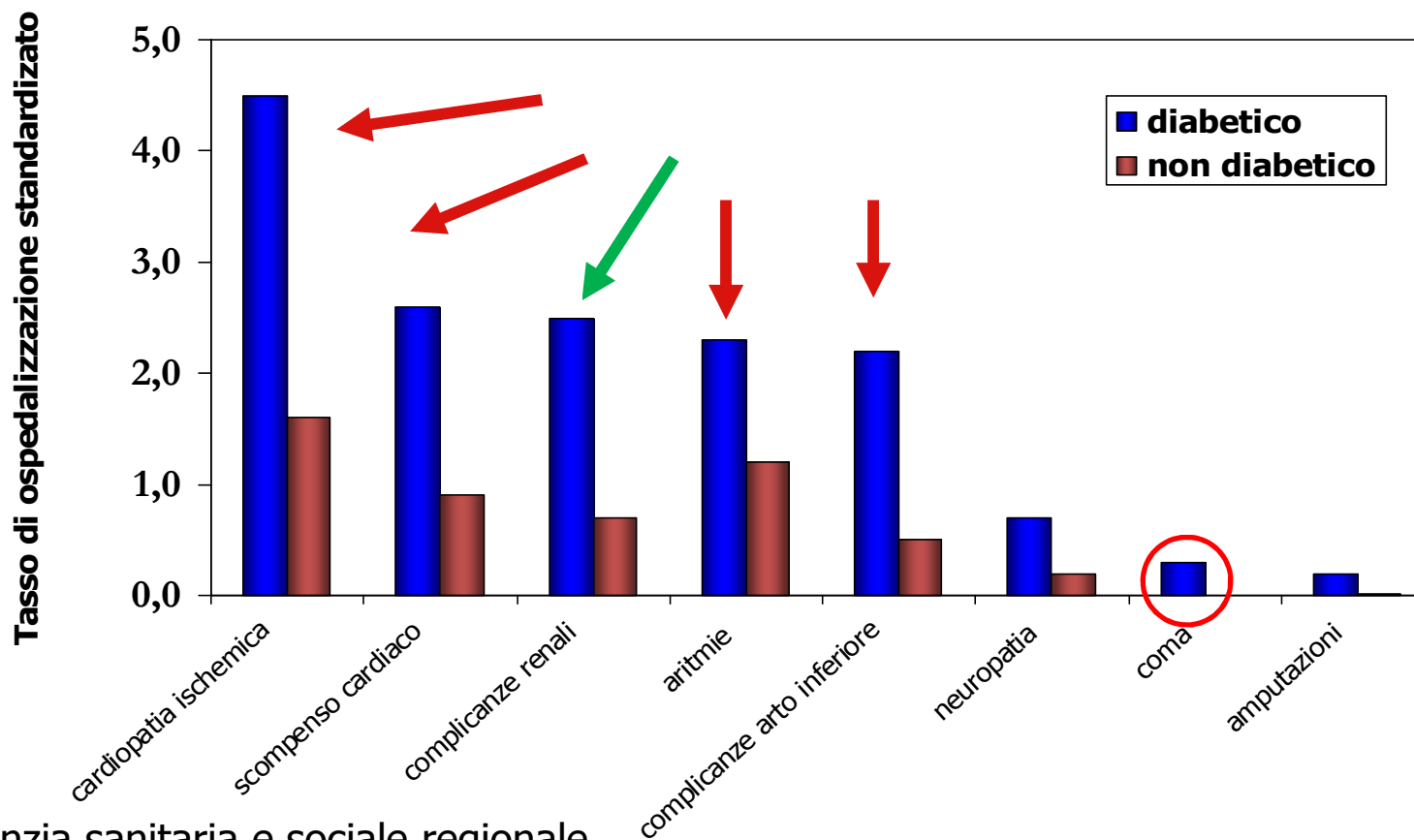
?

X 10.000 su popolazione con diabete

Fragilità Cliniche

Ricoveri e complicanze in RER

Spesa per Diabete : 18% della spesa sanitaria Regionale di cui il 63% per i ricoveri ospedalieri



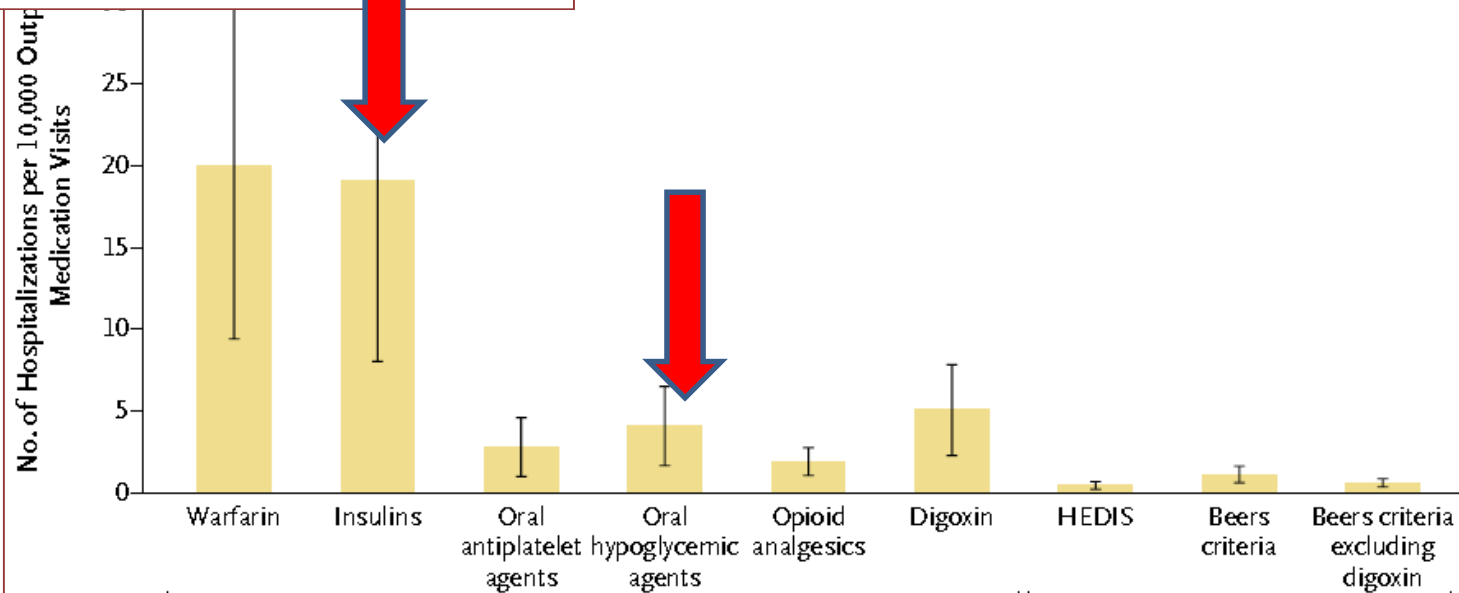
SPECIAL ARTICLE

Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans


Daniel S. Budnitz, M.D., M.P.H., Maribeth C. Lovegrove, M.P.H., Nadine Shehab, Pharm.D., M.P.H., and Chesley L. Richards, M.D., M.P.H.

Ricoveri ospedalieri per effetti avversi di farmaci in soggetti di età > 65 a.

Budnitz DS N Engl J Med 2011;365:2002-12.



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

 <p>SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA</p> <p>Azienda Unità Sanitarie Locali di Reggio Emilia Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia</p>	DOCUMENTO	Pagina 1 di 1
	DIMISSIONE PROTETTA Delle persone con Diabete dal Dipartimento di Emergenza-Urgenza (DEU) dell'ASMN verso i servizi di diabetologia dell'AUSL di Reggio Emilia	Codice DO
		Rev 1 del maggio 2013

1 – accesso per causa non grave , non necessariamente legata al diabete, che può essere risolta in poche ore, con reinvio del paziente al suo Medico Curante

2 – accesso per ipoglicemia grave che richiede una osservazione in **OBI** o in medicina d'urgenza, e che richiede un riaffidamento in tempi rapidi al servizio di diabetologia di riferimento per la revisione della terapia.

3 – accesso per scompenso può richiedere l'intervento di riaffidamento al servizio di diabetologia di riferimento.

Il coordinatore della Diabetologia del servizio di diabetologia dell'AUSL di Reggio Emilia è a disposizione per la comunicazione e presa in carico del paziente.

DIPARTIMENTO D'EMERGENZA URGENZA dell'ASMN – Tel.0522296111

Allegato 1 - SCHEDA DIMISSIONE PROTETTA PAZIENTE DIABETICO dal DEU - ASMN

ETICHETTA PAZIENTE

Telefono paziente o
Famigliare di riferimento :
Tel _____

Data ricovero _____ **OBI** **MEDICINA D'URGENZA**

DATA Dimissione (presunta) _____

Già dimesso in data _____

MOTIVO DEL RICOVERO/DIAGNOSI DIMISSIONE

Ipoglicemia e Rischio CV

La cascata di eventi che l'ipoglicemia innesca:
IPOGLICEMIA Acuta

- Inibizione della secrezione endogena di Insulina
 - Ormoni della controregolazione: GLUCAGONE e ADRENALINA
- Alterazioni ECG → CHD/IpArt/IMA ?

- Comparsa dei sintomi: Autonomici e Neuroglicopenici

- Disfunzioni neurofisiologiche
- Alterazioni EEG

- Turbe cognitive
 - Riduzione dello stato di coscienza
 - Convulsioni
 - coma
- STROKE/TIA ?



Ipoglicemia e Fragilità

- Ipoglicemia e mortalità
- **Ipoglicemia e rischio Cardiovascolare :**
- Ipoglicemia e Rene **CUORE**
- La lezione dei Trials
 - **Aritmie**
 - **Ischemia Card**
 - **Scompenso Card**

Ipoglicemia e Ischemia Cardiaca

L' **IPOGLICEMIA Acuta**, è il **secondo** più potente stimolo alla secrezione di Adrenalina, dopo l'**Infarto Miocardico Acuto**, che è in assoluto il **più potente**.

Inzucchi:

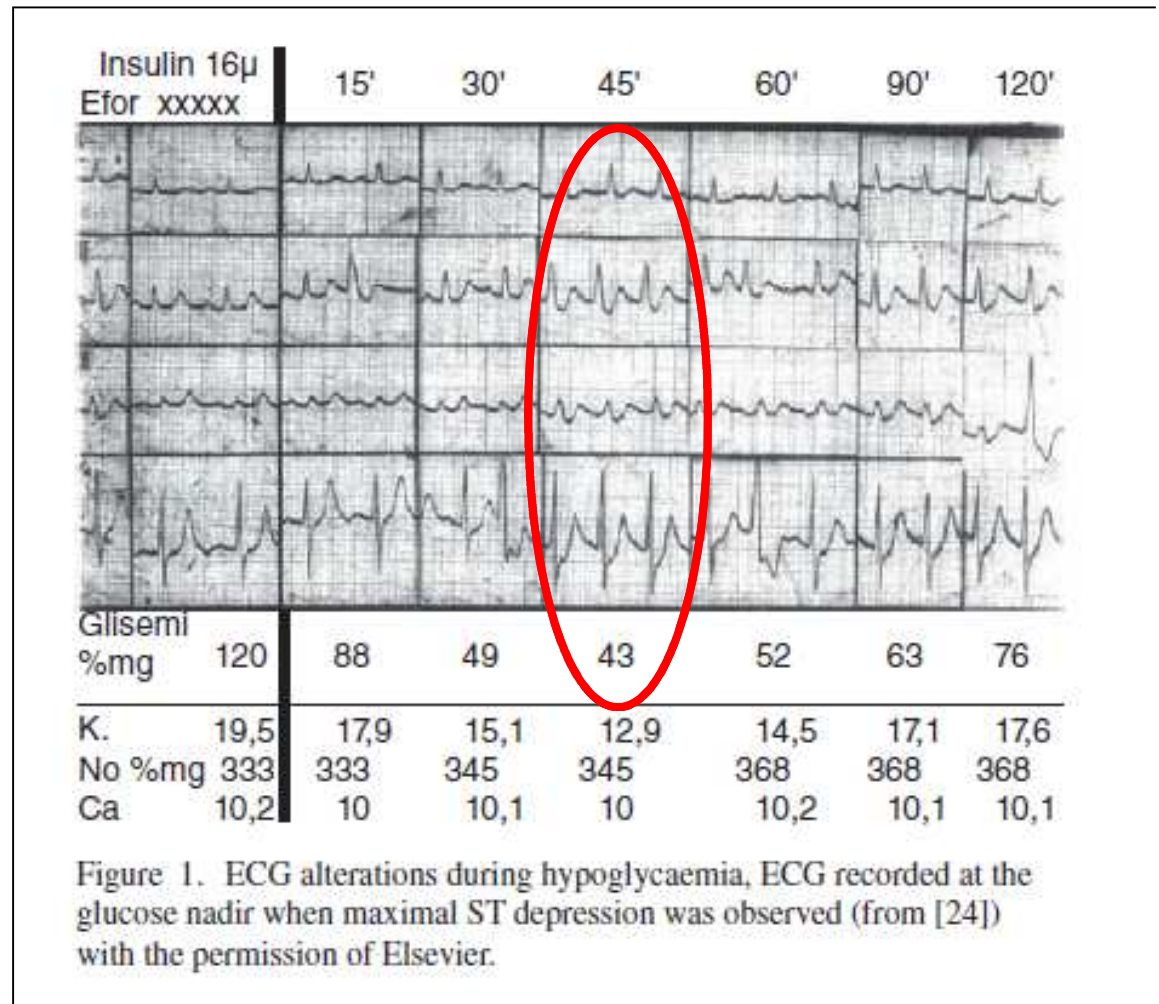
anche ipoglicemie modeste (50 mg/dl) aumentano **l'adrenalina di 100 volte**

