

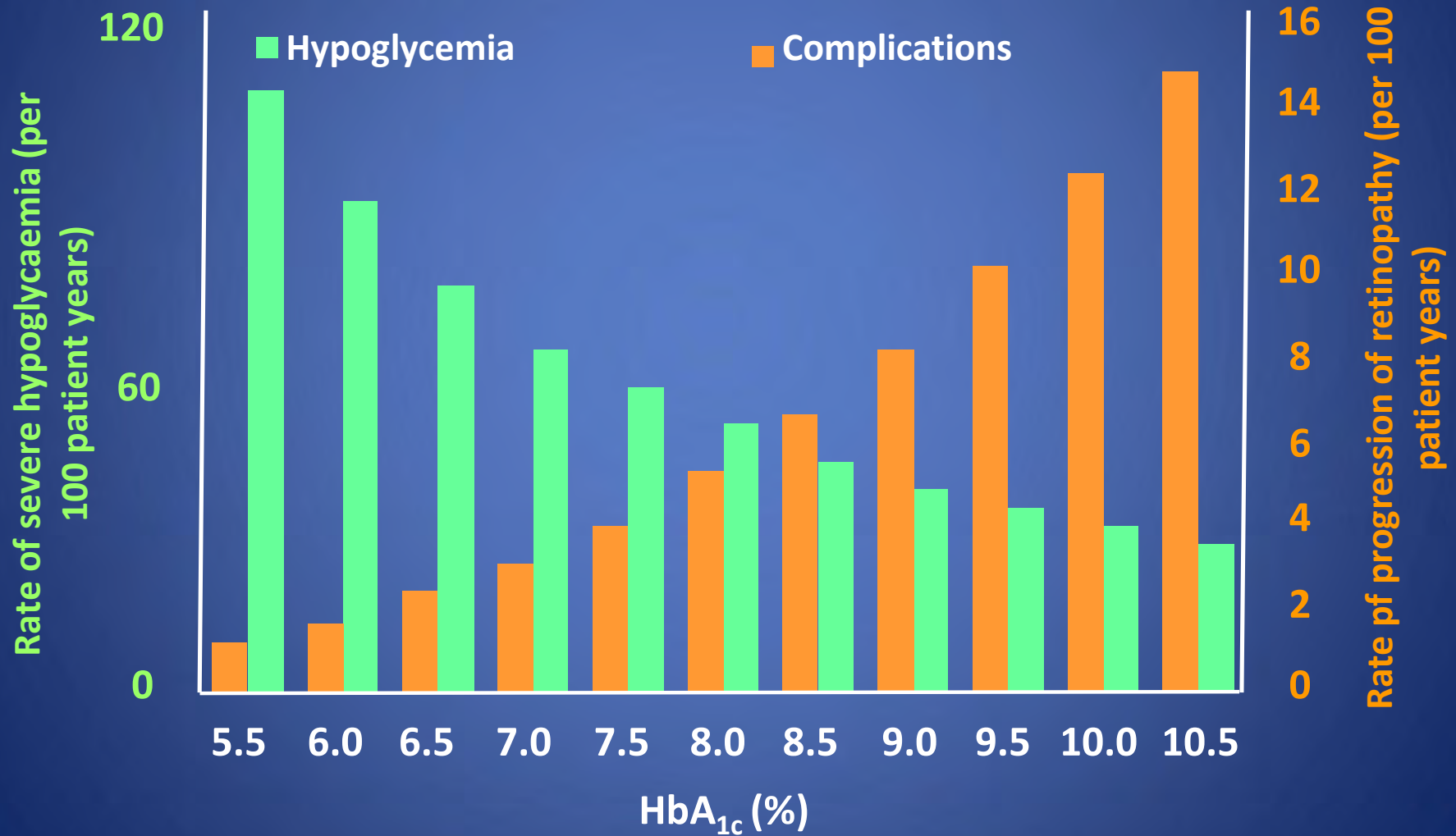
**26° CONGRESSO NAZIONALE
SOCIETA' ITALIANA DI DIABETOLOGIA**

**EFFETTI DELL' ASSUNZIONE DI UNA MISCELA
DI AMINOACIDI NELLA PREVENZIONE
DELL' IPOGLICEMIA NEL DIABETE MELLITO TIPO 1**

Anna Marinelli Andreoli (Perugia)

Rimini, 4-7 maggio, 2016

DCCT: Relationship between HbA_{1c}, severe hypoglycemia and complications



American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia DEFINIZIONE

Ipoglicemia severa: evento che richiede assistenza da parte di terzi. La somministrazione di glucosio (e.v), glucagone, o ricovero. Convulsioni e/o Coma

Ipoglicemia sintomatica: tipici sintomi dell'ipoglicemia con glicemia ≤ 70 mg/dl (3.9 mmol/l)

Ipoglicemia asintomatica evento senza i tipici sintomi dell'ipoglicemia ma con glicemia ≤ 70 mg/dl (3.9 mmol/l).

