

IL DIABETOLOGO del DOMANI
5° corso di formazione
La cura del Diabete nella Persona Anziana
ROMA, 18-19 novembre 2016

Emergenze metaboliche nel diabetico anziano

Francesco Purrello
Università di Catania



Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Disclosure information

Research support

Astra Zeneca, Novo Nordisk

Advisory Board

Astra Zeneca, Boheringer Ingelheim, Eli

Lilly & Co, Merck Sharpe & Dohme,

Novo Nordisk, Sanofi

Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Emergenze metaboliche nel diabetico anziano

- Chetoacidosi diabetica
 - Stato iperosmolare
 - Ipoglicemia
- Crisi Iperglicemiche

Diapositiva preparata da Francesco Pugarello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Historic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment

Francisco J. Pasquel and
Guillermo E. Umpierrez

Diabetes Care 2014;37:3124–3131 | DOI: 10.2337/dc14-0983

Diabetic emergencies — ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia

Guillermo Umpierrez¹ and Mary Korytkowski²

Influence of age on the presentation and outcome of acidotic and hyperosmolar diabetic emergencies

Internal Medicine Journal 2002; 32: 379-385

Table 1 Admission profile of patients presenting with diabetic emergencies ($n = 312$) associated with either ketoacidosis alone, mixed ketoacidosis and a hyperosmolar, hyperglycaemic state or a hyperosmolar, hyperglycaemic state alone

	DKA	DKA-HHS	HHS
Presentations	171 (55%)	94 (30%)	47 (15%)
Age (years)	$33 \pm 1.2^{**}$	44 ± 2.4	$69 \pm 1.7^{**}$
Age range (years)	9-80	6-88	38-87
Arterial pH	$7.15 \pm 0.01^*$	7.12 ± 0.01	7.39 ± 0.01
Bicarbonate (mmol/L)	7.9 ± 0.3	8.3 ± 0.5	23.8 ± 0.9
Glucose (mmol/L)	28 ± 0.6	50 ± 1.8	54 ± 2.8
Osmolarity (mOsmol/L)	313 ± 1.0	353 ± 2.4	$370 \pm 4.1^{**}$

Influence of age on the presentation and outcome of acidotic and hyperosmolar diabetic emergencies

Internal Medicine Journal 2002; 32: 379-383

Table 2 Mortality rates (deaths/presentation frequency) for diabetic emergencies associated with either ketoacidosis alone, mixed ketoacidosis and a hyperosmolar, hyperglycaemic state or a hyperosmolar, hyperglycaemic state alone in patients stratified into three separate age groups

Age group (years)	DKA (<i>n</i> = 171)	DKA-HHS (<i>n</i> = 94)	HHS (<i>n</i> = 47)	All diabetic emergencies (<i>n</i> = 312)
<35	0/99 (0%)	0/35 (0%)	0/0 (0%)	0/134 (0%)
35-55	1/56 (1.8%)	0/24 (0%)	0/5 (0%)	1/85 (1.2%)
>55	1/16 (6.3%)	5/35 (14.3%)	8/42 (19%)	14/93 (15%)
All ages	2/171 (1.2%)	5/94 (5.3%)	8/47 (17%)	15/312 (4.8%)

Table 1—From diabetic coma to HHS

Years	Authors (reference nos.)	Comment
1828	von Stosch (8)	Initial descriptions of diabetic coma
1857	Petters (10)	Discovery of acetone in the urine of patients with diabetes
1865	Gerhardt (91)	Discovery of acetoacetic acid in the urine of patients with diabetes
1874	Kussmaul (15)	First extensive description of diabetic coma
1878	Foster (11)	Cases of diabetic coma and acetonemia
1883–1884	Stadelmann (18)/Külz (19)/Minkowski (20)	Discovery of β -hydroxybutyric acid in patients with diabetes
1884–1886	↔ von Frerichs (21)/Dreschfeld (14)	Description of a nonketotic diabetic coma
1922	Banting et al. (83)	Insulin discovery
1909–1923	↔ Lépine (92)/Revillet (93)/McCaskey (94)/Bock et al. (95)	Case series of diabetic coma without ketonuria
1930–1935	Lawrence (84)/Joslin (17)	Initial recommendations for the management of diabetic comas
1957	↔ Sament and Schwartz (30)/de Graeff and Lips (29)	Detailed case reports of diabetic coma without ketones and hyperosmolality
1962	↔ Singer et al. (85)	Linking osmolality and hyperglycemia
1971	↔ Arieff and Carroll (55)/Gerich et al. (54)	Case series of HHS; initial criteria
1973	Arieff and Kleeman (77)	Mechanisms leading to cerebral edema
1976–1977	Alberti and Hockaday (60)/Kitabchi et al. (70)	Low-dose insulin protocols
2004–2009	Kitabchi et al. (4,86,87)	Position Statement, American Diabetes Association: management of hyperglycemic crises
2011	↔ Zeitler et al. (59)	Guidelines for the management of HHS in children

**Insulin
Deficiency**

**Counterregulatory
Hormones**

↑ Lipolysis

↑ Proteolysis

Gluconeogenic substrates
(glycerol, amino acids, lactate)

↓ Glucose utilization

↑ Gluconeogenesis

↑ Glycogenolysis

Hypoglycemia

Glycosuria (osmotic diuresis)

Loss of water and electrolytes

Dehydration

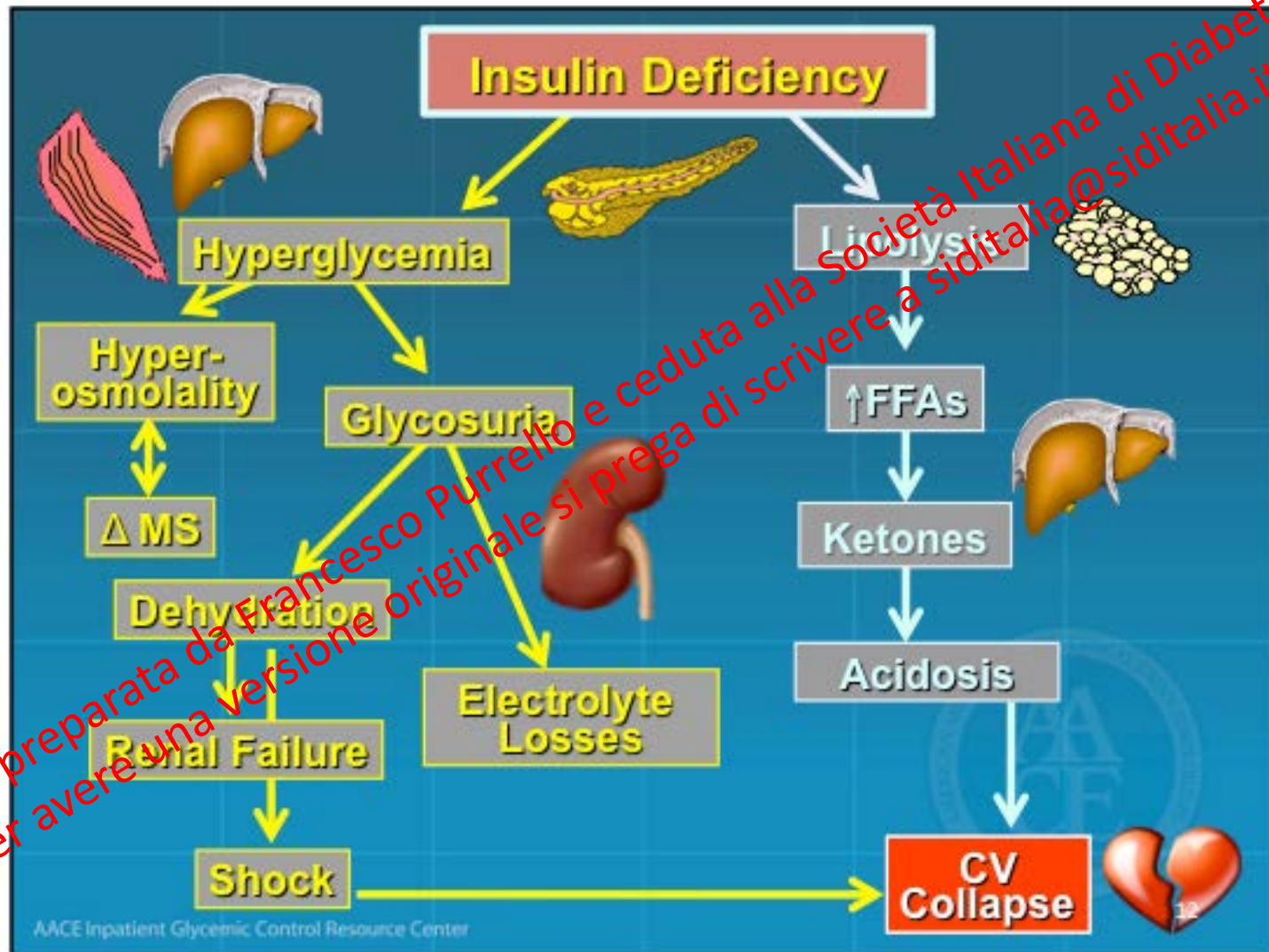
Impaired renal function

Hyperosmolarity

HHS

Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Stato iperosmolare Vs Chetoacidosi



Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Stati iperglicemici nel diabete: differenze e similitudini

DKA	HHS
Younger type 1 diabetes	Older type 2 diabetes
ABSOLUTE insulin deficiency	RELATIVE insulin deficiency
Severe Hyperglycemia	Severe Hyperglycemia
No hyperosmolality	Hyperosmolality
Volume depletion	Volume depletion
Electrolyte disturbance	Electrolyte disturbance
Acidosis	No Acidosis
Ketone body production	No ketone production
Develops over hours to 1-2 days	Develops over days or weeks

Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Criteri diagnostici dello stato iperglicemico iperosmolare

Table 2—Diagnostic criteria of HHS first reported by Arieff and Carroll and current ADA criteria

	Arieff and Carroll (56)	ADA (4)
Plasma glucose, mg/dL	>600	>600
Arterial pH	N/A	>7.30 ←
Serum bicarbonate, mEq/L	N/A	>18 ←
Urine or serum ketones by nitroprussiate test (acetoacetate)	0 to 2 pluses	Negative or small
Serum β-hydroxybutyrate, mmol/L	N/A	<3 mmol/L ←
Total serum osmolality, mOsm/kg*	>350	N/A
Effective serum osmolality, mOsm/kg**	N/A	>320 ←
Anion gap, mEq/L	N/A	Variable
Mental status	N/A	Variable; most patients present with stupor, coma

*Total serum osmolality formula = 2(Na) + 18/glucose + BUN/2. **Effective serum osmolality formula = 2(Na) + 18/glucose.

STATO IPEROSMOLARE

Cause

- **Fattori precipitanti**
- **Infezioni**
- **Eccesso di diuretici**
- **Abuso di farmaci (corticosteroidi)**

Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Terapia degli stati iperglicemici nel diabete (DKA e HHS)

Idratazione

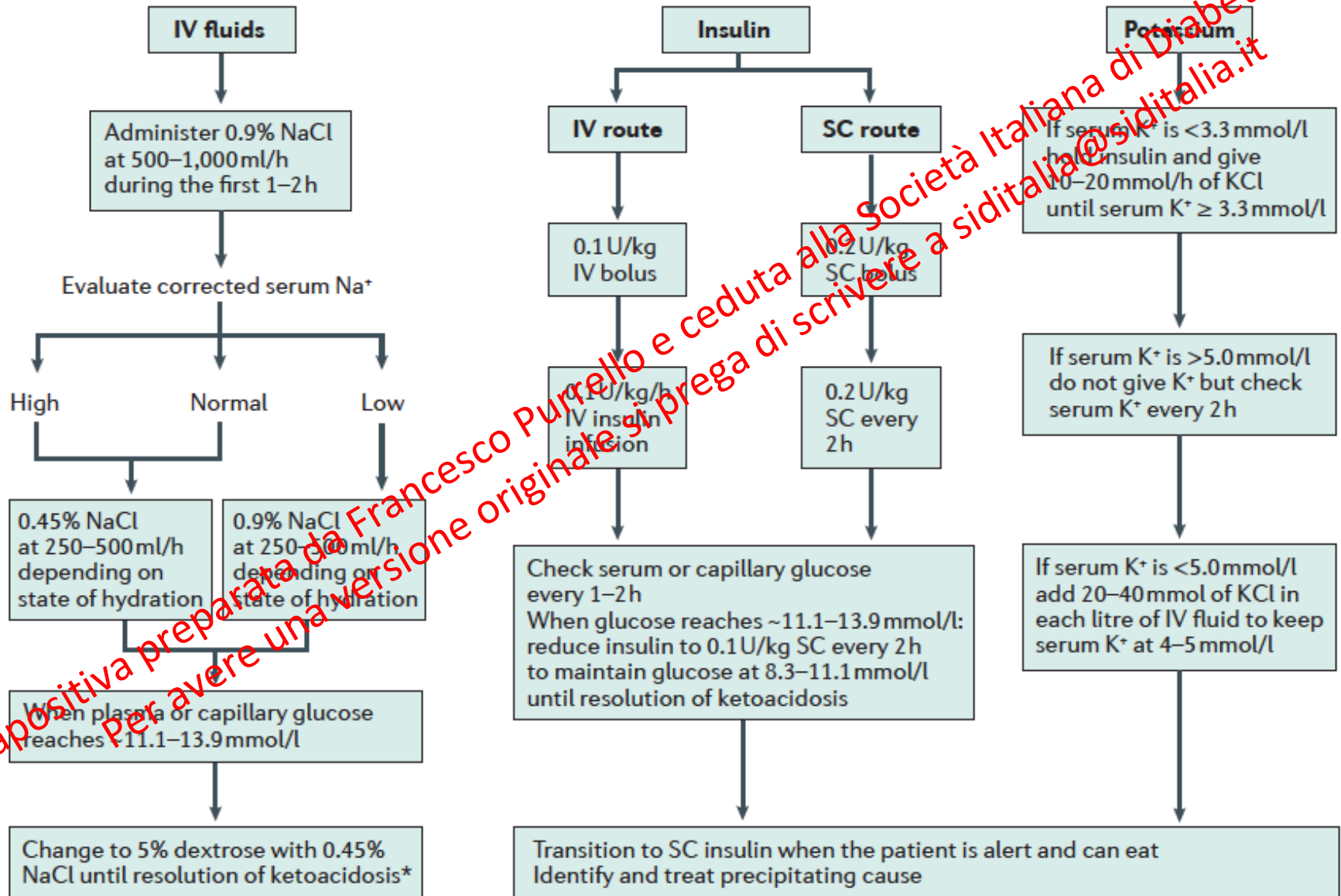
Correzione iperglicemia

Correzioni disturbi elettrolitici

Chetoacidosi: correzione acidosi se $\text{pH} < 7.2$

Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Terapia di DKA e HSS



Stato iperosmolare iperglicemico

- Più frequente in pazienti con diabete di tipo 2 anziani
- Ancora gravato da elevata mortalità
- Occorre attenta prevenzione dei fattori di rischio e dei fattori precipitanti
- Riconoscere e distinguere i vari stati iperglicemici per una terapia corretta

Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

IPOGLICEMIE

- Tra le complicanze più temute del Diabete e della sua terapia
- Impatta negativamente sullo stato di salute e sulla qualità di vita del paziente (mortalità cardiovascolare, demenza, depressione)
- Ne risulta una paura di futuri eventi ipoglicemici
- Comporta un' aumentata richiesta di prestazioni sanitarie, con aumento dei costi diretti ed indiretti

Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

DEFINIZIONE DI IPOGLICEMIA

- Generalmente viene utilizzato un valore di glicemia < 70 mg/dl per definire l'ipoglicemia "biochimica", ma valori più bassi vengono utilizzati in alcuni lavori scientifici.
- In casi dubbi ancora valida la "triade di Whipple":
 - Segni e sintomi di ipoglicemia
 - Bassi valori plasmatici di glucosio
 - Risoluzione dei sintomi con l'aumento della glicemia

Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Classificazione delle ipoglicemie

Severe hypoglycemia

Requiring assistance of another person. If plasma glucose concentrations is not available, neurological recovery following the return of plasma glucose to normal is considered sufficient evidence.

Symptomatic hypoglycemia

Typical symptoms of hypoglycemia accompanied by plasma glucose ≤ 70 mg/dL.

Asymptomatic hypoglycemia

No typical symptoms of hypoglycemia with a plasma glucose ≤ 70 mg/dL.