→ Vasocostrizione → aumento della PA → K^+ intracell → aumento FFA (*cardiotossicità diretta*) → *aumentato consumo di ossigeno*

Ipoglicemia e Ischemia Cardiaca

Case report :

Ischemia cardiaca
Indotta da
ipoglicemia severa



Ipoglicemia e Mortalità per Infarto Miocardico

- U-Shaped Relationship of Blood Glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation Myocardial Infarction.
Pinto, IACC 46:178, 2005

- *Metanalisi di 16 studi in paz con STEMI : 4224 paz.*

Mortalità per classi di Glicemia:

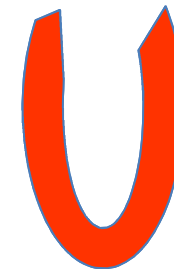
- *4,6% per Glic < 81*
- *1,0 per Normoglicemie*
- *4,7% per Glic > 199*

Recidive di IMA:

- *10,5% per Glic < 81*
- *4,2 per paz con euglicemia.*
- *7,2 per Glic > 199*



Ipo - Iper



Morte

Metabolismo Miocardico in condizioni di Ischemia

- In condizioni normali il Miocardio consuma soprattutto Ac Grassi Liberi , come fonte di energia - più efficiente (1 molecola di Palmitato produce 130 Mol di ATP) , ma più dispendiosa di O₂ (via mitocondriale- aerobica) ed il Glucosio viene immagazzinato a Glicogeno
- Anche in corso di IPOGLICEMIA c'è un incremento degli FFA per l'effetto lipolitico dell'Adrenalina: manca il Glucosio e ci sono gli FFA come substrato energetico →
- **aumentato consumo di O₂ → maggiore estensione dell'Area di Necrosi → < FE% → < Flusso Coronarico.**
- Ma in assenza o in carenza di INSULINA il muscolo cardiaco non può utilizzare Gl, e quindi si riduce la produzione di ATP e l'efficienza contrattile, soprattutto del territorio non ischemico.

Ipoglicemia e S. Coronarica acuta

- [Svensson, Eur H J 26:1255,2005](#)

“Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events”

713 paz con Diabete e SCA: Angina Instabile o IMA-Non Q.

- **2,66** rischio di morte nel quartile di Glicemia più elevata all'ingresso in UTIC , vs il più basso,
- **ma 1,77** è il rischio di morte per chi ha **avuto qualche Ipoglicemia** durante il ricovero in UTIC.
- L'iperglicemia all'ingresso in UTIC e **le Ipoglicemie durante la degenza** sono entrambi indicatori indipendenti di peggiore prognosi, a 2 anni dall' evento ischemico acuto

Increase in Overall Mortality Risk in Patients with Type 2 Diabetes Receiving Glipizide, Glyburide, or Glimepiride Monotherapy vs. Metformin: A Retrospective Analysis

Kevin M. Pantalone¹, Michael W. Kattan², Changhong Yu², Brian J. Wells², Susana Arrigain², Anil Jain³, Ashish Atreja⁴, Robert S. Zimmerman⁵

Studio retrospettivo : Metf vs Glipizide, Glyburide, Glimepiride in paz con e senza Coronaropatia.

23.910 DT2 : dal 1998 al 2006 - neodiagnosi e DT2 in MONOTERAPIA

- 12774 Metformina - 4325 Glipizide – 4279 Glyburide – 2537 Glimepiride

NO Insulina basale né GLP1

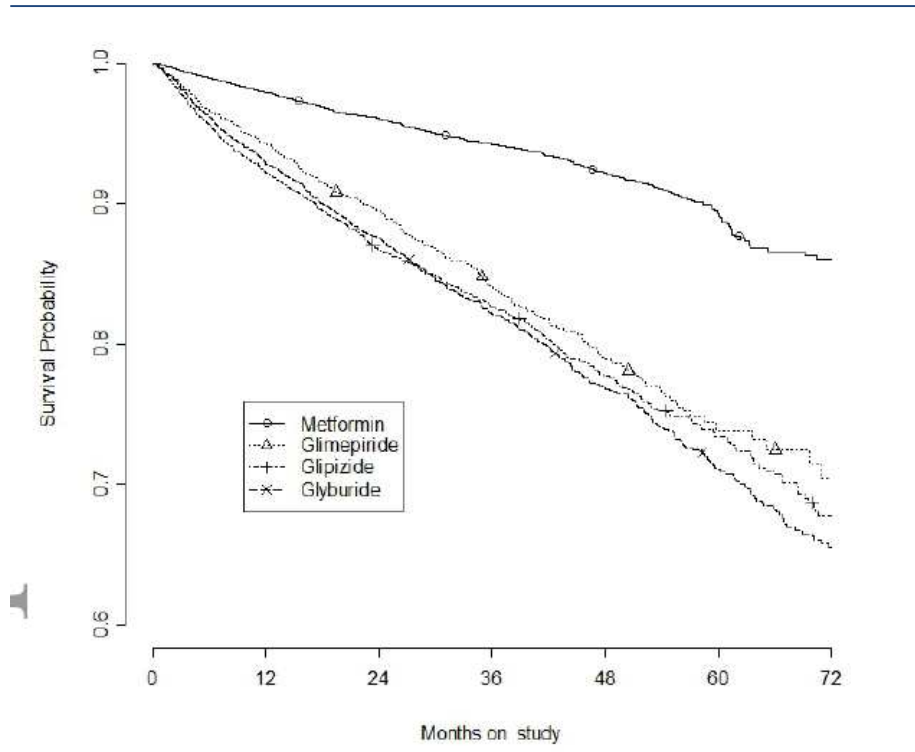
R : Aumentata mortalità totale con tutte le SU vs Metformina

Nei pazienti con CAD aumentata mortalità con

Glipizide HR 1,41 - Glyburide HR : 1,38, Non con Glimepiride vs Metformina

Conclusions: Glipizide, glyburide, and glimepiride are associated with an increase risk of overall mortality vs. metformin. Our results suggest that if a sulfonylurea is required to obtain glycemic control, glimepiride may be the preferred sulfonylurea in those with underlying CAD.

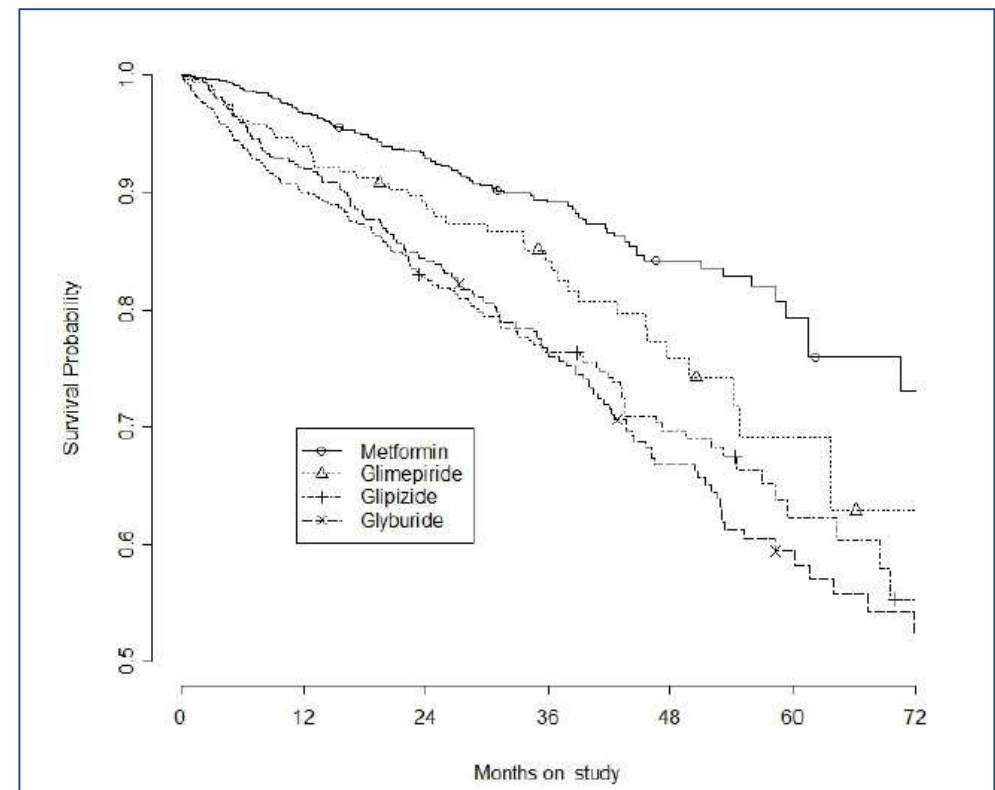
MORTALITA' Totale nei DT2 con Card. Ischemica post SCA



**MONOTERAPIA
con METFORMINA**

**Vs - GLIMEPIRIDE,
GLYBURIDE,
GLIPIZIDE**

**Quale terapia
Ipoglicemizzante nel
Diab. Cardiopatico ?**



Pantalone- Diab,Obes,Metab. 2012



Sono stati ottenuti i dati di :

•180000 Donne vs 230000 maschi



Il rischio di morte per malattia Cardiaca è

nella donna diabetica : 3-5 volte più alto rispetto alla donna non diabetica

nell'uomo diabetico : 2-3 volte più alto rispetto al non diabetico

Annali di Genere: *le donne sono più fragili ?*



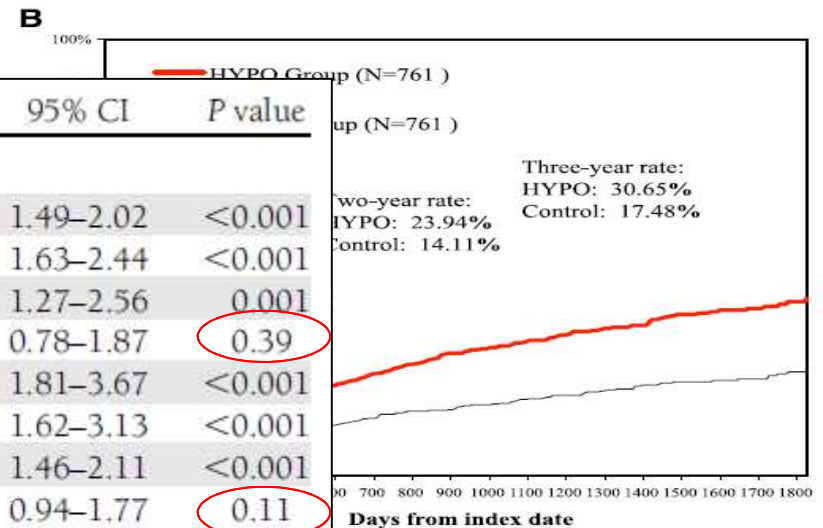
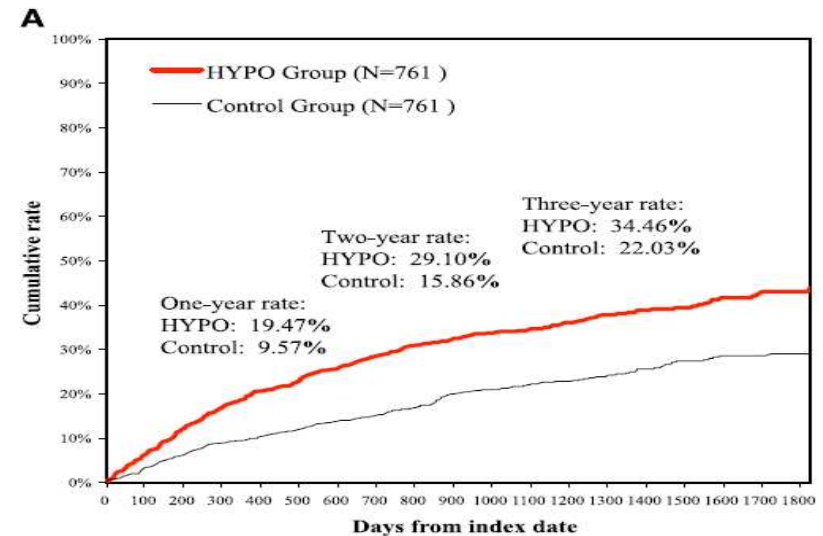
- Le donne sono più anziane e più obese
- Dopo aver parificato per età, e BMI, gli indicatori di outcome sono peggiori nelle donne a parità di trattamento
- il profilo di rischio cardiovascolare nelle donne con diabete è decisamente sfavorevole e questo può rendere ragione dell'aumentato rischio di eventi coronarici nel sesso femminile rispetto a quello maschile, che non si è ridotto negli ultimi trent'anni, ma anzi è aumentato.
- (*BMJ*, doi:10.1136/bmj.38678.389583.7C, December 2006)