IPOGLICEMIA

CAUSE

- Iperinsulinemia iatrogena
- Controregolazione glicemica difettosa

Glucose counterregulation

- Hormonal responses

(↓*insulin*, ↑*glucagon*, ↑*adrenaline*, ↑*GH*, ↑*Cortisol*)

- Non-hormonal responses

(*substrates e.g., FFA*)

- Symptomatic responses

(*Autonomic and Neuroglycopenic*)

- Cognitive and behavioral responses

(*reaction time, working memory, information processing*)

- Severe hypoglycemia

Plasma
glucose

80

~70

~66

~55

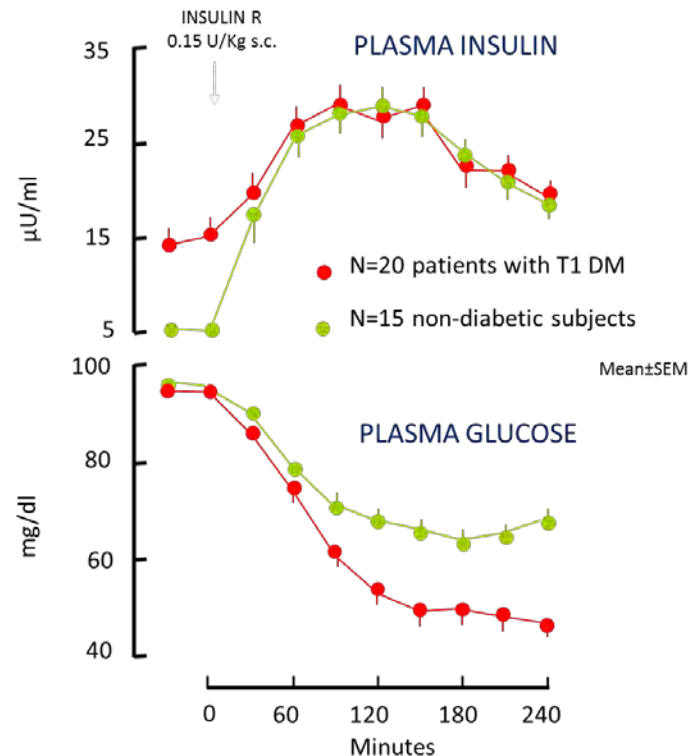
~50

~20

IPOGLICEMIA

CAUSE

- Iperinsulinemia iatrogena
- Controregolazione glicemica difettosa

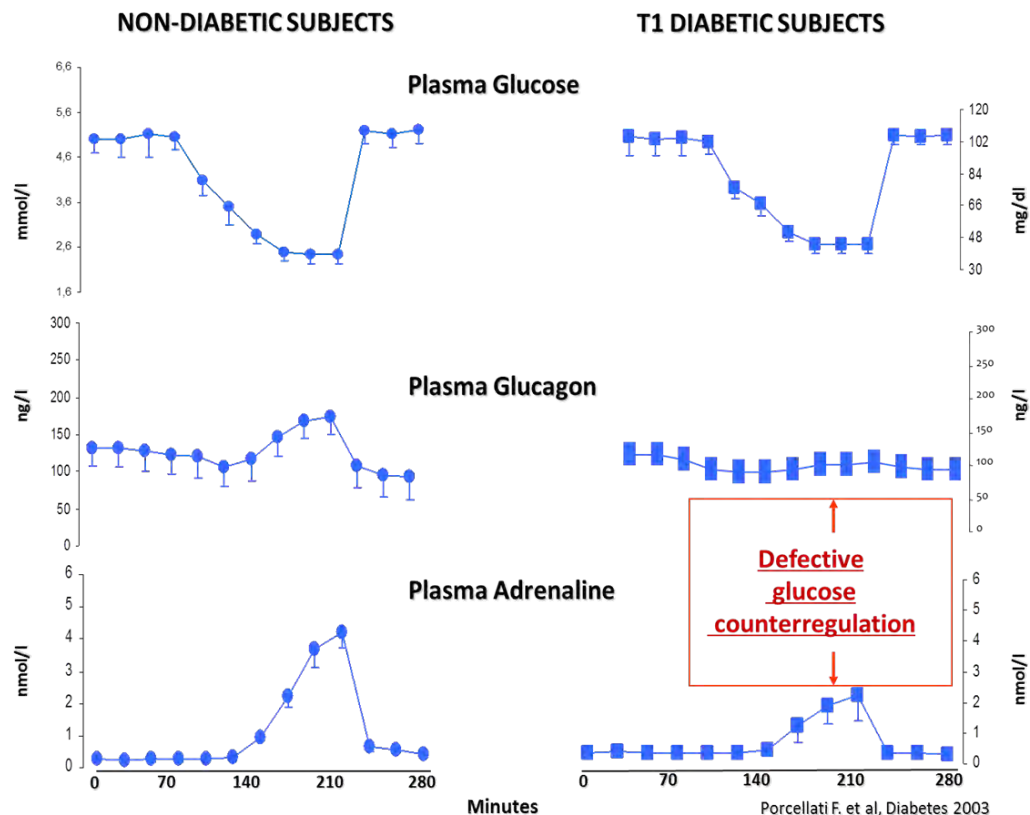


Bolli G.B. et al. *N Engl J Med* 310:1706-1711,1984

IPOGLICEMIA

CAUSE

- Iperinsulinemia iatrogena
- Controregolazione glicemica difettosa



IPOGLICEMIA

CAUSE

- Iperinsulinemia iatrogena
- Controregolazione glicemica difettosa

FATTORI DI RISCHIO

- Precedente storia di ipoglicemia “unawareness”
- HbA1c <6%
- Neuropatia autonoma
- Età
- Durata del diabete
- Livelli di creatinina

FATTORI SCATENANTI

- Sovradosaggio insulina
- Pasto ritardato o non assunto o ridotto
- Eccessivo esercizio fisico e/o cambiamento di insulina o alimentazione
- alcool