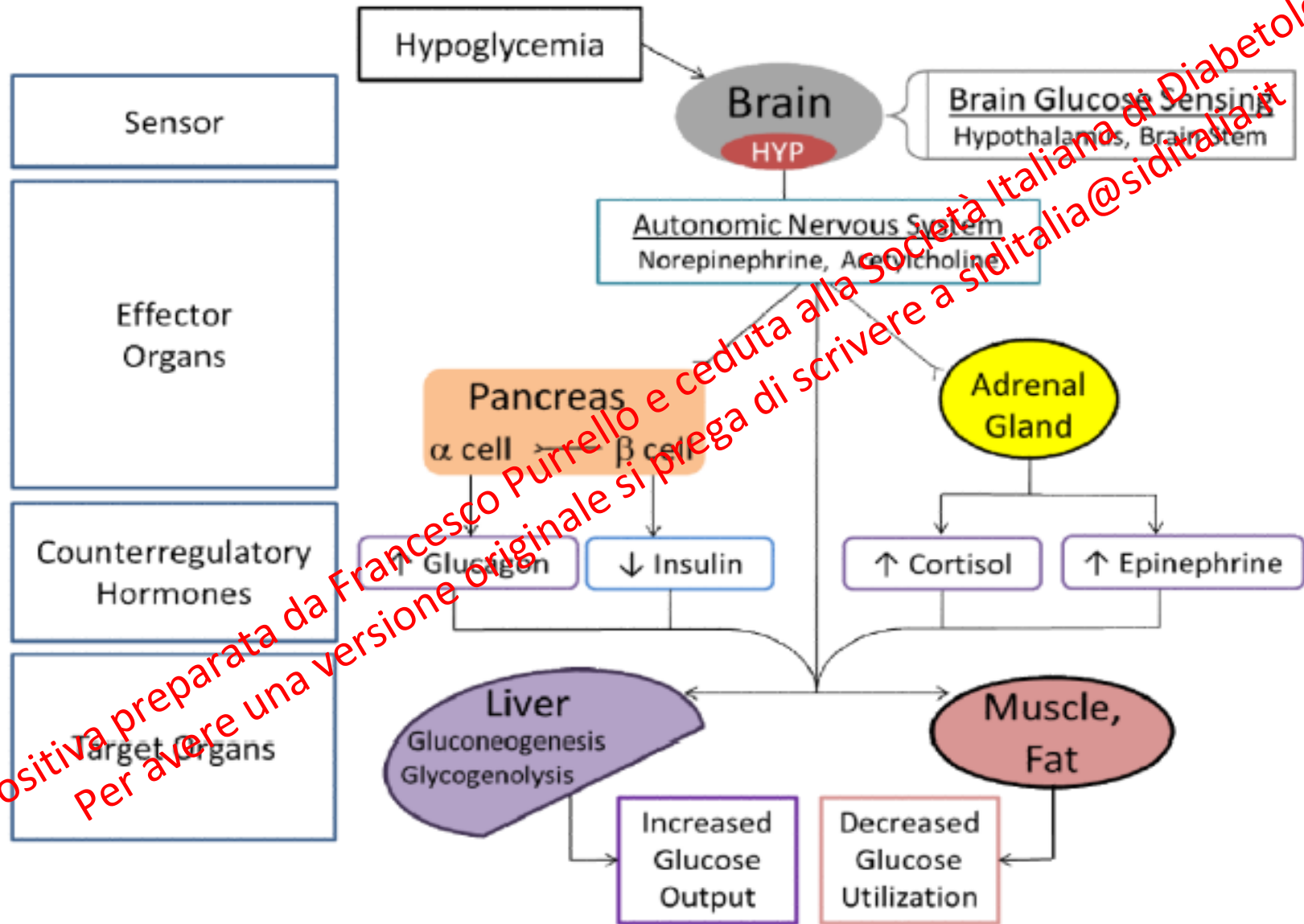
Probable symptomatic hypoglycemia

Typical symptoms of hypoglycemia with no plasma glucose determination.

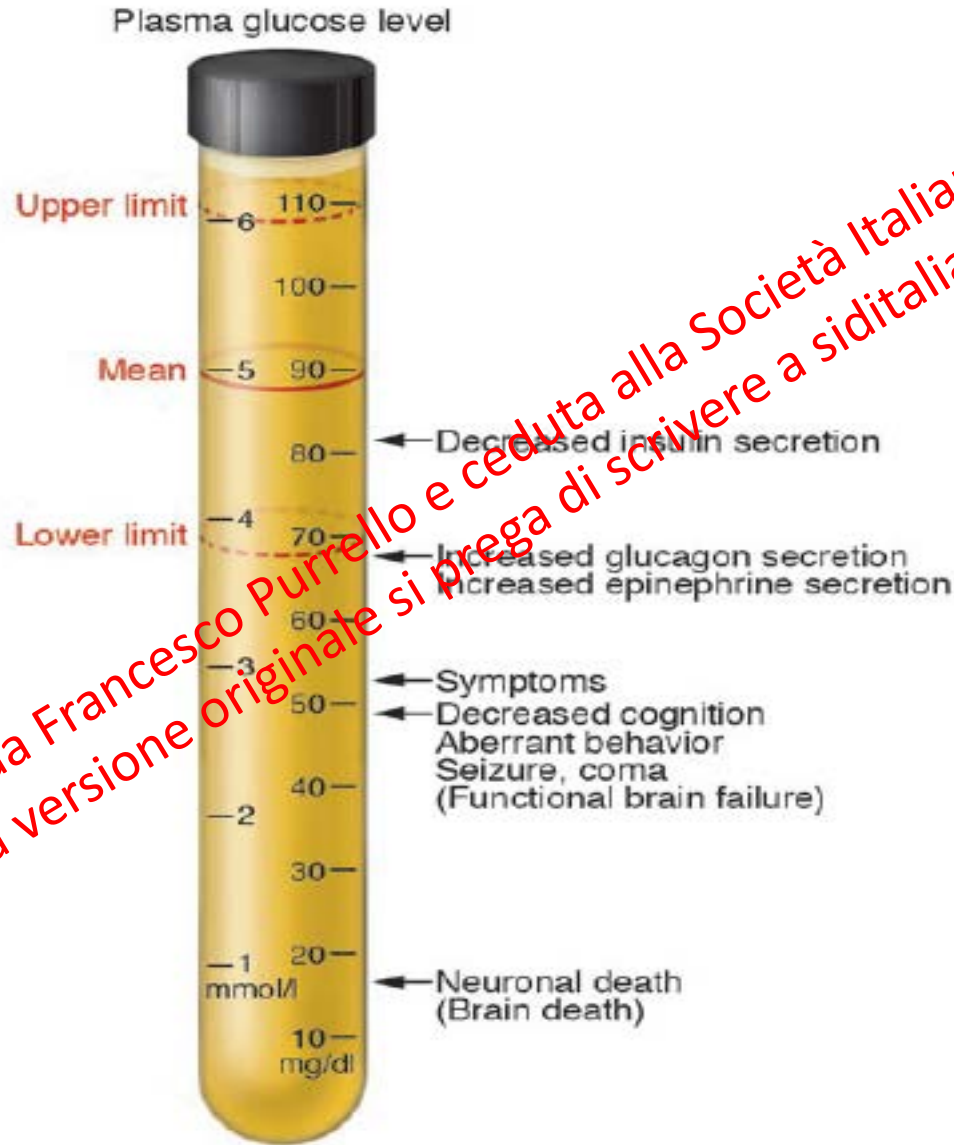
Pseudo-hypoglycemia

Typical symptoms of hypoglycemia with plasma glucose > 70 mg/dL, but approaching that level.