Ipoglicemia e Complicanze CV

Complicanze Macrovascolari - A

Complicanze Microvascolari - B

Hypoglycemia and vascular risks



Outcome	Coefficient	SE	HR	95% CI	P value
Vascular events					
All vascular event end points	0.5496	0.0770	1.73	1.49–2.02	<0.001
CVD	0.6910	0.1029	2.00	1.63–2.44	<0.001
Congestive heart failure	0.5911	0.1789	1.81	1.27–2.56	0.001
Myocardial infarction	0.1906	0.2231	1.21	0.78–1.87	0.39
Peripheral vascular disease	0.9468	0.1803	2.58	1.81–3.67	<0.001
Stroke	0.8118	0.1683	2.25	1.62–3.13	<0.001
Microvascular complications	0.5623	0.0949	1.76	1.46–2.11	<0.001
All-cause death	0.2563	0.1600	1.29	0.94–1.77	0.11

Cox proportional hazards regression models were used to control for confounding factors, including sociodemographics, illness characteristics, prior drug use, and index drug type. Best predicting model was selected for each outcome measure. Only the statistics of group membership are presented.

Figure A: Cumulative incidence rate of CVD events by group. B: Cumulative incidence rate of microvascular complications by group. HYPO, hypoglycemia. Log-rank test showed significance for CVD events and microvascular complications between groups. (A full figure is available in the online issue.)

Ipoglicemia e Fragilità

- Ipoglicemia e mortalità
- **Ipoglicemia e rischio Cardiovascolare :**
- Ipoglicemia e Rene **CERVELLO**
- La lezione dei Trials **•TIA**
•Stroke

Ipoglicemia e TIA

Il Cervello ha bisogno di zucchero !!!

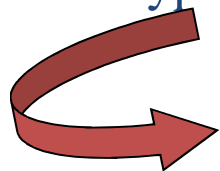
- “Transient hypoglycemic hemiparesis”. *J Natl Med Assoc.* 2002 Nov;94(11):999-1001 - Case Report (18 yr old F- DT1)
- **Transient hypoglycemic hemiparesis is a rare but important presentation of hypoglycemia that is frequently misdiagnosed as stroke, and - if misdiagnosed - could result in permanent neurological damage.**

➔ Montgomery, "Transient hypoglycemic hemiplegia"
Arch Intern Med **1964** pp. 680-687

➔ Andrade, R.; "Hypoglycemic hemiplegic syndrome"
Ann Emerg Med **1984** pp. 529-531

➔ Pasevic, J.D.; "Hypoglycemic hemiplegia"
J Am Osteopath Assoc **1990** pp. 539-541

➔ Wattoo, M.A "Alternating transient dense hemiplegia due to episodes of hypoglycemia" *West J Med* **1999** pp. 170-171



Nuovo o vecchio fattore di rischio ?

ORIGINAL ARTICLE

Hypoglycemia and Risk of Death in Critically Ill Patients

The NICE-SUGAR Study Investigators*

ABSTRACT

BACK

When

MET

We

gluc

liter

in in

vent

trea

RESU

Foll

glyc

the

of w

this

as c

the

223

with

P<0

deat

day

(P<0

mer

CON

In c

pog

soci

dist

by t

SUC

- “Transient hypoglycemic hemiparesis”. *J Natl Med Assoc.* 2002 Nov;94(11):999-1001 - Case Report (18 yr old F- DT1)
- **Transient hypoglycemic hemiparesis is a rare but important presentation of hypoglycemia that is frequently misdiagnosed as stroke, and - if misdiagnosed - could result in permanent neurological damage.**

the 223 with severe hypoglycemia (35.4%). The adjusted hazard ratios for death among patients with moderate or severe hypoglycemia, as compared with those without hypoglycemia, were 1.41 (95% confidence interval [CI], 1.21 to 1.62).

P<0

deat

day

(P<0

mer

Ipoglicemia e TIA

Il Cervello ha bisogno di zucchero !!!

Ipoglicemia e cervello

Ipoglicemia e cervello:

- Stanchezza
- Confusione mentale
- Scosse tonico-cloniche simil-epilettiche
- Crisi ipertensive
- TIA → Stroke

- Demenza
- Deficit Cognitivo

Ipoglicemia severa e protratta:

- Atrofia corticale e ippocampo
- Dopo 14 gg da ipoglicemia
- Di almeno 4 ore

Neuroimmagini in corso di Ipoglicemia

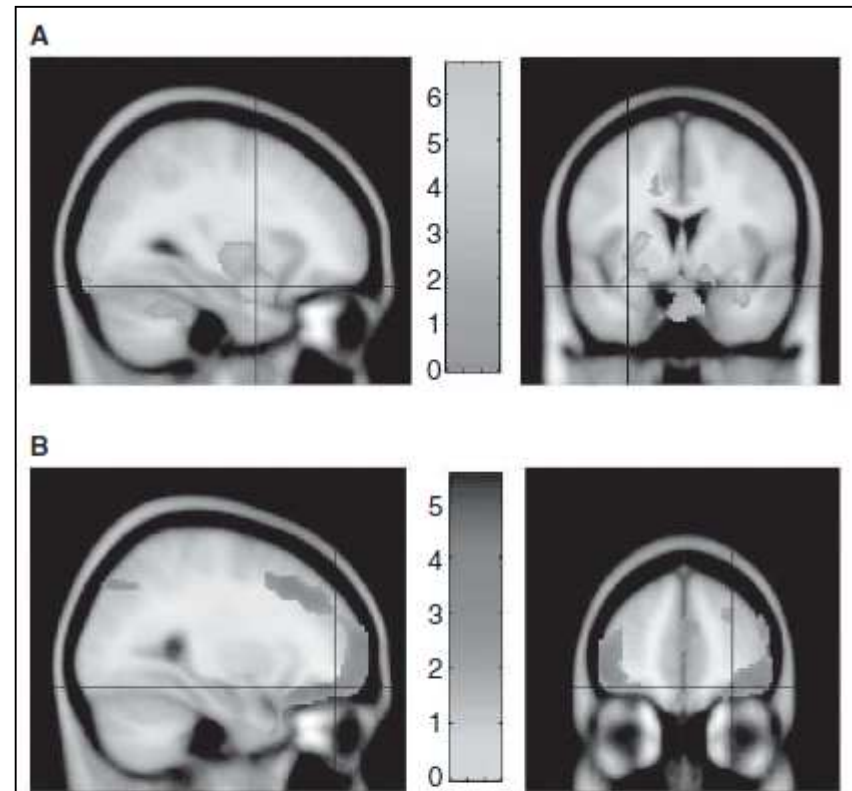


Figure 3. Cerebral correlates of unawareness [95].

A: Regions where aware subjects show relatively greater uptake with hypoglycaemia than unaware subjects, showing amygdala, cerebellum, and brainstem regions.

B: Regions where aware subjects show relatively lower uptake than unaware subjects with hypoglycaemia showing right lateral orbital-frontal cortex.

Ipoglicemia e Cervello

Update in the CNS Response to Hypoglycemia

Rory J. McCrimmon

University of Dundee, Biomedical Research Institute, Dundee DD1 9SY, Scotland, United Kingdom

J Clin Endocrinol Metab, January 2012, 97(1):1-8



Hypoglycemia-Induced Suppression of Neuroendocrine Counterregulation: Adaptive or Maladaptive?

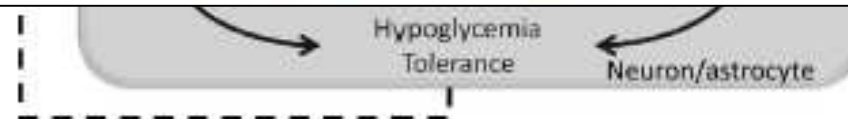


FIG. 1. Hypothetical model of hypoglycemia tolerance developing in response to recurrent hypoglycemia. Hypoglycemia develops initially in the context of a relative hyperinsulinemia and a hypoglycemia-specific glucagon defect. At a cellular level,

Hypoglycaemia in the Elderly:

Diabetes is often diagnosed for the first time in patient with the heart infarct, brain stroke, diabetic foot or even hyperosmolar coma.

Hypoglycaemia in the elderly is a very serious problem.

- **It can cause arrhythmia, a rise in the blood pressure, unconsciousness, falls and injuries.**

More frequent reasons:

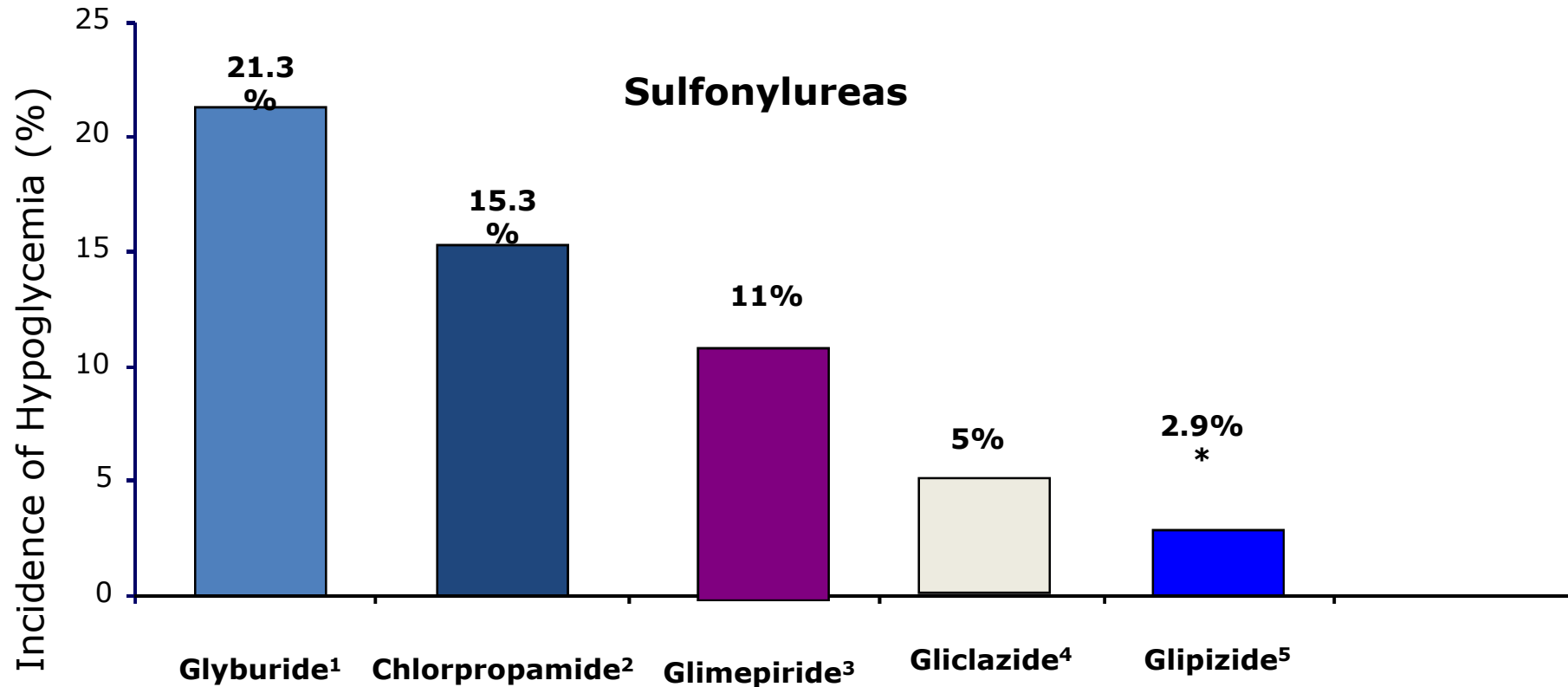
- long-acting derivatives of
- treatment with insulin and irregular meals.
- Impaired Kidney function

With age :

- **The symptoms of hypoglycaemia may become less intense**
- **There is an attenuation of autonomic activation**

The aging process modify the counterregulatory - hormonal response to hypoglycaemia ?