Ipoglicemia notturna

- Presente nel 10-56% dei profili glicemici notturni
- Asintomatica nel 25-40% degli episodi
- Può durare fino a 2-3 ore

Sintomi dell'ipoglicemia notturna

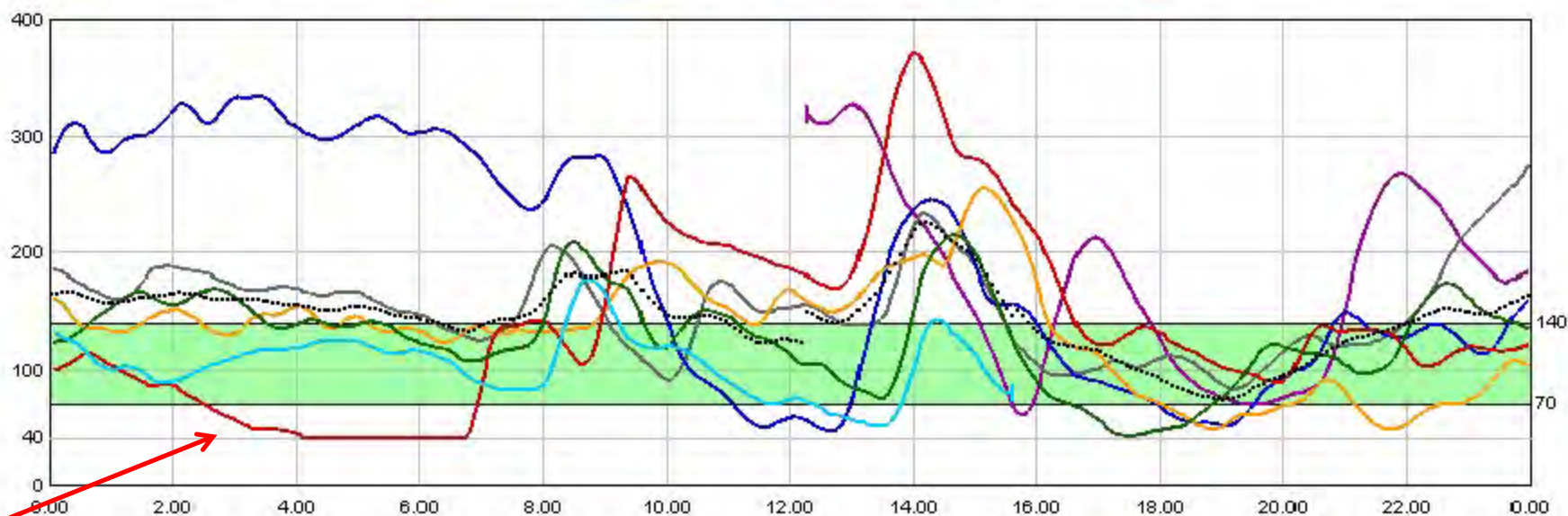
- Cefalea mattutina
- Incubi
- Sudorazione notturna
- Debolezza e difficoltà a svegliarsi
- Depressione
- Convulsioni notturne