SISTEMA DI CONTROREGOLAZIONE



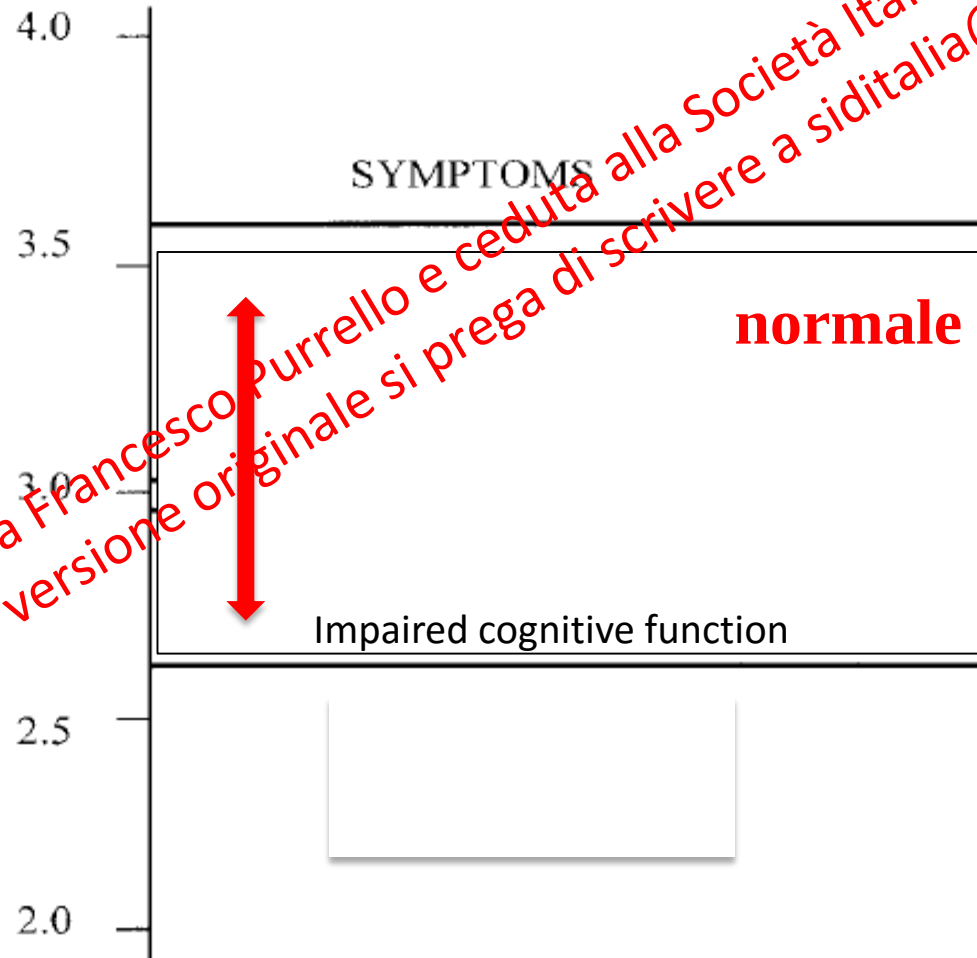
Risposta alla riduzione della glicemia



Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Normale risposta autonoma

Arterialised blood
glucose (mmol/l)

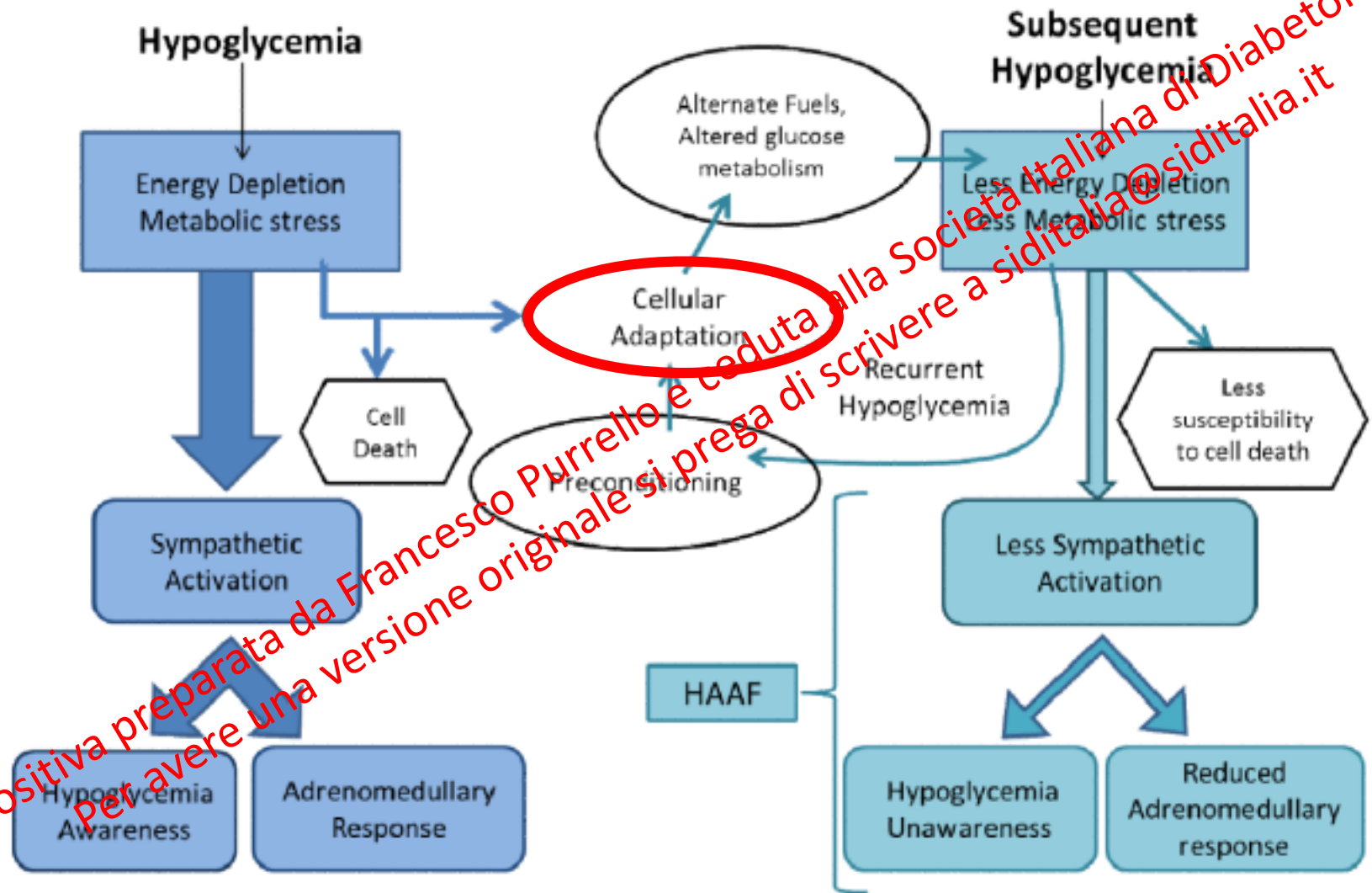


Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Hypoglycemia unawareness

Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Ipoglicemie ripetute e Hypoglycemia Unawareness



Hypoglycemia Unawareness in Older Compared With Middle-Aged Patients With Type 2 Diabetes