L'ipoglicemia è frequente con le sulfoniluree: freq di ipoglicemie (< 50 mg/dl) sintomatiche con diverse molecole di SU



ATTENZIONE alle SU negli anziani !!!

*Hypoglycemia: fingerstick blood glucose measurement ≤ 50 mg/dL (2.75 mmol/L)

•1. Glucovance [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2004. 2. UKPDS Group. *Lancet* 1998; 352: 837–853. 3. Draeger KE, et al. *Horm Metab Res.* 1996; 28: 419–425. 4. McGavin JK, et al. *Drugs* 2002; 62: 1357–1364. 5. Metaglip [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2002

Ipoglicemia e Fragilità

- Ipoglicemia e mortalità
- Ipoglicemia e rischio cardiovascolare
- **Ipoglicemia e Rene**
- La lezione dei Trials

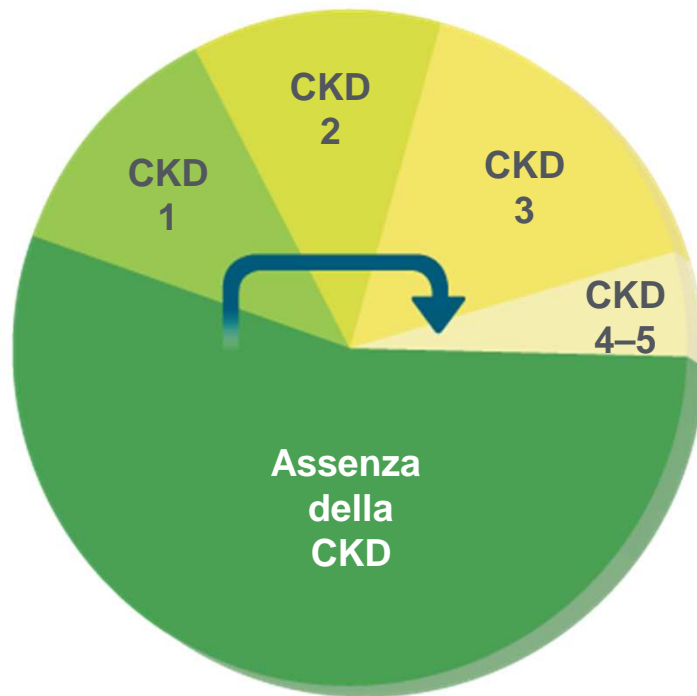


Fragilità : RENE e DM

- Il rischio di sviluppare una insufficienza renale secondaria al diabete è del 42% negli USA (21% per il diabete Tipo 1 e 21% per il Tipo 2). [Perneger TV, et al . End-stage renal disease attributable to diabetes mellitus. Ann Intern Med. 1994 Dec 15;121(12):912-8]
- L'incidenza cumulativa di nefropatia diabetica nei Registri Europei si è stabilizzata negli ultimi 20 anni intorno al 20% a 24 anni.
[Tuomilehto J, et al. The unchanging incidence of hospitalization for diabetic nephropathy in a population-based cohort of IDDM patients in Finland. Diabetes Care. 1997 Jul;20(7):1081-6]
- L'incidenza cumulativa a 10 anni di insufficienza renale o di "end-stage renal disease" è oltre il 14% nei diabetici tipo 1.
[Klein R, et al. The 10-year incidence of renal insufficiency in people with type 1 diabetes. Diabetes Care. 1999 May;22(5):743-51]

Circa il 40% dei pazienti affetti da T2DM presenta complicanze renali

Progressione tipica della CKD^{†1}



Stadio della CKD	eGFR (mL/min)	% di pazienti affetti da T2DM
Dati mancanti	–	~9.5%
Assenza della CKD	≥90*	~50.8%
1	≥90**	~9%
2	60–89	~11%
3	30–59	~18%
4–5	<29	~2%

* Assenza di segni di danno renale

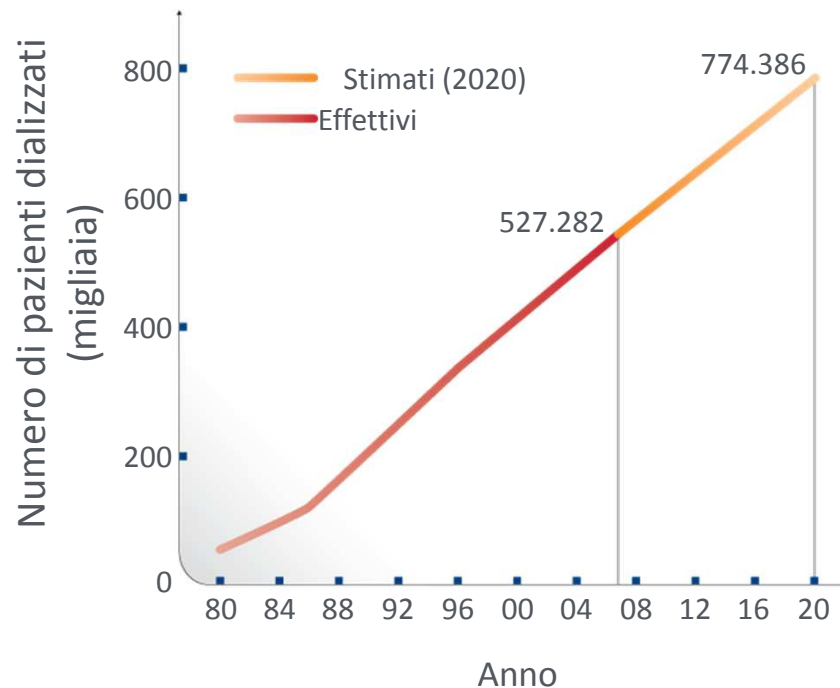
** Albuminuria – danno renale

† Basata su dati raccolti tra 1462 pazienti di età ≥20 anni affetti da T2DM che hanno partecipato al Fourth National Health and Nutrition Examination Survey . (NHANES IV) tra il 1999 e il 2004

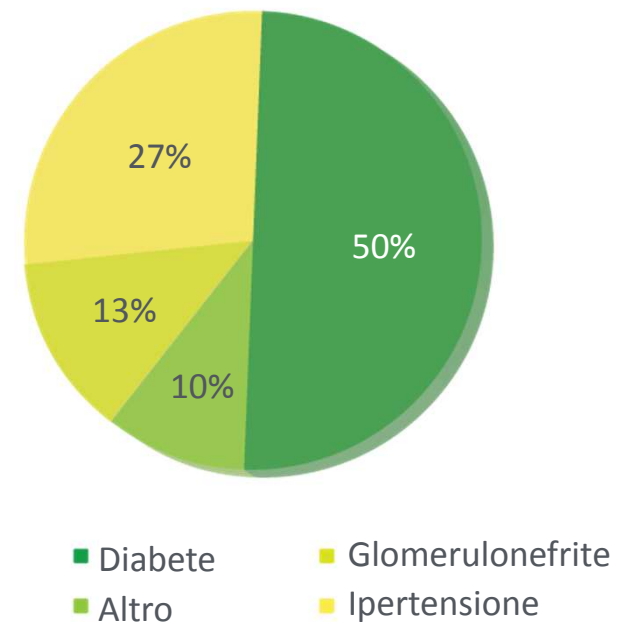
1. Koro CE, et al. *Clin Ther* 2009;31:2608–17.

Il diabete è la causa principale della patologia renale in stadio terminale¹

- L'incidenza è in sensibile aumento

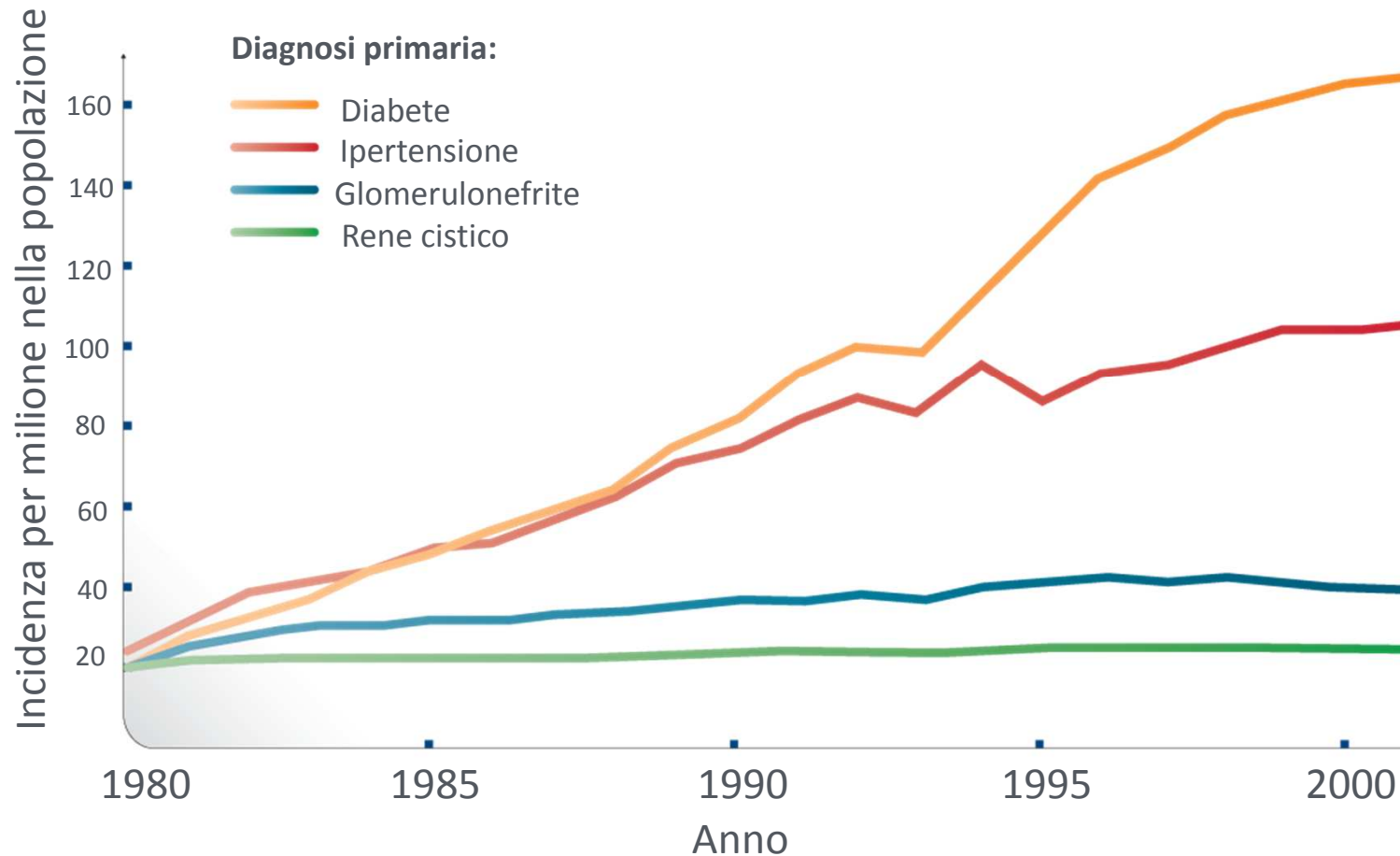


- Diagnosi primaria per i pazienti che iniziano la dialisi



1. United States Renal Data System. Annual data report. 2000, 2007. <http://www.usrds.org/atlas.htm> , http://www.usrds.org/adr_2000.htm. Accesso avvenuto in data 10 gennaio 2011.