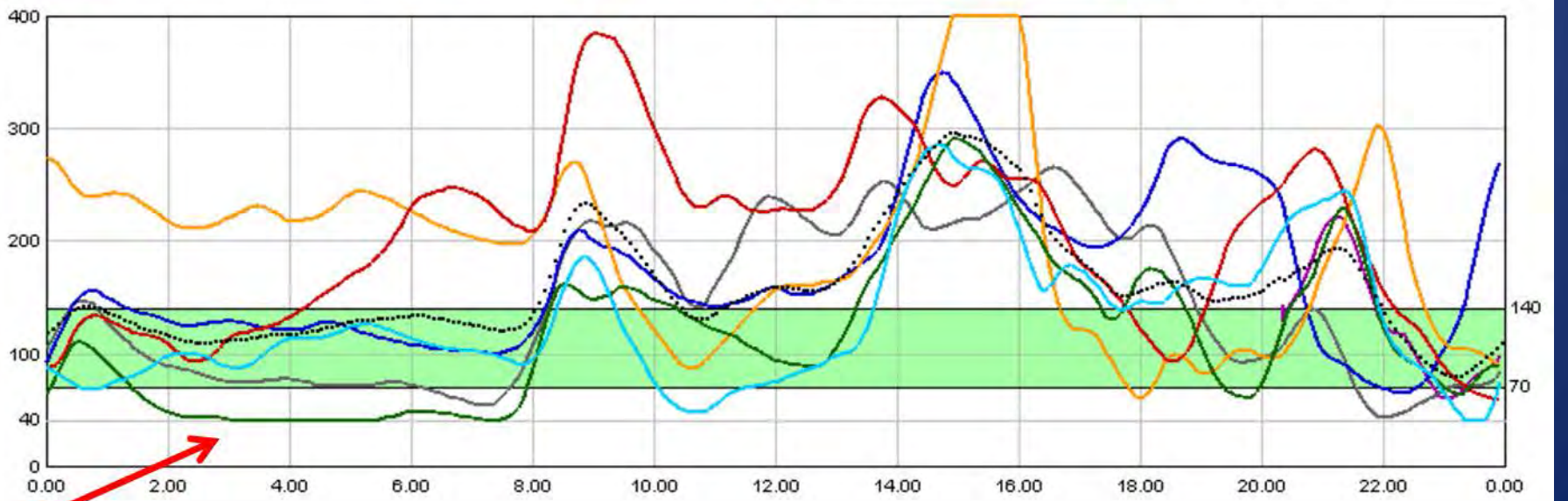
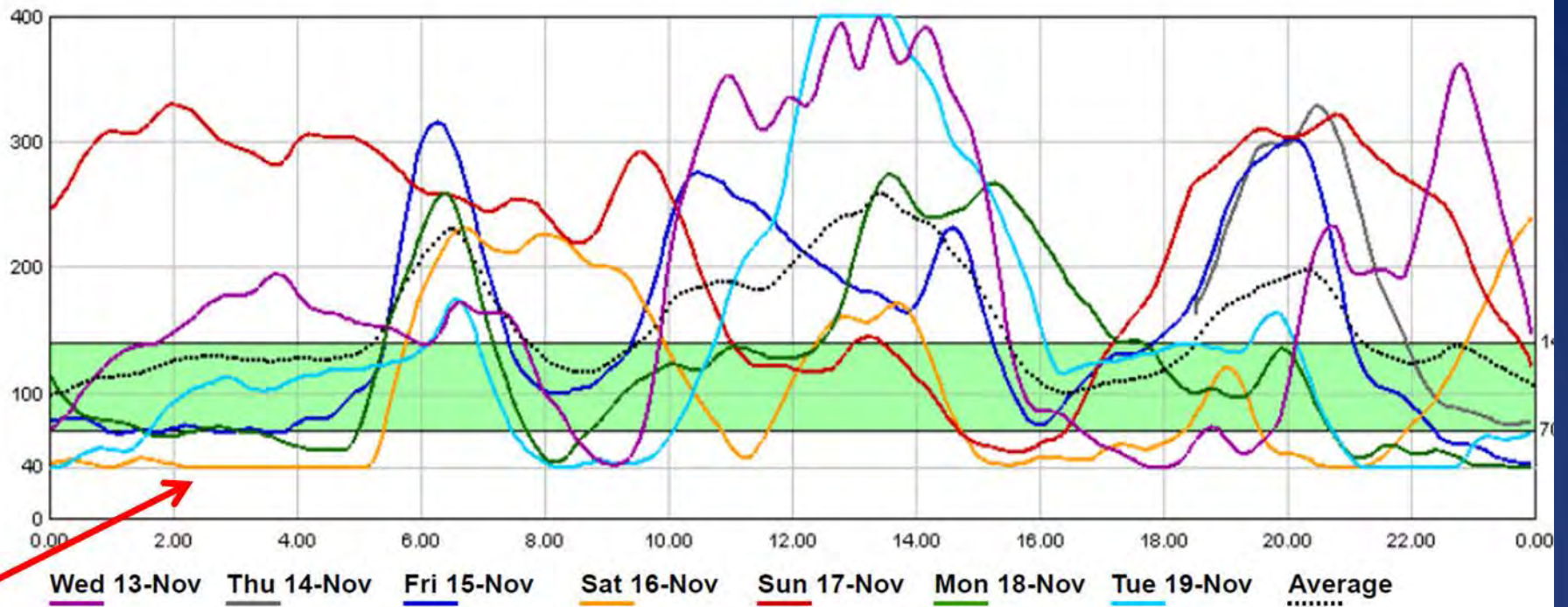


CGM: un caso di elevata variabilità glicemica

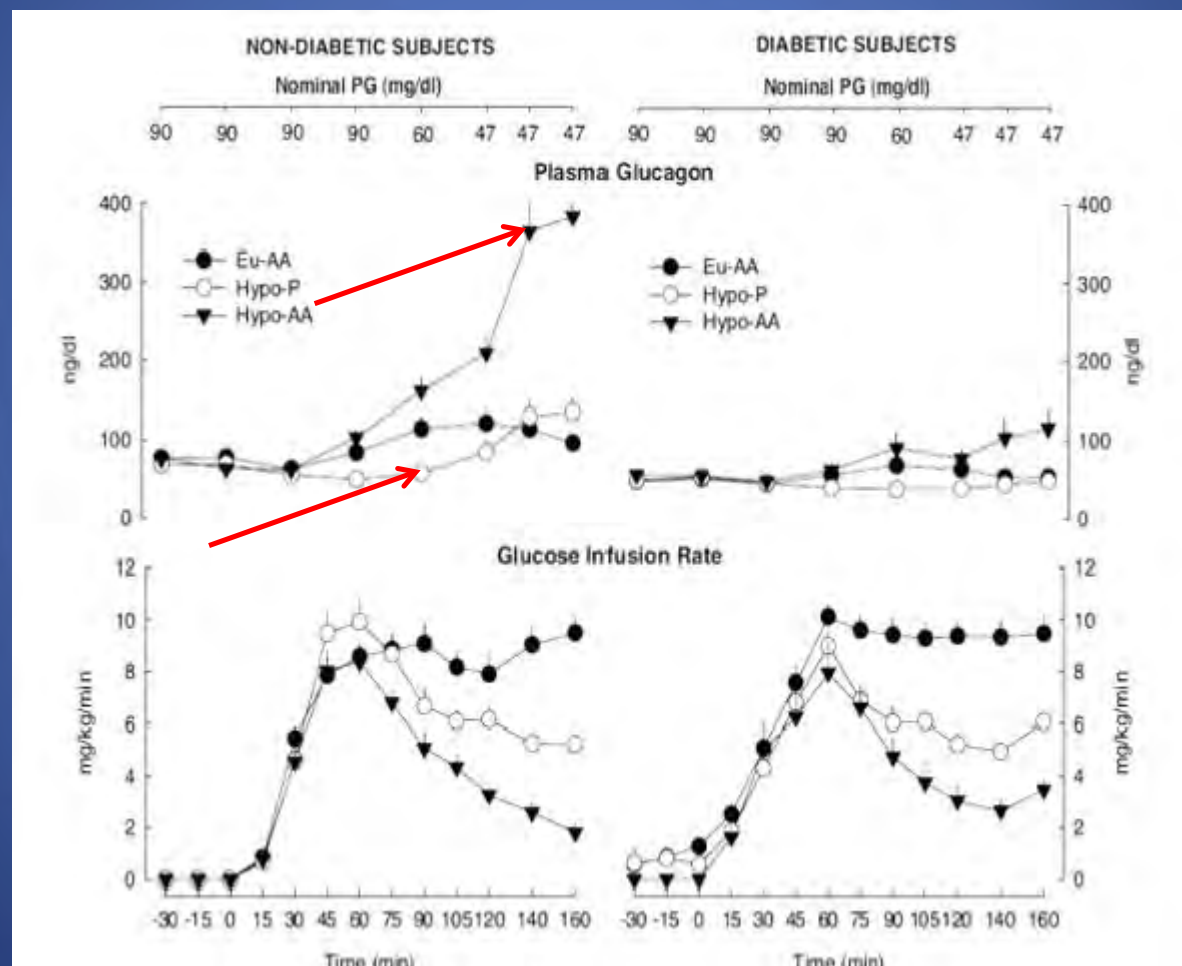
Sensor Data (mg/dL)