KAMILA JAUCH-CHARA, MD²
MANFRED HALLSCHMID, PHD³

BERND SCHULTES, MD^{1,4}

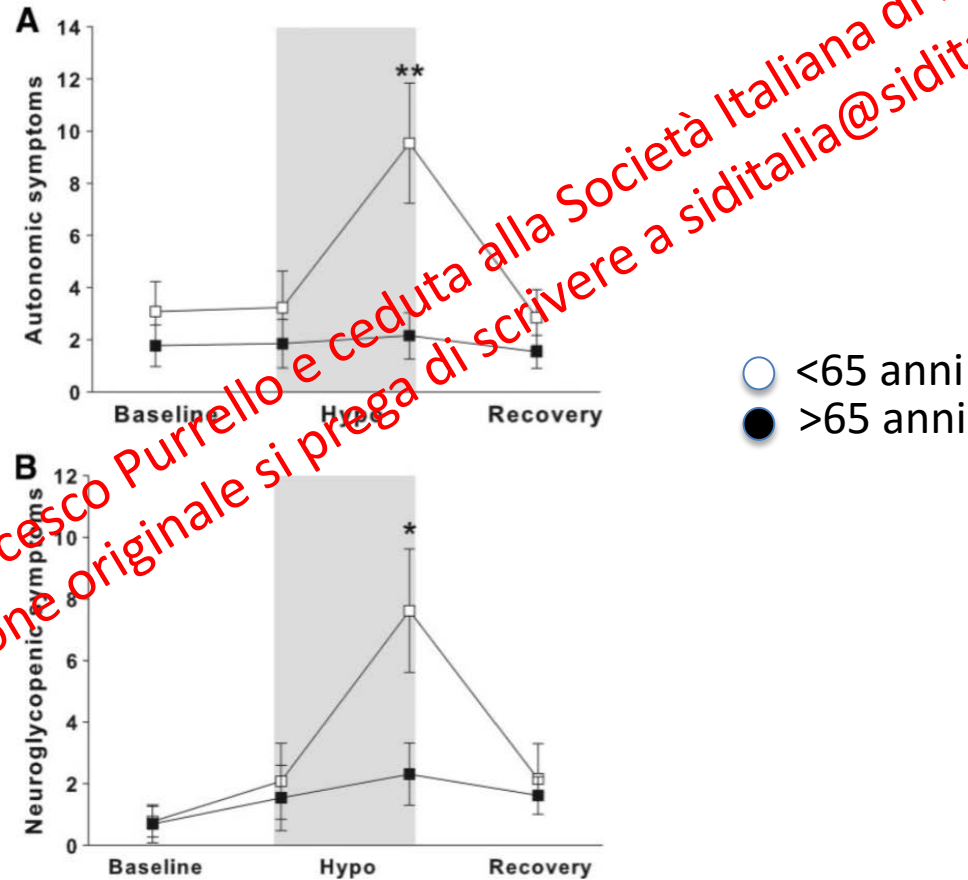
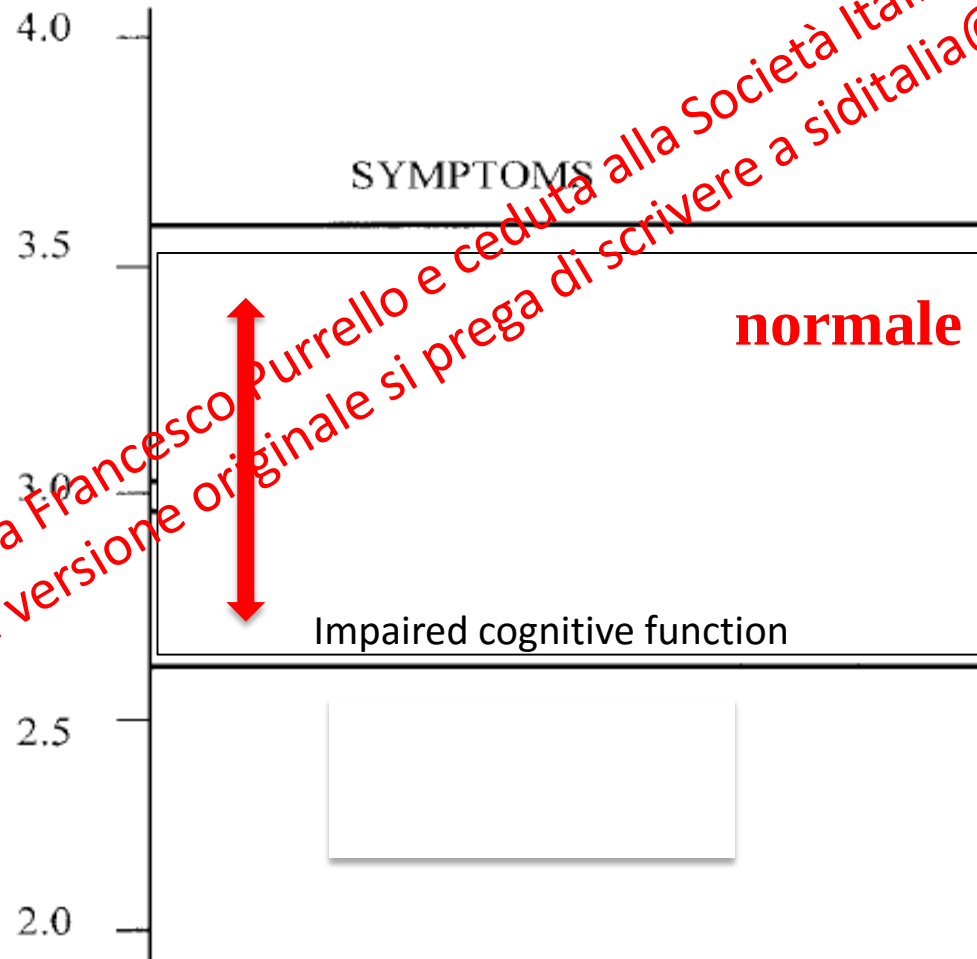


Figure 1—Means $\pm$ SE scores of self-rated autonomic (A) and neuroglycopenic (B) symptoms during the baseline period, at the beginning and end of the 30-min hypoglycemic plateau (indicated by gray shade), and 30 min after restoration of euglycemia in 13 middle-aged (39–64 years) ($\square$) and 13 older (≥ 65 years) ($\blacksquare$) diabetic patients. *P < 0.05; **P < 0.01.

Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

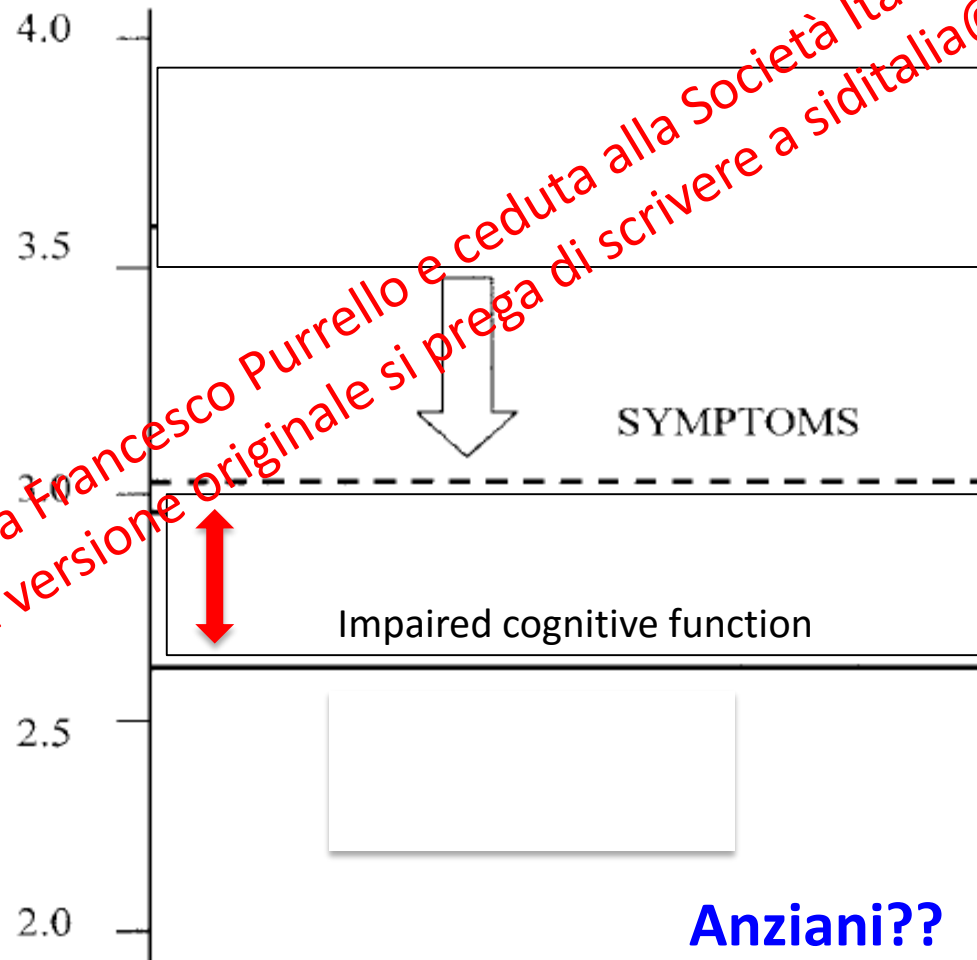
Normale risposta autonoma

Arterialised blood
glucose (mmol/l)



Hypoglycemia Unawareness e ritardata e ridotta risposta autonoma

Arterialised blood
glucose (mmol/l)