L'incidenza della ESRD è in aumento a causa dell'incrementata incidenza del diabete¹ e dell'Età

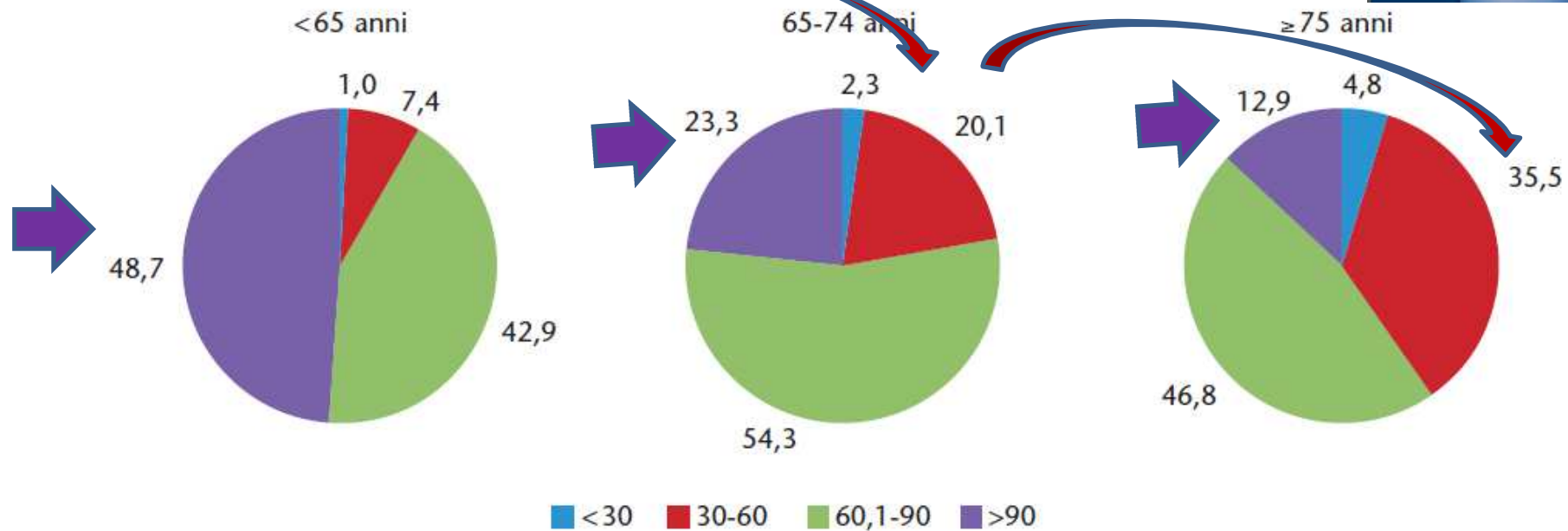


1. US Renal Data System.USRDS 2005 Annual Data Report.

ANNALI AMD: Età e funzione Renale



Distribuzione della popolazione per classi di filtrato glomerulare (ml/min)



Il dato sul filtrato glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR) era disponibile per 111.164 soggetti di età inferiore a 65 anni, per 102.505 soggetti di età compresa tra 65 e 74 anni e per 73.099 soggetti di età

≥75 anni. All'aumentare dell'età, aumenta in maniera sostanziale la proporzione di pazienti con significativa riduzione di GFR. In particolare, fra i soggetti più anziani il 40% presenta valori di GFR <60 ml/min.

Insufficienza Renale e Diabete a Reggio Emilia

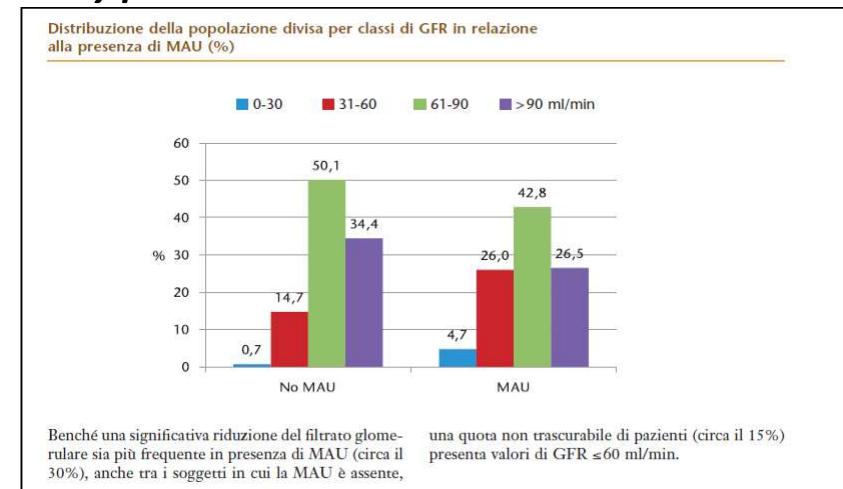
- Diabetici totali : 8163 5,1 % sulla pop Totale
- Diabetici Tipo 1: 319 (3,9%)
- FGI < 60 ml/min: 2419 (29,6%)
- F GI < 30 ml/min 179 (2,1 % del totale)
- Diagnosi di IRCr : 536 (6,5 %)

Differenze di GENERE 2012 : MAU e GFR

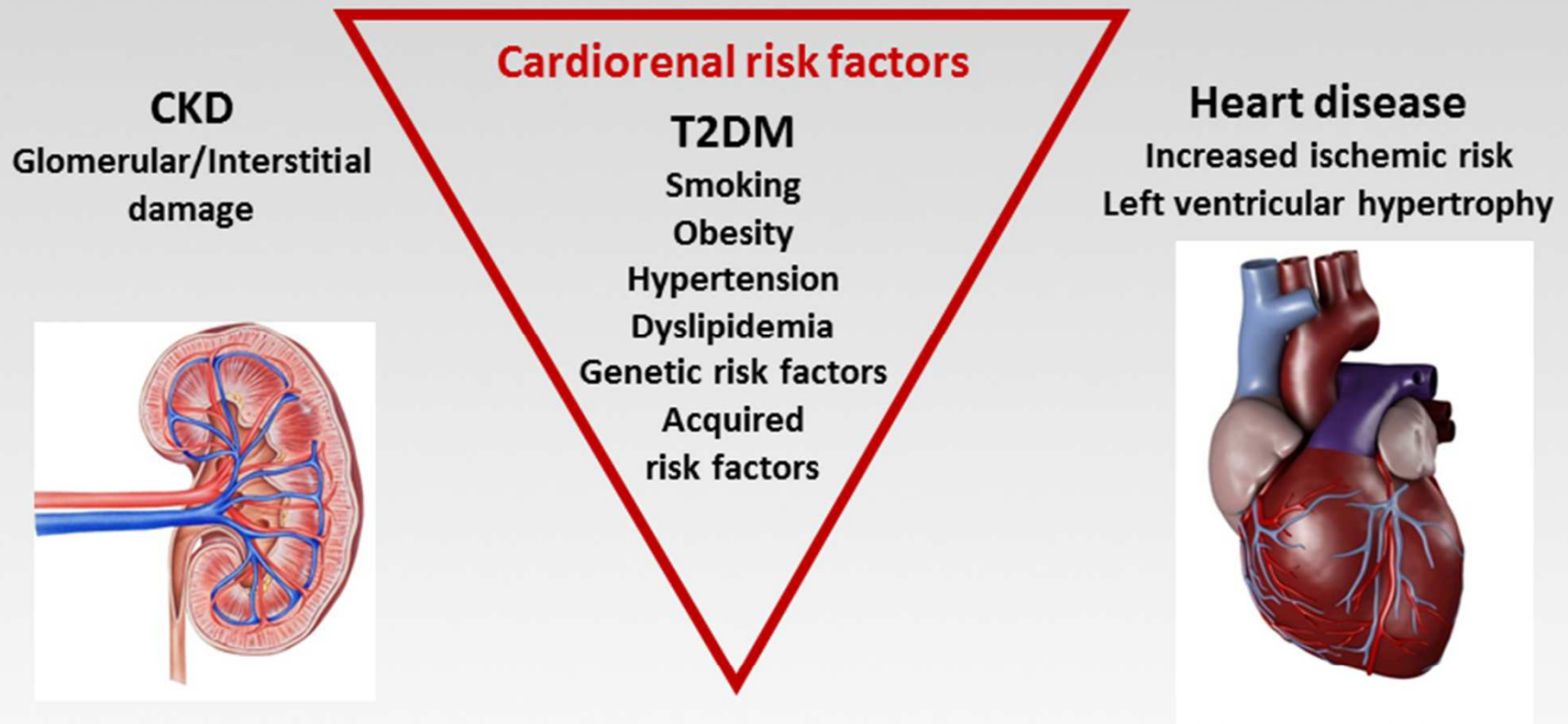


- Rispetto agli uomini **le donne** presentano meno frequentemente micro/macroalbuminuria (27.7% contro 38.9%) mentre presentano **più frequentemente una riduzione significativa (< 60 ml/min) del filtrato glomerulare** (26.4% vs 17.7%).
- Tale dato trova riscontro analogo nello **studio Riace**: nelle donne con diabete mellito tipo 2 è più frequente, rispetto agli uomini, la presenza di una **insufficienza renale normoalbuminurica** (*Penno G. et al J Hypertens. 2011;29:1802-9*).

Le donne sono più fragili ?