Wed 6-May Thu 7-May Fri 8-May Sat 9-May Sun 10-May Mon 11-May Tue 12-May Average





Effetti degli aminoacidi orali sulla risposta controregolatoria e sulle funzioni cognitive durante ipoglicemia indotta da insulina in soggetti non diabetici e diabetici tipo1



Il ruolo degli aminoacidi nella difesa all'Ipoglicemia nel Diabete Mellito tipo 1

OBIETTIVO DELLO STUDIO

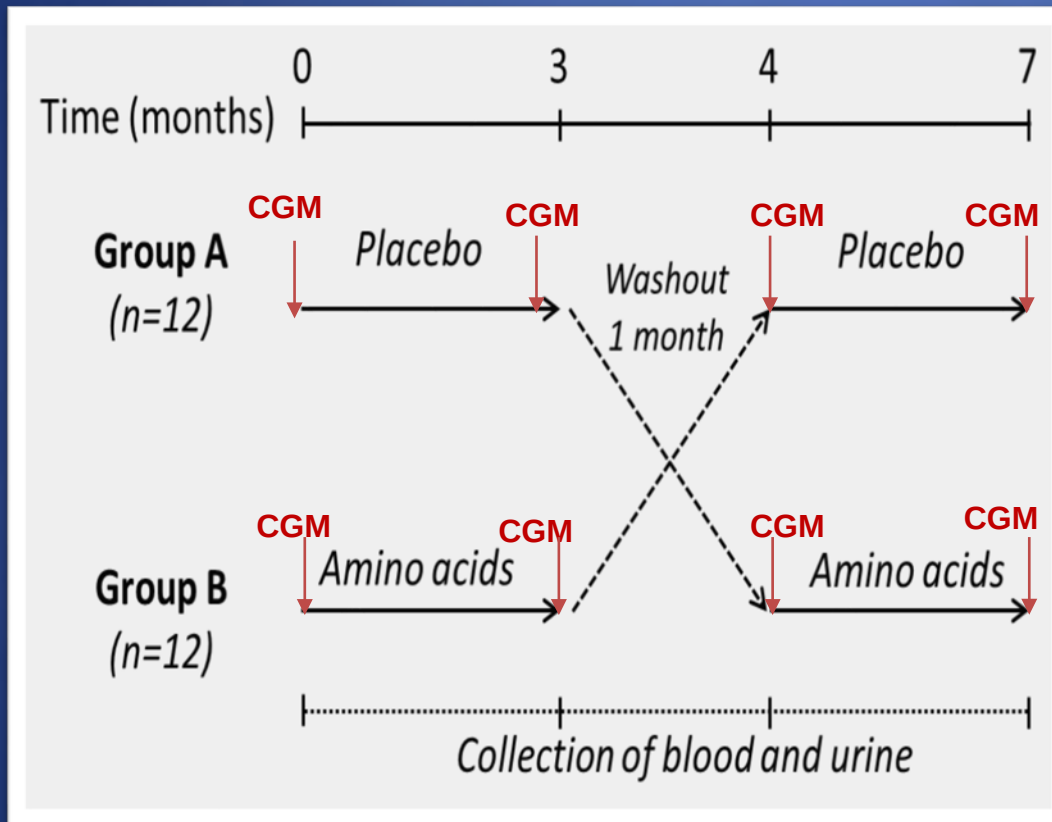
testare l'ipotesi che la supplementazione giornaliera della dieta con una miscela di aminoacidi sia in grado di prevenire l'ipoglicemia asintomatica nei pazienti con diabete di tipo 1 affetti da ipoglicemie ricorrenti

Caratteristiche dei pazienti studiati

Patients	
N.	10
Age (yrs)	34.5 ± 7.2
BMI (kg/m ²)	23.4 ± 1.7
Diabetes Duration (yrs)	14.3 ± 8.2
HbA _{1c} %	7.5 ± 0.6