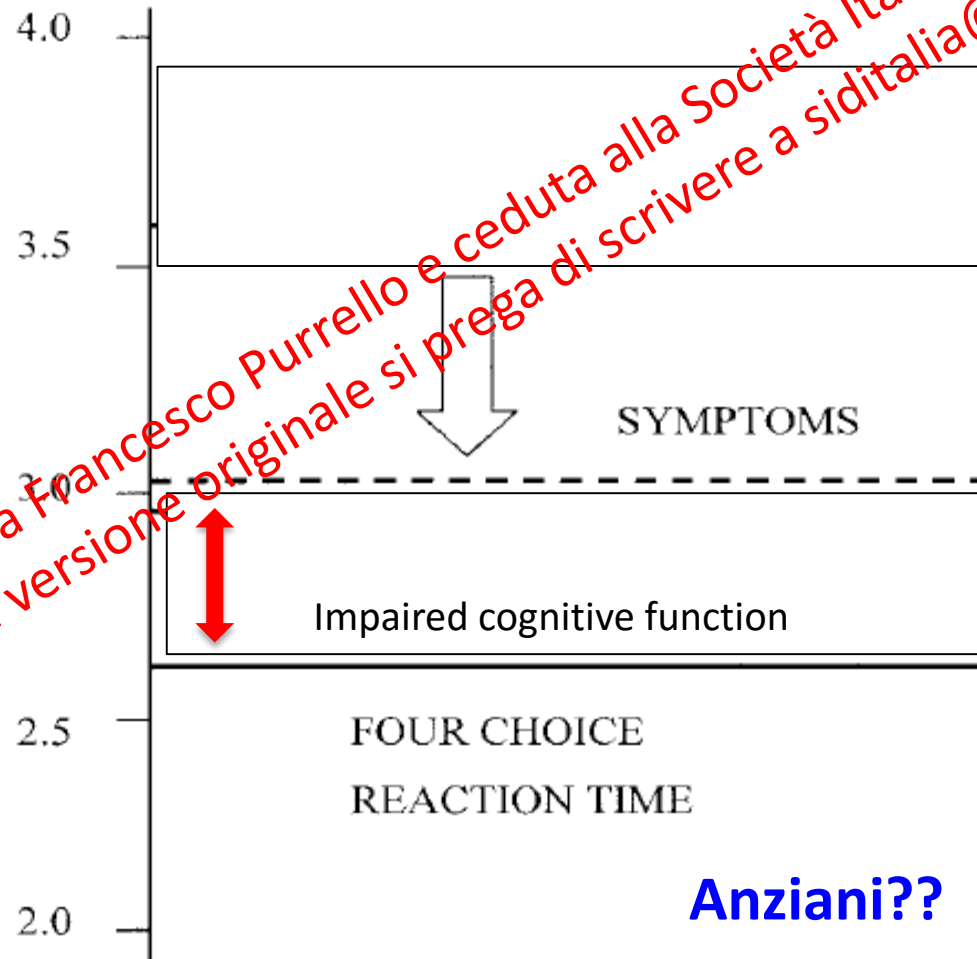


Anziani??

Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Hypoglycemia Unawareness e ritardata e ridotta risposta autonoma

Arterialised blood
glucose (mmol/l)



Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

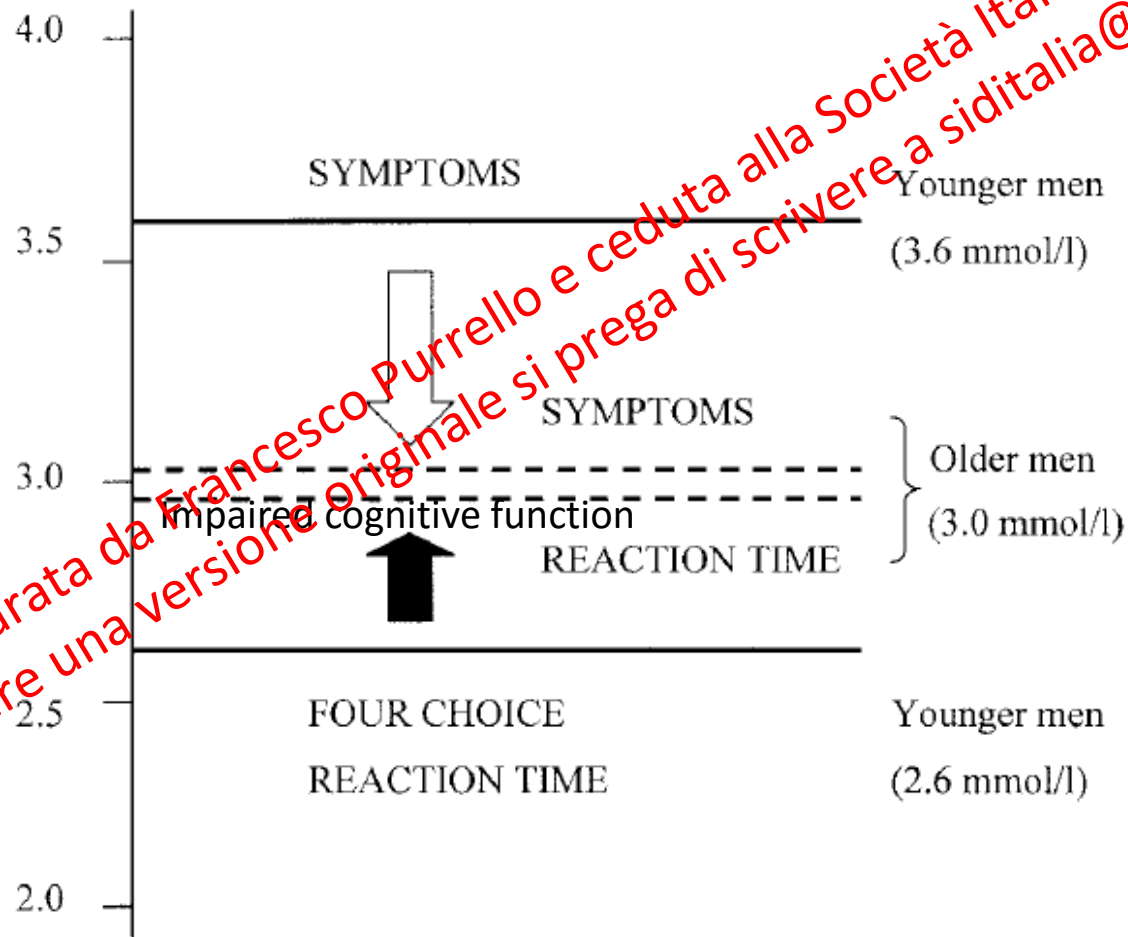
Four choice reaction time



Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Ipoglicemie: vulnerabilità del soggetto anziano

Arterialised blood
glucose (mmol/l)



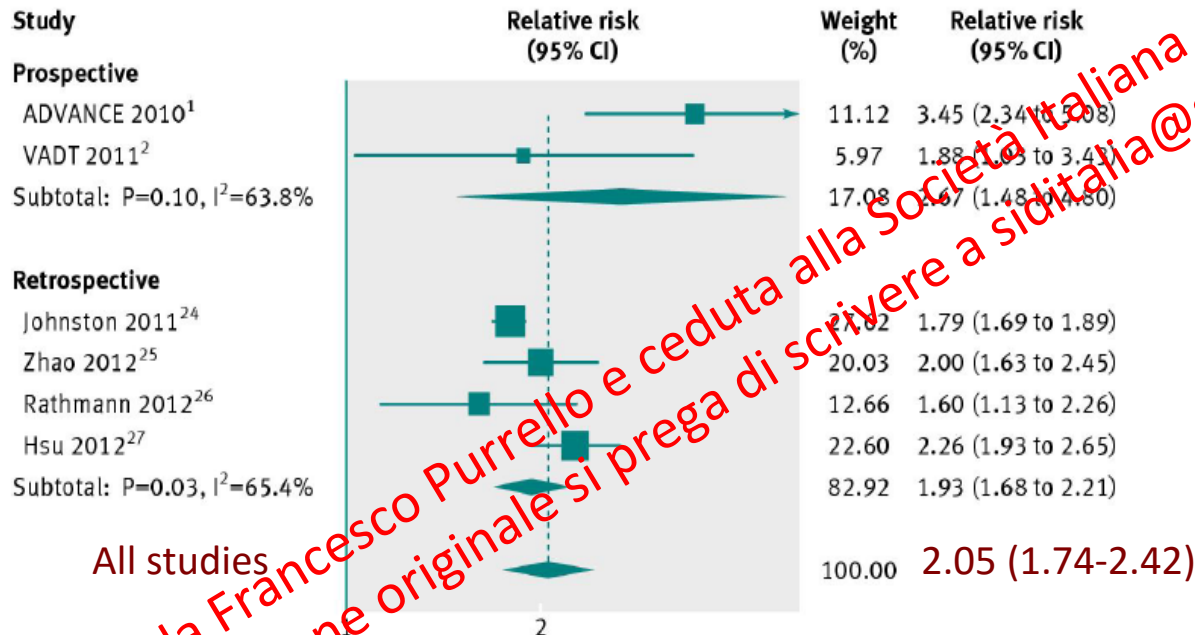
Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Impatto clinico delle ipoglicemie