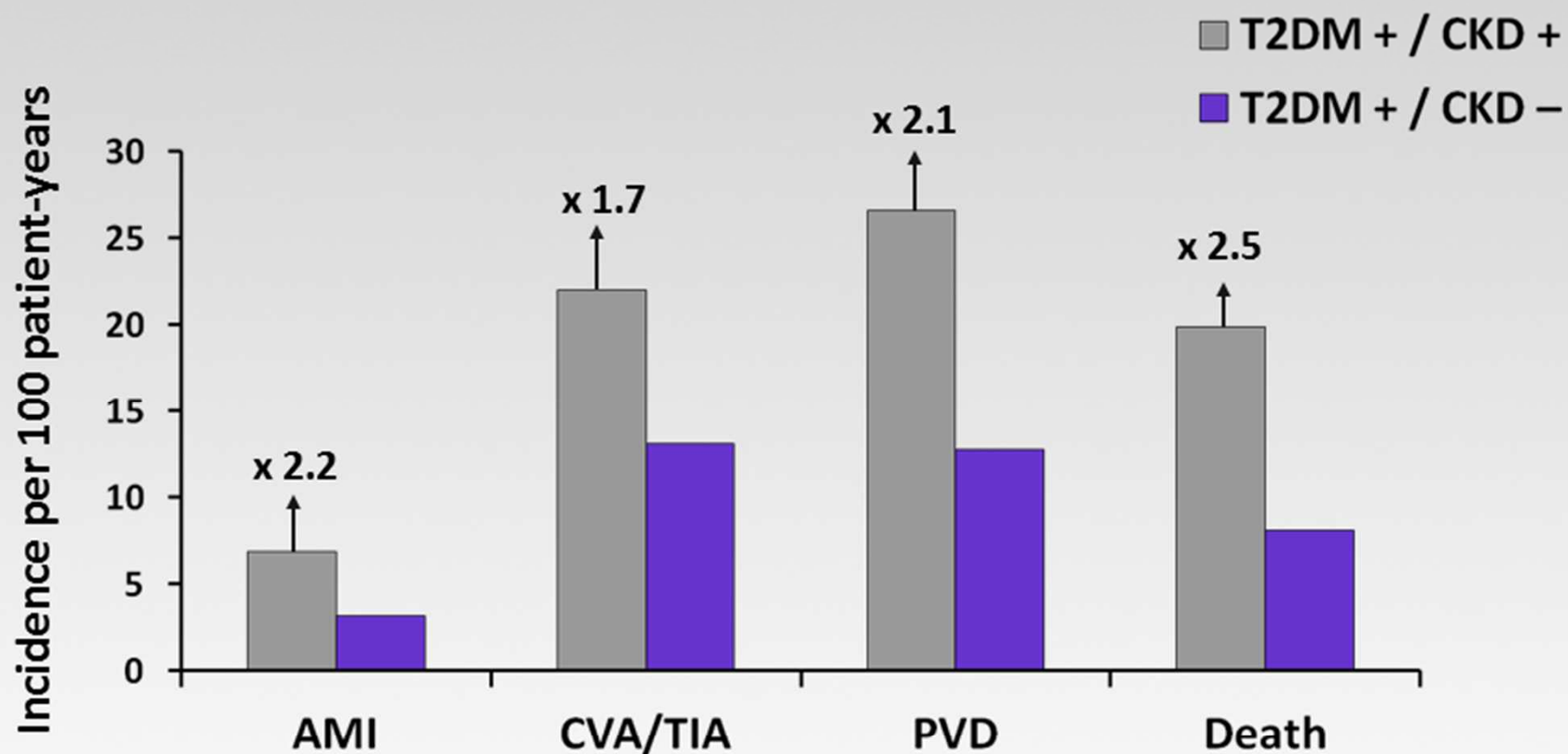


A Close Relationship Exists Between Cardiac and Renal Pathophysiology in T2DM



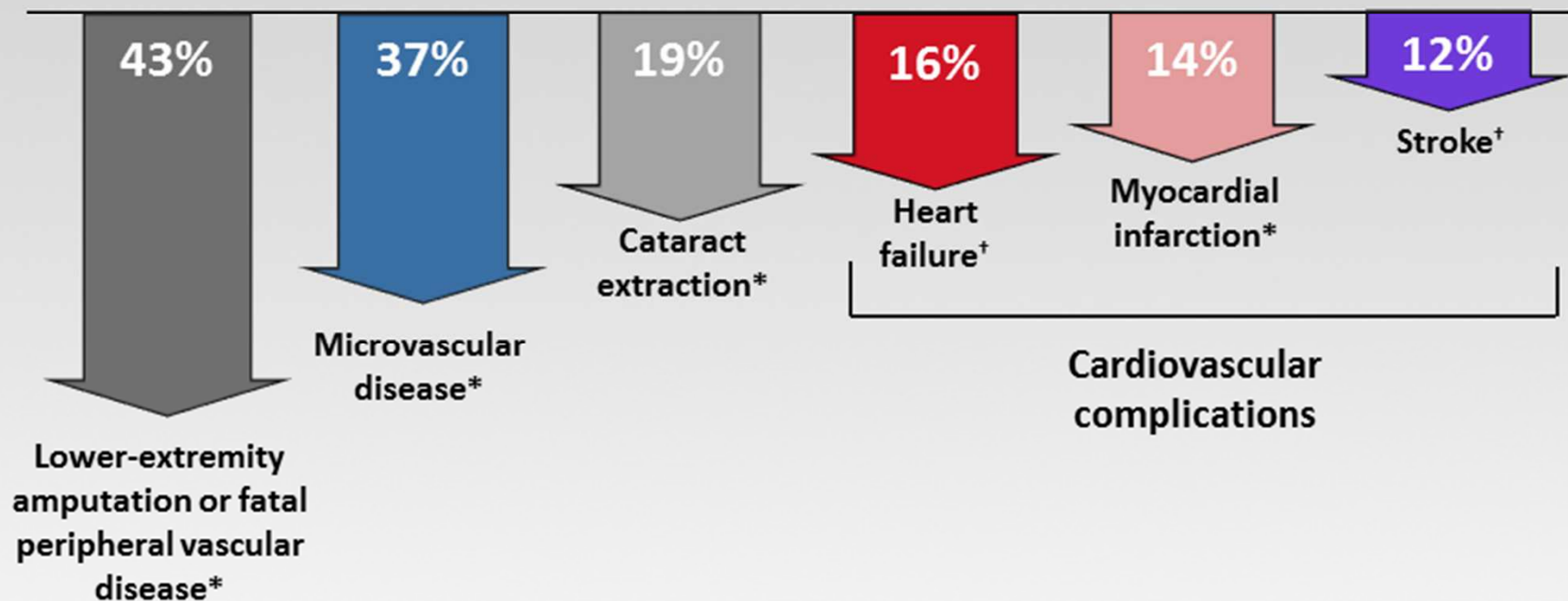
Fragilità

Cardiovascular Risk is Greatest When *Both* T2DM and CKD Are Present



AMI = acute myocardial infarction; CVA/TIA = cerebrovascular accident/transient ischemic attack; PVD = peripheral vascular disease

Benefits of Glucose Control: Lowering A1c Reduces Microvascular and Macrovascular Complications

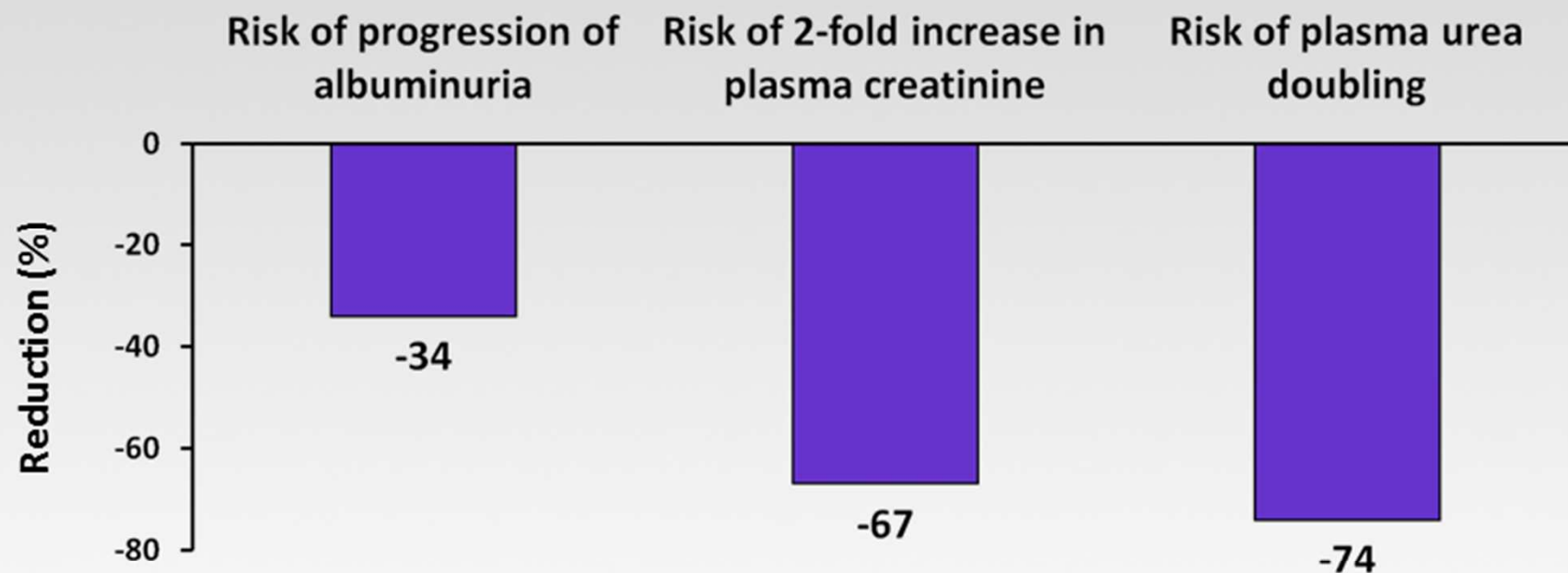


From United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 35.

* $P < .0001$; † $P < .05$.

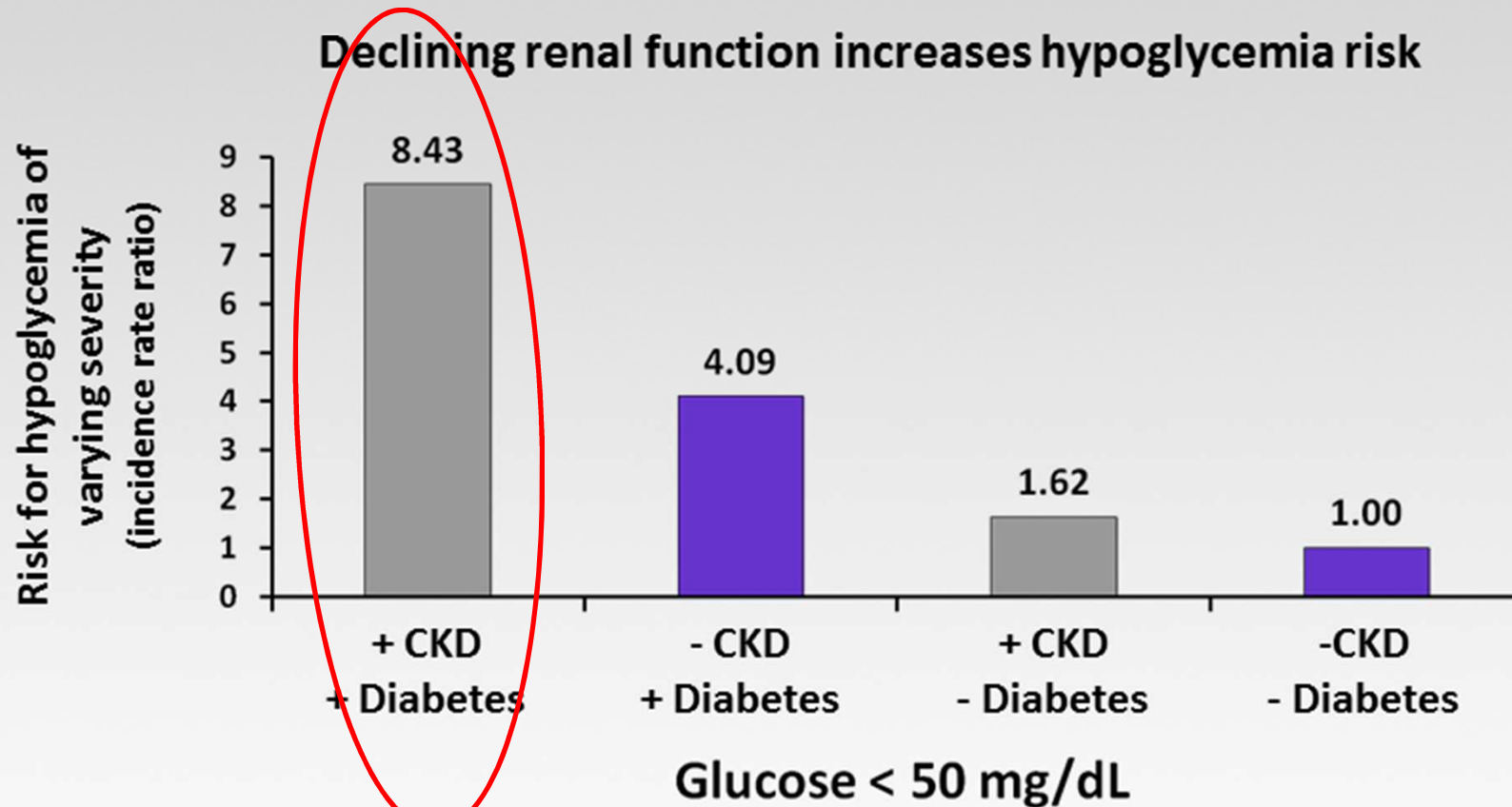
Reduced Risk of Progressive Kidney Damage with Intensive Glycemic Control

UKPDS 33: 10-year risk reduction



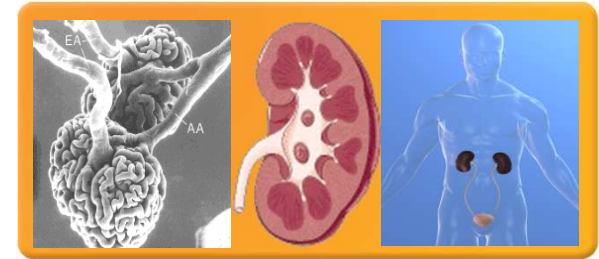
Intensive glycemic control by either sulphonylureas (SU) or insulin to fasting plasma glucose < 6 mmol/L.

Identifying CKD Identifies Patients at Risk for Hypoglycemic Event



Groups adjusted for race, gender, age, cancer, diabetes and cardiovascular disease (all rate ratios $P < .0001$ vs. control).

What's their Renal Function?



FRAGILITA'

Serum creatinine (1.2 mg/dL [110 μ mol/L]) is the same



eGFR = 20 mL/min



eGFR ~100 mL/min

Lisowska-Myjak B. Blood Purif. 2010;29(4):357-65.

CONTROLLO del Filtrato Glomerulare !!!



STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO

Anormalità nella escrezione di albumina (ADA 2007)

CATEGORIA	RACCOLTA SPOT ($\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina)	RACCOLTA MINUTATA ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	RACCOLTA NELLE 24 ORE ($\text{mg}/24$ ore)
Normoalbuminuria	< 30	< 20	< 30
Microalbuminuria	30-299	20-199	30-299
Macroalbuminuria	≥ 300	≥ 200	≥ 300

Stadi della malattia renale cronica

STADIO	DESCRIZIONE	GFR (ml/min per $1,73 \text{ m}^2$)
1	Danno renale* con GFR normale o aumentato	≥ 90
2	Danno renale* con GFR lievemente ridotto	60-89
3	Moderata riduzione del GFR	30-59
4	Grave riduzione del GFR	15-29
5	Insufficienza renale terminale	< 15 o dialisi

*Il danno renale è definito dalla presenza di anomalie del sedimento urinario, ematochimiche, anatomopatologiche o degli esami strumentali.

Most Antihyperglycemic Agents Have Limitations if Renal Function Declines

Metformin	DPP-4 inhibitor*	GLP-1 agonist	SU	Glinide	TZD	AGI	Insulin
Risk or indication with reduced renal function							
Rare risk of lactic acidosis Contra-indicated when SCr \geq 1.4 in women, \geq 1.5 in men	Reduce dose Renal monitoring	Potential for altered renal function Use with caution; do not use exenatide/liraglutide in severe RI or ESRD	Increased risk of hypoglycemia Dose adjustment Renal monitoring	Increased risk of hypoglycemia with nateglinide	Risk of: fluid retention, heart failure, weight gain, and bone fractures	Contra-indication in severe RI; modest glucose lowering and GI side effects	Increased risk of hypoglycemia Change in pharmacodynamics of insulin Dose adjustment

AGI = alpha-glucosidase inhibitor; GLP-1 = glucagon-like peptide 1; RI = renal impairment; TZD = thiazolidinedione

*Currently available DPP-4 inhibitors, excluding linagliptin

ATTENZIONE ai Farmaci e ai dosaggi !!!