Mean±SD

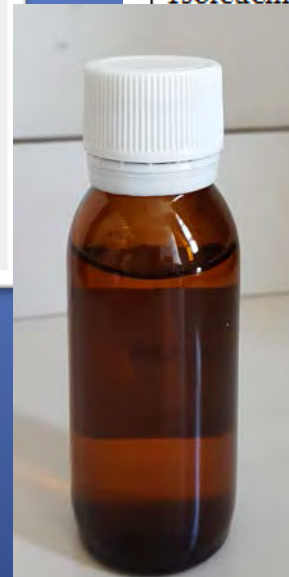
DISEGNO DELLO STUDIO E METODI



Amino acids mixture – 50 ml

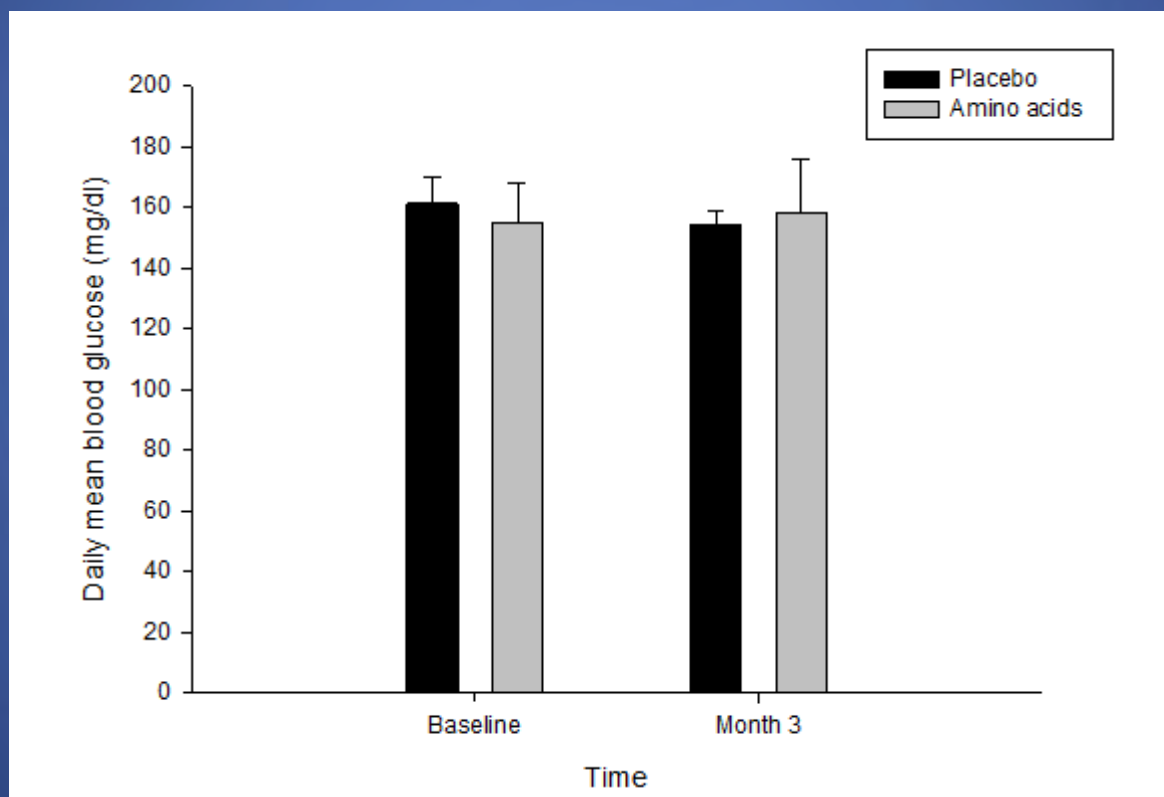
Glycine	4636 mg
Prolyne	2992 mg
Glutamic acid	2498 m
Alanine	1958 mg
Arginine	1822 mg
Aspartic acid	1350 mg
Leucine	742 mg
Serine	698 mg
Valine	540 mg
Phenylalanine	472 mg
Threonine	406 mg
Isoleucine	360 mg
	226 mg
	136 mg
	136 mg
	70 mg
	68mg
	50 mg