- Fisiopatologia
- Particolare pericolosità in soggetti anziani
- **Conseguenze cliniche**
- **Ruolo dei farmaci**

Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Severe hyoglycaemia and CVD - a metanalysis -



What this study adds

Conventional meta-analysis suggests that severe hypoglycaemia is associated with a higher risk of cardiovascular disease

Furthermore, a bias analysis indicates that comorbid severe illness alone may not entirely explain the positive association between severe hypoglycaemia and risk of cardiovascular disease

Avoiding severe hypoglycaemia may be important to prevent cardiovascular disease in people with type 2 diabetes

Association of Hypoglycemia and Cardiac Ischemia

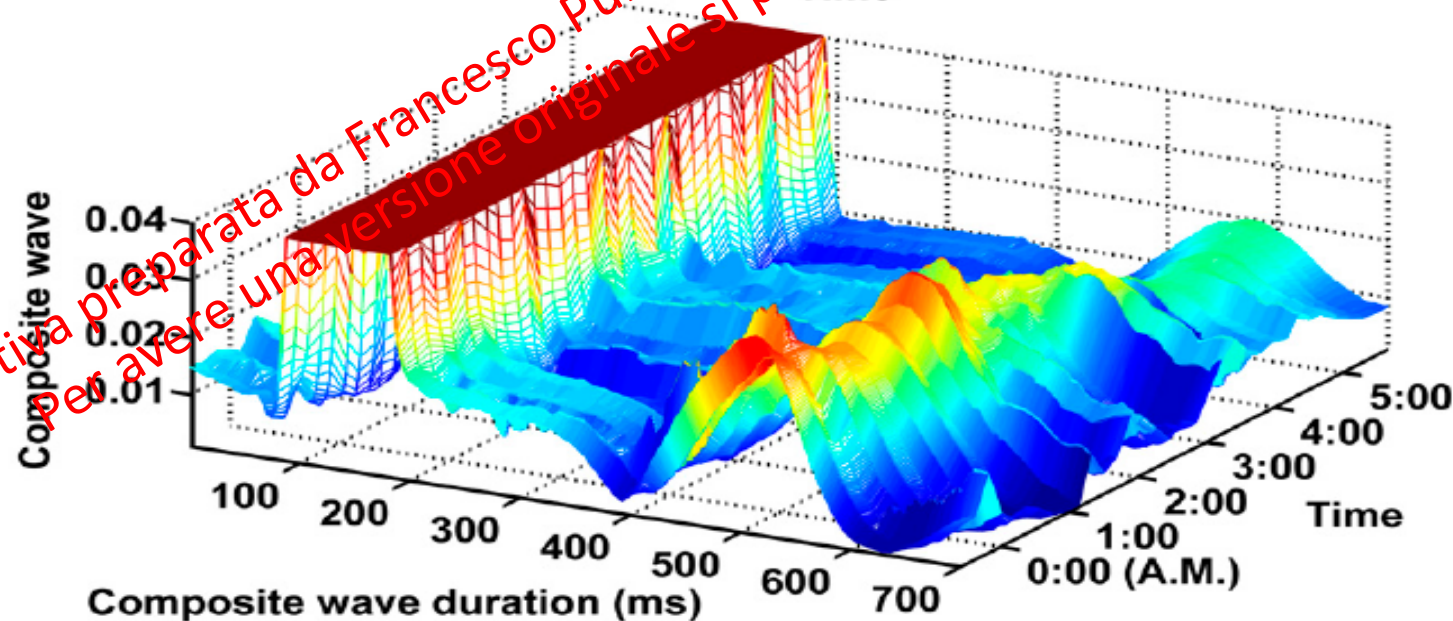
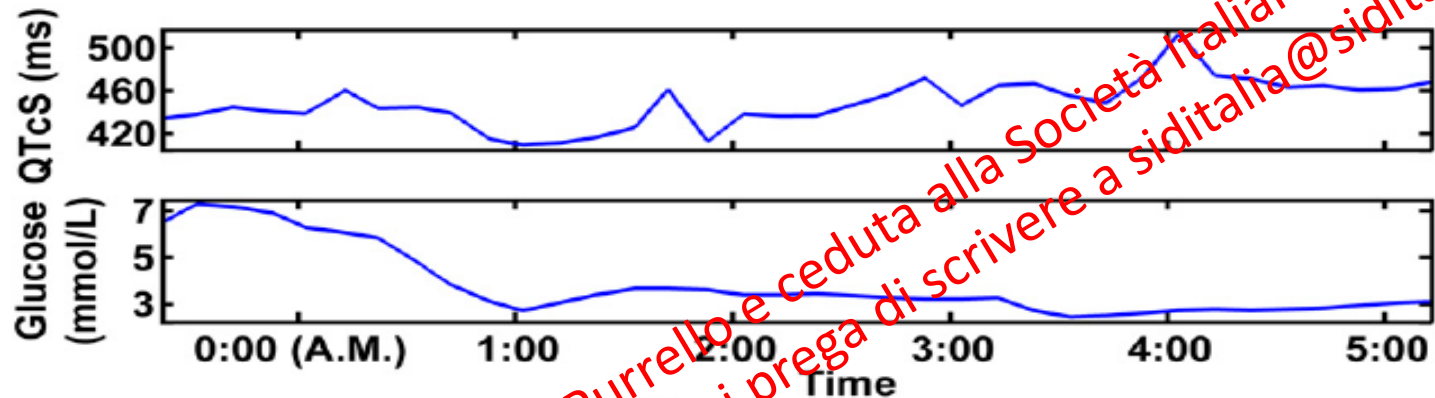
A study based on continuous monitoring

Table 2—CGMS and Holter monitoring abnormalities

	Total episodes	Episodes with chest pain/angina	Episodes with ECG abnormalities
Hypoglycemia	54	10*	6*
Symptomatic	26	10*	4*
Asymptomatic	28	—	2
Normoglycemia without rapid changes	N/A	0	0
Hyperglycemia	59	1	0
Rapid changes in glucose ($>100 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	50	9*	2

* $P < 0.01$ vs. episodes during hyperglycemia and normoglycemia.

Risk of Cardiac Arrhythmias During Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Risk



Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Rachel A. Whitmer¹, Andrew J. Karter¹, Kristine Yaffe², Charles P. Quesenberry Jr.¹, and Joseph V. Selby¹

Frequency of hypoglycemic episodes by dementia status

	No. (%)		Age-adjusted incidence rates per 10,000 person-years (95% CI)	Excess attributable risk per year, % (95% CI) ^a
	Dementia (n=1822)	Nondementia (n=14,845)		
Any hypoglycemia				
No	1572 (10.34)	13,630 (89.66)	327.60 (311.02-343.18)	
Yes	250 (16.95)	1215 (8.05) ^b	566.82 (496.52-637.48)	2.39 (1.72-3.01)
No. of hypoglycemic episodes				
0	1572 (10.34)	13,630 (89.66)	327.60 (311.02-343.18)	
1	150 (14.84)	852 (85.16)	491.73 (412.60-570.80)	1.64 (0.91-2.36)
2	57 (22.26)	201 (77.74)	761.75 (561.24-962.27)	4.34 (2.36-6.32)
3 or more	43 (20.40)	162 (79.60) ^b	755.46 (526.46-984.46)	4.28 (2.10-6.44)

Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Association of Depression With Increased Risk of Severe Hypoglycemic Episodes in Patients With Diabetes

Table 2. Hazard Ratios for Major Depression for Time to an Hypoglycemic Event or for Relative Risk for Number of Hypoglycemic Events (N = 4,117)

Covariate Adjustment	Time to Hypoglycemic Event HR (95% CI)	Number of Hypoglycemic Events RR (95% CI)
Unadjusted	1.89 (1.39-2.56)	1.91 (1.49-2.43)
Adjusted		
Prior hypoglycemic event ^a	1.65 (1.21-2.25)	1.69 (1.32-2.17)
Prior hypoglycemic event ^a and demographic characteristics ^b	1.78 (1.30-2.44)	1.76 (1.37-2.26)
Prior hypoglycemic event ^a and demographic ^b and clinical ^c characteristics	1.41 (1.03-1.94)	1.39 (1.08-1.80)
Prior hypoglycemic event ^a and demographic, ^b clinical, ^c and health risk behavior ^d characteristics	1.42 (1.03-1.96)	1.34 (1.03-1.74)

Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Impatto clinico delle ipoglicemie