L'utilizzo di metformina nell'Insufficienza Renale da grado lieve a moderato

Use of Metformin in the Setting of Mild-to-Moderate Renal Insufficiency

Table 1—Proposed recommendations for use of metformin based on eGFR

eGFR level (mL/min per 1.73 m ²)	Action
≥60	No renal contraindication to metformin Monitor renal function annually
<60 and ≥45	Continue use <u>Increase monitoring of renal function (every 3–6 months)</u>
<45 and ≥30	Prescribe metformin with caution Use lower dose (e.g., 50%, or half-maximal dose) Closely monitor renal function (every 3 months) Do not start new patients on metformin
<30	Stop metformin

Additional caution is required in patients at risk for acute kidney injury or with anticipated significant fluctuations in renal status, based on previous history, other comorbidities, or potentially interacting medications.

Proposta: aggiornare le raccomandazioni delle Linee Guida, allineandole a quelle riportate in questa tabella.

Metformina

May 2009

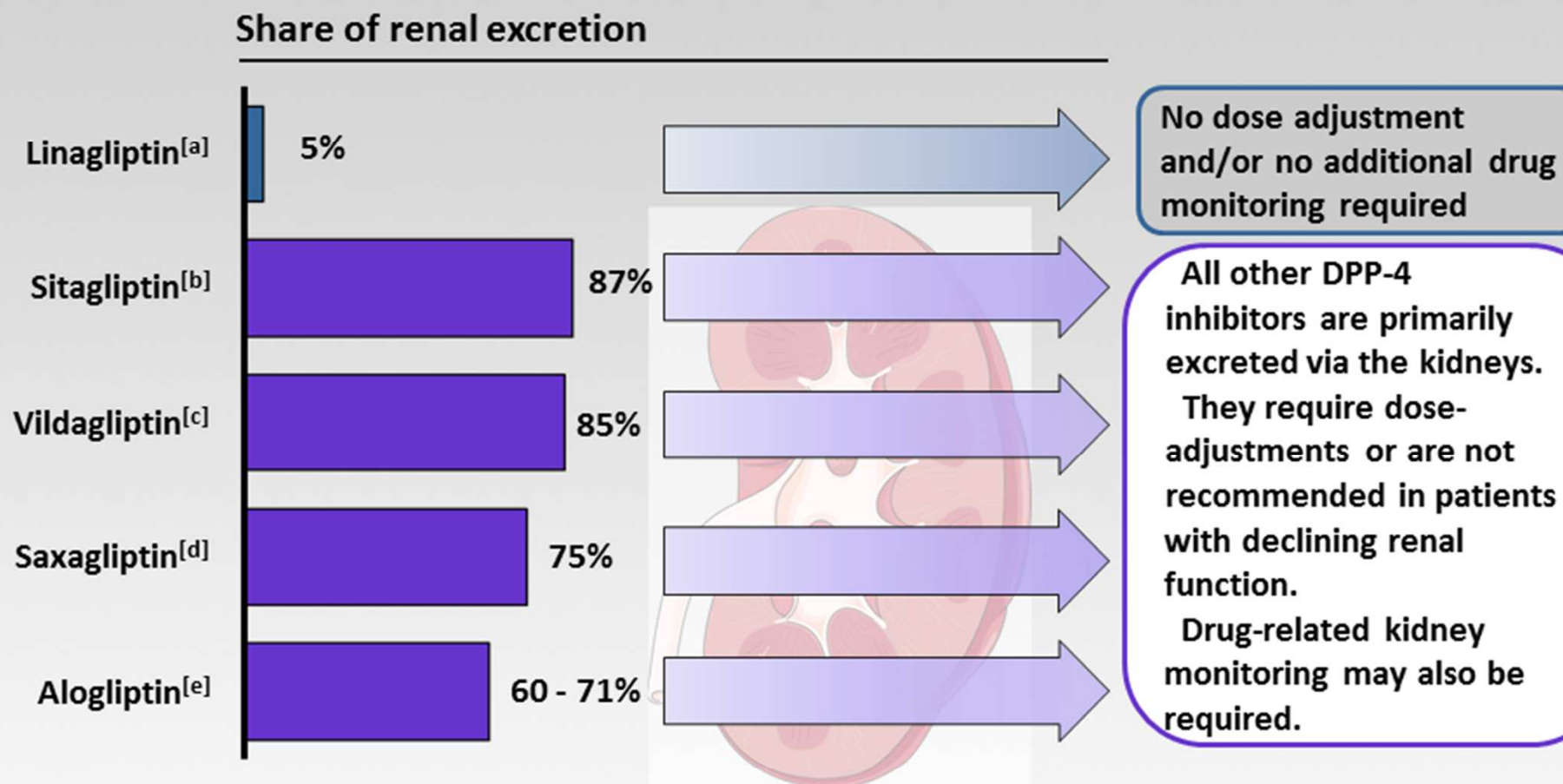


*National Institute for
Health and Clinical Excellence*

- **Review the dose of metformin** if the serum creatinine exceeds 130 micromol/litre or the estimated glomerular filtration rate (eGFR) is **below 45 ml/minute/1.73-m²**
- **Prescribe metformin with caution** for those at risk of a sudden deterioration in kidney function and those at risk of **eGFR falling below 45 ml/minute/1.73-m²**
- **Stop the metformin** if the serum creatinine exceeds 150 micromol/litre or the eGFR is **below 30 ml/minute/1.73-m²**.

CI : Insufficienza renale (creatinina ≥ 1.7 mg/dl nell'uomo;
>1.4 mg/dl nella donna)

Excretion of DPP-4 Inhibitors: A Comparison



a. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Eli Lilly and Company. Available at <http://bidocs.boehringer-ingelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing+Information/PIs/Tradjenta/Tradjenta.pdf>. Accessed March 12, 2012.

b. Vincent SH, et al. *Drug Metab Dispos*. 2007;35:533-538;

c. He H, et al. *Drug Metab Dispos*. 2009;37:545-554;

d. Bristol-Myers Squibb Company, AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Available at http://packageinserts.bms.com/pi/pi_onglyza.pdf.

Ipoglicemizzanti e IRC

	IRC LIEVE CrCl \geq 50 ml/min	IRC MODERATA 30 \geq CrCl <50 ml/min	IRC SEVERA CrCl \leq 30 ml/min	ESRD Emodialisi
Metformina	Aggiustamento dose	Controindicata	Controindicata	Controindicata
Repaglinide	Consentita	Consentita	Controindicata	Controindicata
Sitagliptin	100mg oad	50 mg oad	25 mg oad	25 mg oad
Vildagliptin	50 mg tad	50 mg oad	50 mg oad	50 mg oad
Saxagliptin	5 mg oad	2,5 mg oad	2,5 mg oad	2,5 mg oad
Liraglutide	Senza aggiustamento	Non raccomandata	Non raccomandata	Non raccomandata
Linagliptin	Nessuna riduzione di dose			

Insulina : SI' - ma attenzione ai dosaggi

Pazienti neoplastici = P. Fragili

- **Cachessia**
- **Calo ponderale**
- **Inappetenza**
- **Vomito**
- **Terapia steroidea a cicli**

Iperglicemia e Ipoglicemia

Ipoglicemia e Fragilità

- Ipoglicemia e mortalità
- Ipoglicemia e rischio cardio-vascolare
- Ipoglicemie e Rene
- **La lezione dei Trials**



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE

EMILIA-ROMAGNA

Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia

Hypoglycemia and Cardiovascular Risks

BRIAN M. FRIER, MD¹
GUNTRAM SCHERNTHANER, MD²
SIMON R. HELLER, MD³

DIABETES CARE, VOLUME 34, SUPPLEMENT 2, MAY 2011



Mortalità CV aumentata nei gr. a trattamento intensivo

THE NICE-SUGAR STUDY

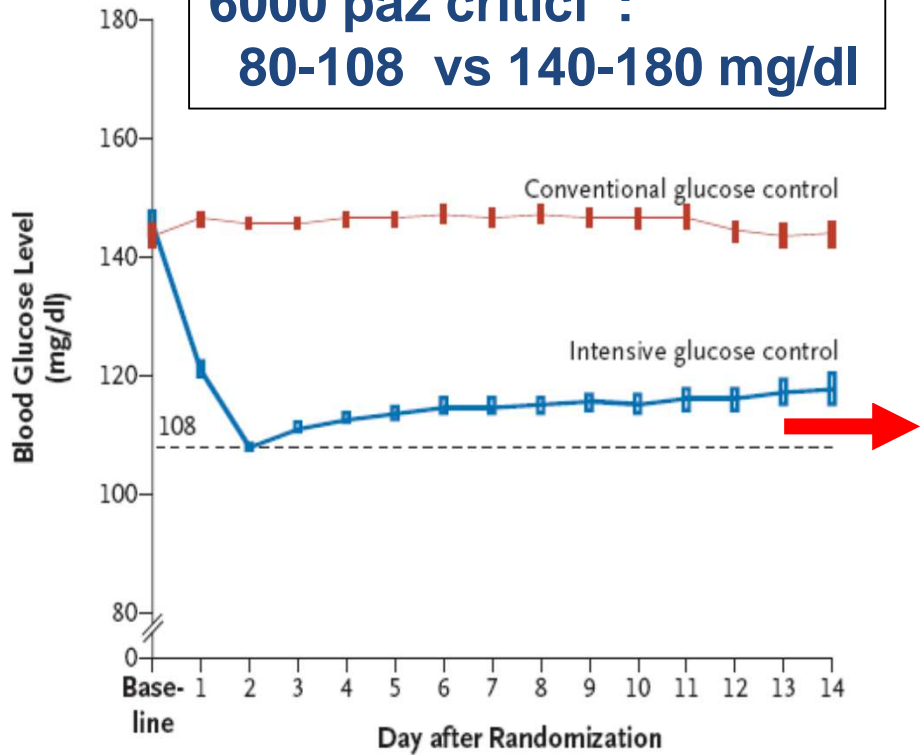
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MARCH 26, 2009 VOL. 360 NO. 13

Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients

The NICE-SUGAR Study Investigators*

A
6000 paz critici :
80-108 vs 140-180 mg/dl



Decessi
27,5% nel gruppo intensivo
24,9% nei controlli
p=0,02

Ipoglicemie severe (<40 mg/dl)
6,8% nel gruppo intensivo
0,5% nei controlli
p=0,03

No. of Patients	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
Conventional control	2995	2233	1380	909	583
Intensive control	2989	2260	1428	908	562

ORIGINAL ARTICLE

Hypoglycemia and Risk of Death in Critically Ill Patients

The NICE-SUGAR Study Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Whether hypoglycemia leads to death in critically ill patients is unclear.

METHODS

We examined the associations between moderate and severe hypoglycemia (blood glucose, 41 to 70 mg per deciliter [2.3 to 3.9 mmol per liter] and ≤ 40 mg per deciliter [2.2 mmol per liter], respectively) and death among 6026 critically ill patients in intensive care units (ICUs). Patients were randomly assigned to intensive or conventional glucose control. We used Cox regression analysis with adjustment for treatment assignment and for baseline and postrandomization covariates.