: gr 22,6; Kcal 98,6



RISULTATI

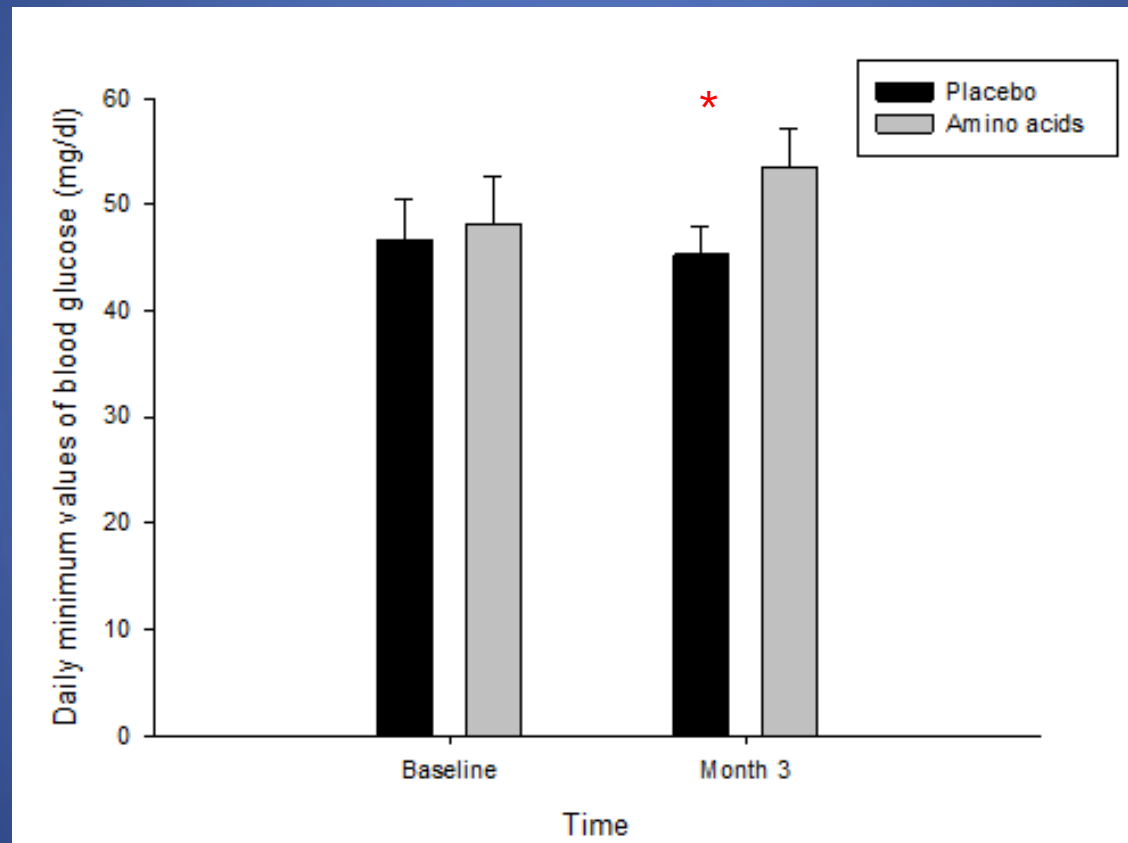
Glicemia media giornaliera



$p = 0.175$, amino acids vs placebo
Data from SBGM

RISULTATI

Valore glicemico minimo giornaliero

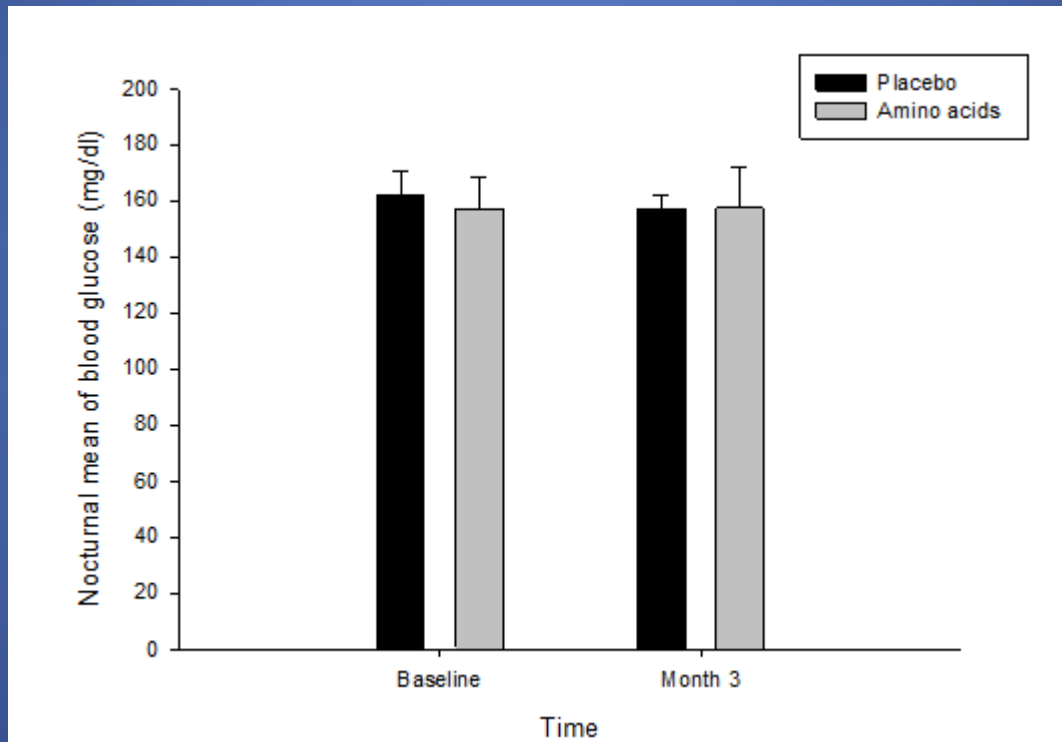


$p=0.038$, amino acids vs placebo