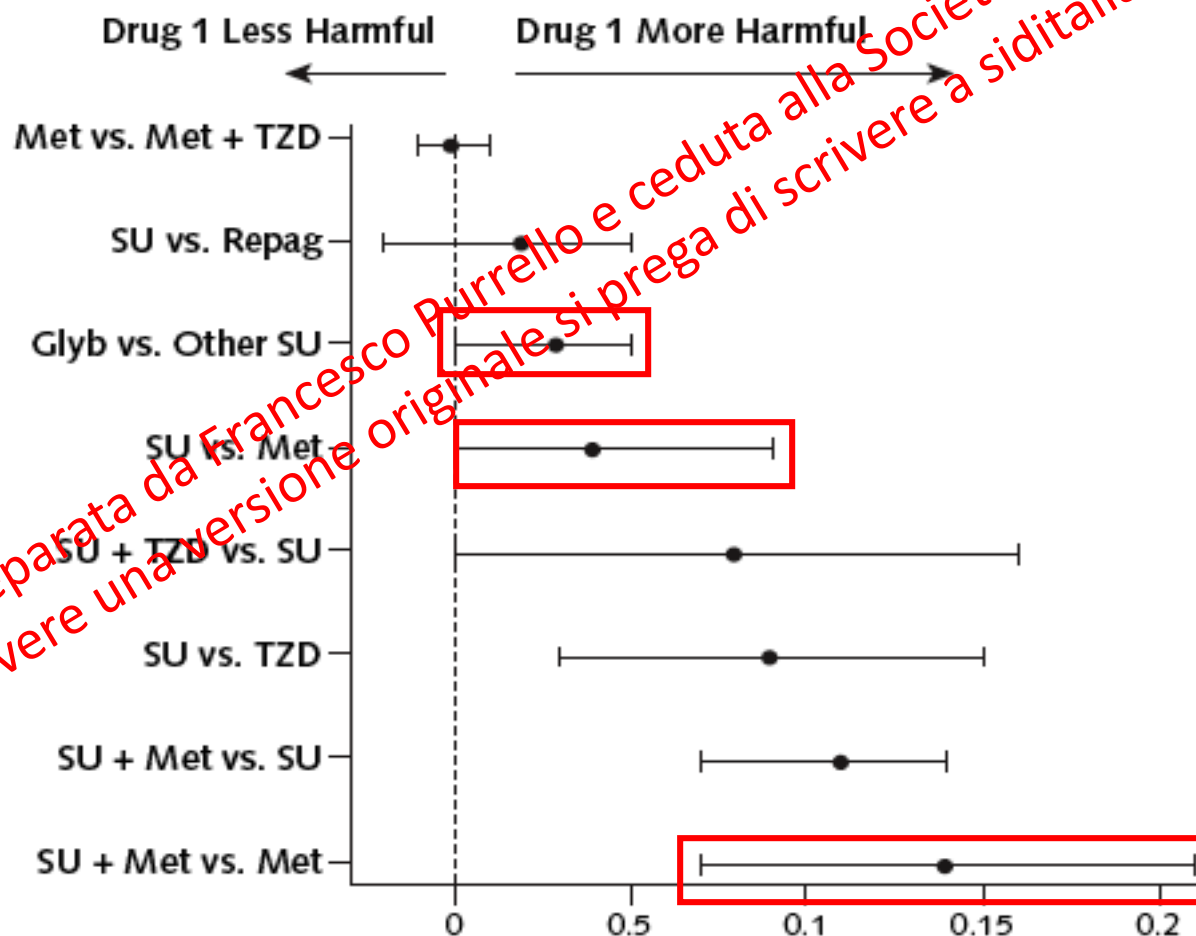
- Fisiopatologia
- Particolare pericolosità in soggetti anziani
- Conseguenze cliniche
- **Ruolo dei farmaci**

Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus

Bolen Annals of Internal Medicine 2007

Ipoglicemie



Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

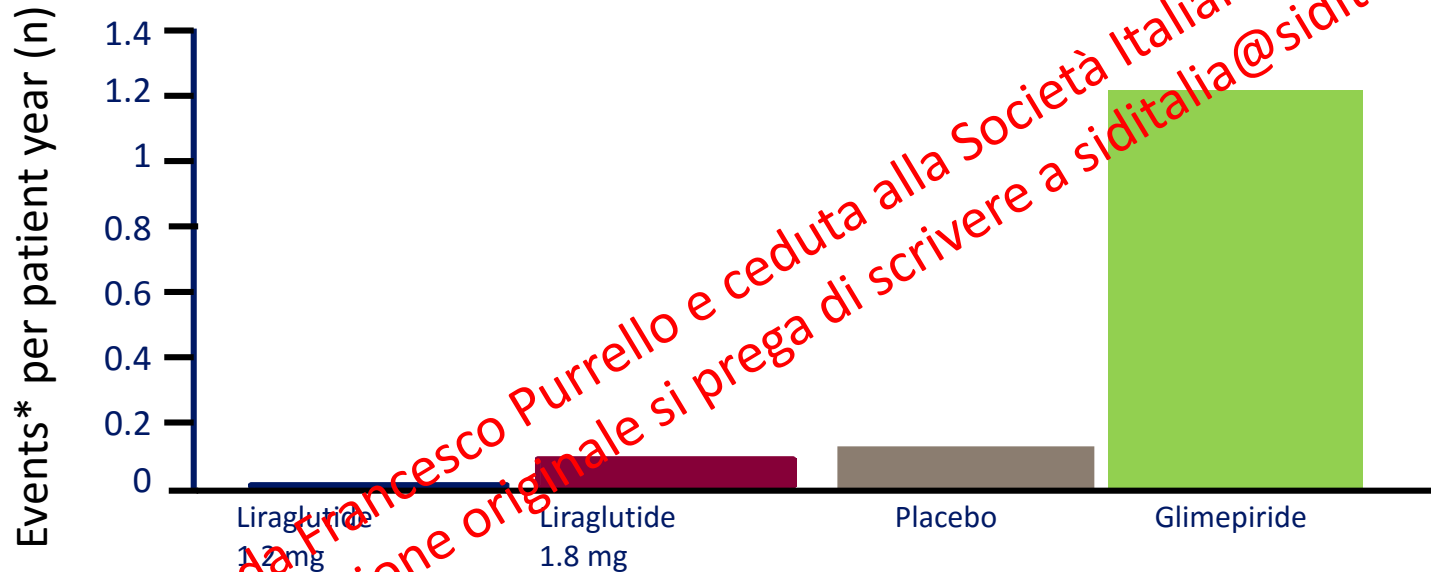
BID Dose-Range Finding Study

Sitagliptin Safety Profile

	Placebo (n=125)	5 mg BID (n=124)	12.5 mg BID (n=123)	25 mg BID (n=123)	50 mg BID (n=122)	Glipizide 5–20 mg QD (n=123)
% of patients						
Treatment-related adverse events	10	9	16	14	12	28
Serious adverse events	3	3	2	1	3	5
Discontinuation	0	1	2	1	2	3
Hypoglycemia	2	0	4	4	2	17

Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

GLP-1 analogs presents a low risk of hypoglycaemia.



- Minor hypoglycaemic events are at the placebo level (LEAD-2, above)
- There is a small but increased risk of minor hypoglycaemia when combined with SUs (1.0 events per subject every second year; LEAD-1)

Effects of Dapagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, on HbA_{1c}, Body Weight, and Hypoglycemia Risk in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Pioglitazone Monotherapy

Table 3—Adverse and special interest events through week 48

	Placebo + pioglitazone ≥30 mg	Dapagliflozin 5 mg + pioglitazone ≥30 mg	Dapagliflozin 10 mg + pioglitazone ≥30 mg
<i>n</i>	139	141	140
At least one adverse event	93 (66.9)	96 (68.1)	99 (70.7)
Total patients with hypoglycemia	1 (0.7)	3 (2.1)	0
Major episode of hypoglycemia*	0	0	0

IPOGLICEMIE

- Tra le complicanze più temute del Diabete e della sua terapia
- Più frequenti e particolarmente pericolose negli anziani
- Impatta negativamente sullo stato di salute e sulla qualità di vita del paziente (mortalità cardiovascolare, demenza, depressione)
- Comporta un' aumentata richiesta di prestazioni sanitarie, con aumento dei costi diretti ed indiretti
- Dall' utilizzo di nuovi farmaci ci aspettiamo una significativa riduzione del fenomeno

Diapositiva preparata da Francesco Purrello e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it