RESULTS

Follow-up data were available for 6026 patients: 2714 (45.0%) had moderate hypoglycemia, 2237 of whom (82.4%) were in the intensive-control group (i.e., 74.2% of the 3013 patients in the group), and 223 patients (3.7%) had severe hypoglycemia, 208 of whom (93.3%) were in the intensive-control group (i.e., 6.9% of the patients in this group). Of the 3089 patients who did not have hypoglycemia, 726 (23.5%) died, as compared with 774 of the 2714 with moderate hypoglycemia (28.5%) and 79 of

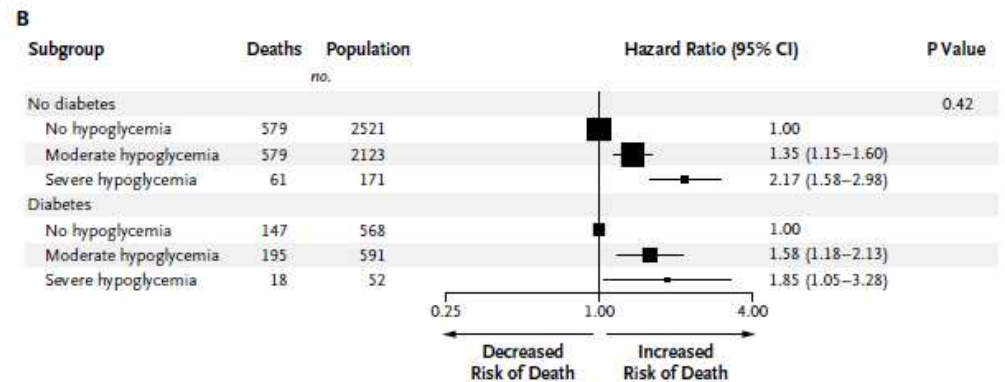
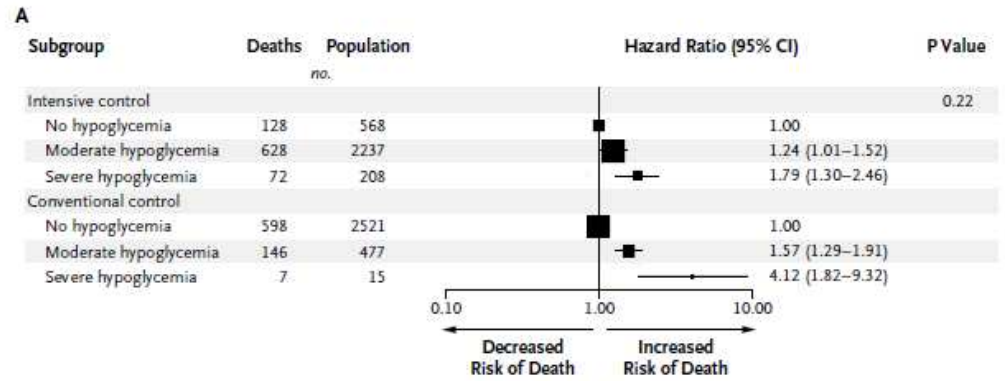
CONCLUSIONS

In critically ill patients, intensive glucose control leads to moderate and severe hypoglycemia, both of which are associated with an increased risk of death. The association exhibits a dose-response relationship and is strongest for death from distributive shock. However, these data cannot prove a causal relationship. (Funded by the Australian National Health and Medical Research Council and others; NICE-SUGAR ClinicalTrials.gov number, NCT00220987.)

CON-

In cr
pogl
socio
distr
by th

SUGAR ClinicalTrials.gov number, NCT00220987.)



nonpostoperative patients (Panel C). The size of the squares is proportional to the number of deaths.

nts
ship
g
ng

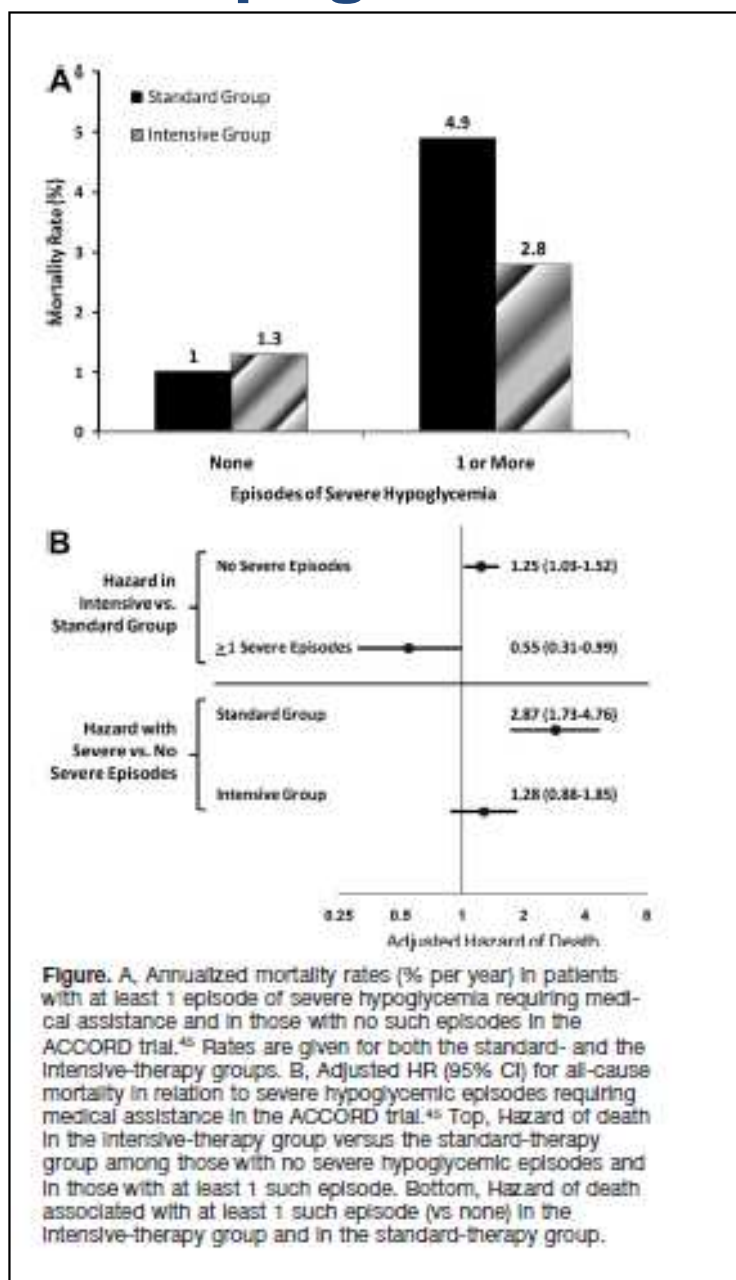
Ipoglicemia nei Trials : NICE-SUGAR

Glic < 110 vs <180 mg/dl

Mortalità in rapporto alla presenza di **almeno 1 ipoglicemia severa**, sia nel gr. a trattamento intensivo che in quello Standard la mortalità di questi è aumentata in entrambi , ed è addirittura > nel gr. Standard

CONCLUSIONI

la ipoglicemia è un fattore di rischio per severi outcomes, questo suggerisce che la **Ipoglicemia Identifichi soggetti più fragili.**



Fattori che aumentano il rischio di ipoglicemia : oltre all'età

- Insuff epatica e renale
- Abitudini etiliche
- Declino funzioni cognitive
- Demenza
- Cancro e perdita di peso
- Farmaci

**LG 2011
AACE-ADA**



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/beem



10

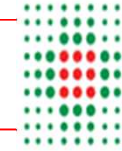
Special considerations for the diabetic patient in the ICU;
targets for treatment and risks of hypoglycaemia

Sarah E. Siegelaar, Medical Doctor, PhD Student^{a,*}, Joost B.L. Hoekstra,

**Ipotesi : i target per i Diabetici devono essere diversi dai
target per l'iperglicemia da stress ?**

- **Iperglicemia grave (= > 200) :**
Mortalità è > nei NonDiab con Iperglicemia di nuovo
riscontro o da Stress vs Diabetici noti
- **Ipoglicemia :**
Mortalità è > nei Diabetici (*Pazienti più fragili*)

Ipoglicemia e Fragilità



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular
Events and Death

The presence of coexisting conditions could increase a patient's vulnerability to both severe hypoglycemia and an adverse clinical outcome in the absence of a direct causal link between the two

Target ottimali : >140-< 200 mg/dl.nei p. fragili

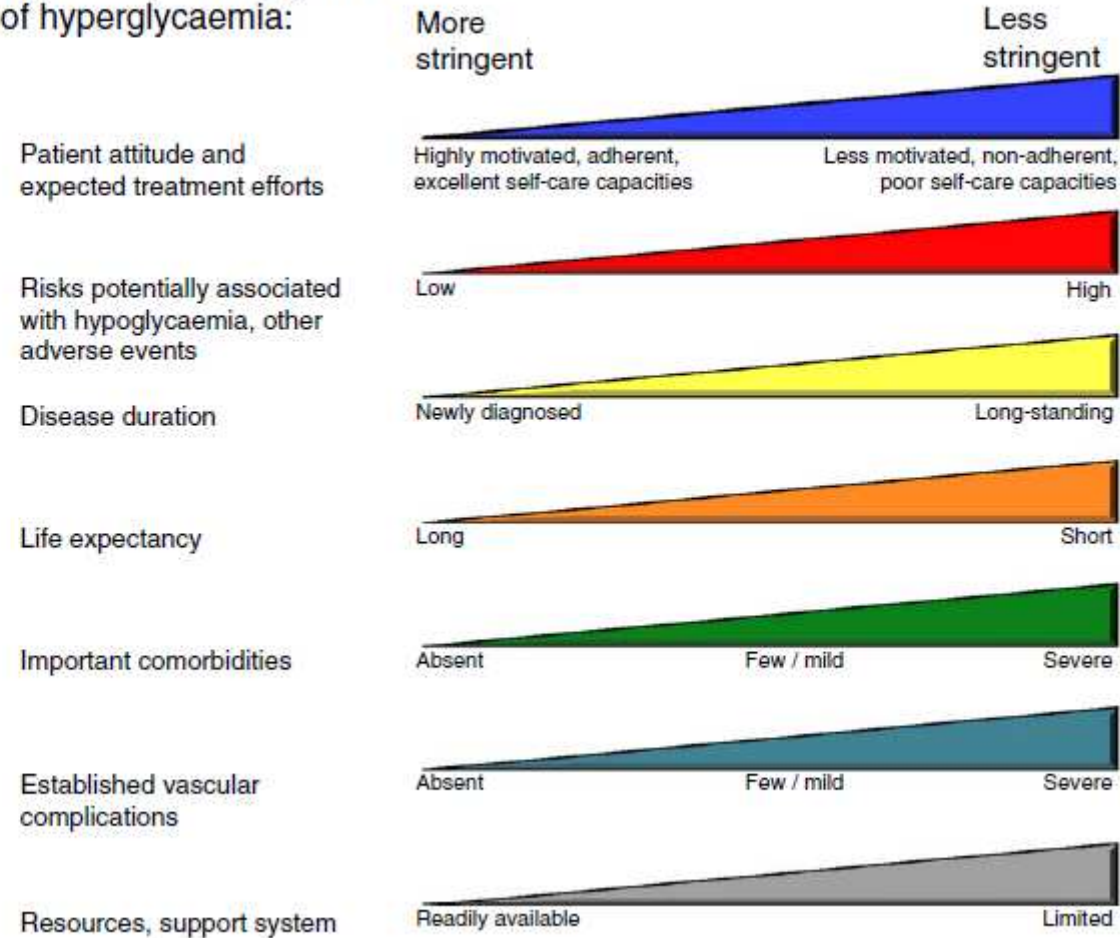
Position Statement EASD-ADA – Diabetologia Febb 2012

SE.Inzucchi-E.Ferranini-M.Nauck-R.Matthews

Diabetologia

Fig. 1 Depiction of the elements of decision-making used to determine appropriate efforts to achieve glycaemic targets. Greater concerns about a particular domain are represented by increasing height of the ramp. Thus, characteristics/predicaments towards the left justify more stringent efforts to lower HbA_{1c}, whereas those towards the right are compatible with less stringent efforts. Where possible, such decisions should be made in conjunction with the patient, reflecting his or her preferences, needs and values. This 'scale' is not designed to be applied rigidly but to be used as a broad construct to help guide clinical decisions. Adapted with permission from Ismail-Beigi et al [20]

Approach to management of hyperglycaemia:





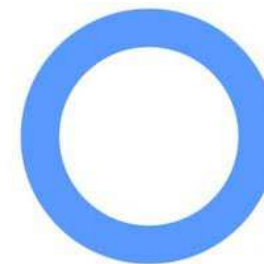
Target Glicemici nei pazienti fragili

Il compenso glicemico e il trattamento ipoglicemizzante

- ▶ Nei diabetici anziani gli obiettivi glicemici dovrebbero essere individualizzati. Se le condizioni generali sono relativamente buone, il valore di HbA_{1c} potrà essere compreso tra 6,5 e 7,5%. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- ▶ Negli anziani fragili (con complicanze, affetti da demenza, con pluripatologie, nei quali il rischio di ipoglicemia è alto e nei quali i rischi di un controllo glicemico intensivo superano i benefici attesi) è appropriato un obiettivo meno restrittivo, con valori di HbA_{1c} compresi tra 7,5 e 8,5%. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)



Fragilità...



.....non solo anziani



Ipoglicemia e bambini



Ipoglicemia é Fragilità

Grazie dell'attenzione



- Il fragile è l'uomo per eccellenza, perché considera gli altri, suoi pari e non, potenziali vittime, perché laddove la forza impone, respinge e reprime, la fragilità accoglie, incoraggia e comprende.

Vittorino Andreoli