Data from SBGM

RISULTATI

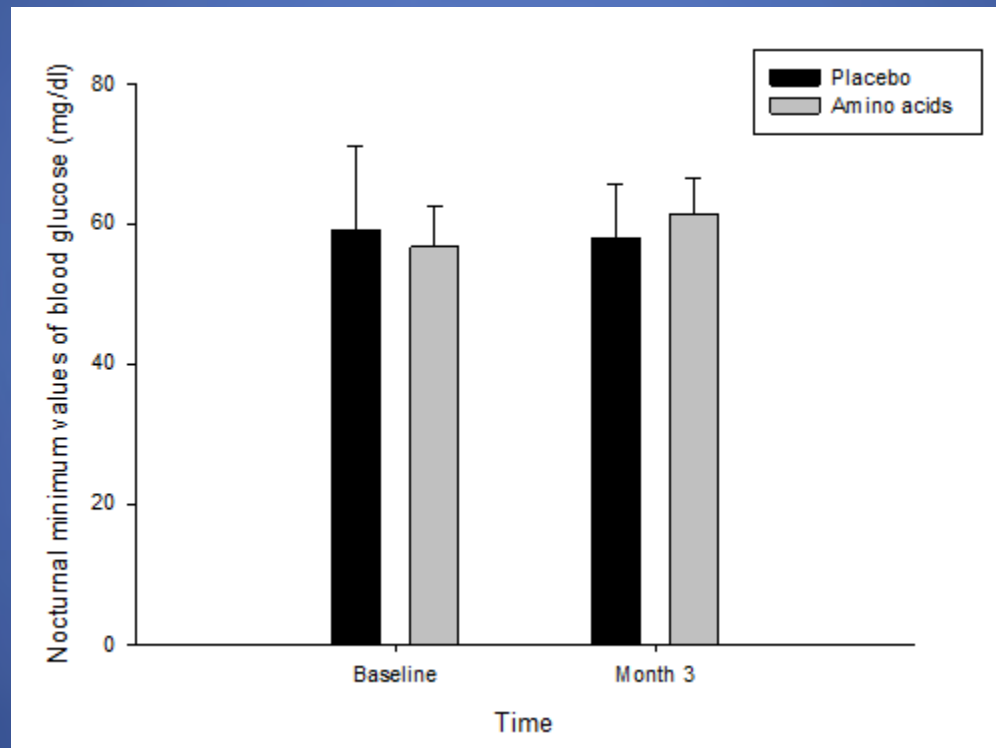
Glicemia media notturna



$p=0.132$, amino acids vs placebo
Data from SBGM

RISULTATI

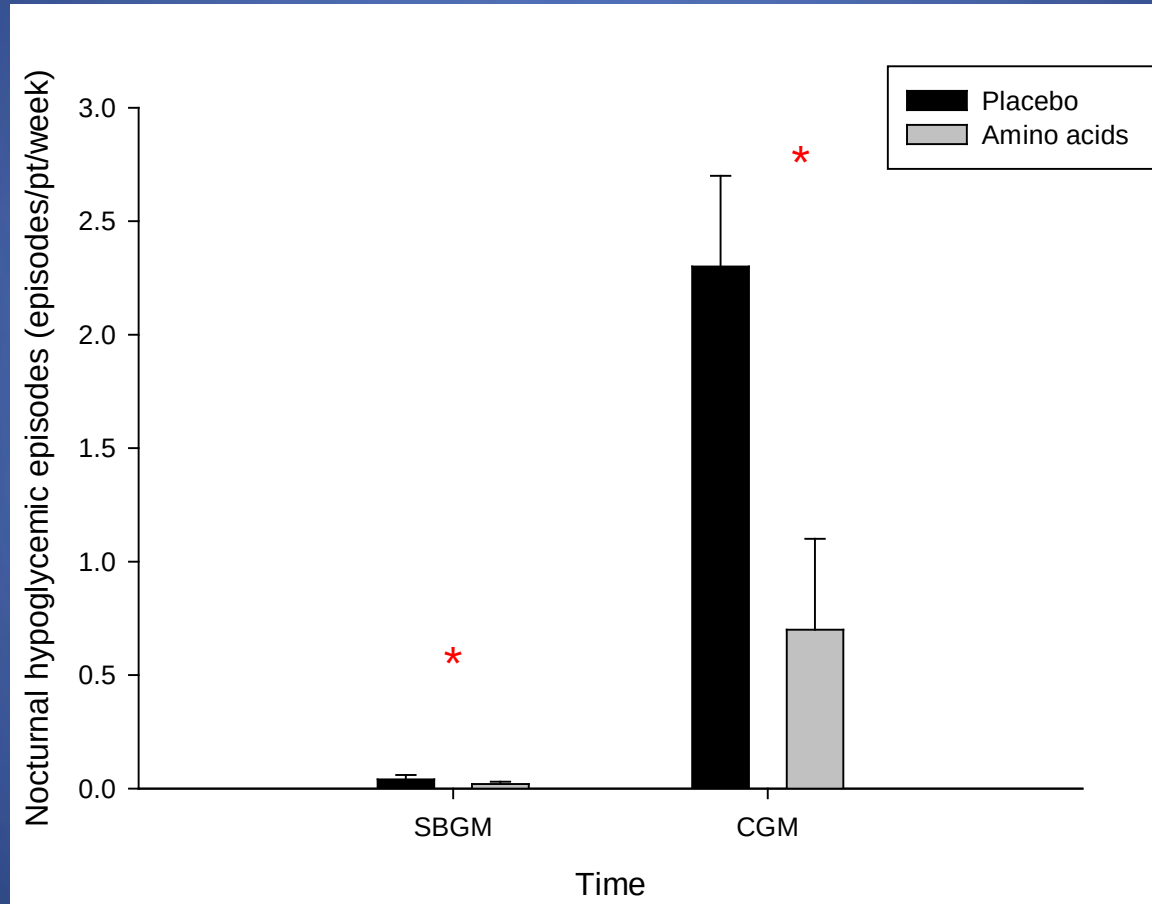
Valore glicemico minimo notturno



$p=0.083$, amino acids vs placebo
Data from SBGM

RISULTATI

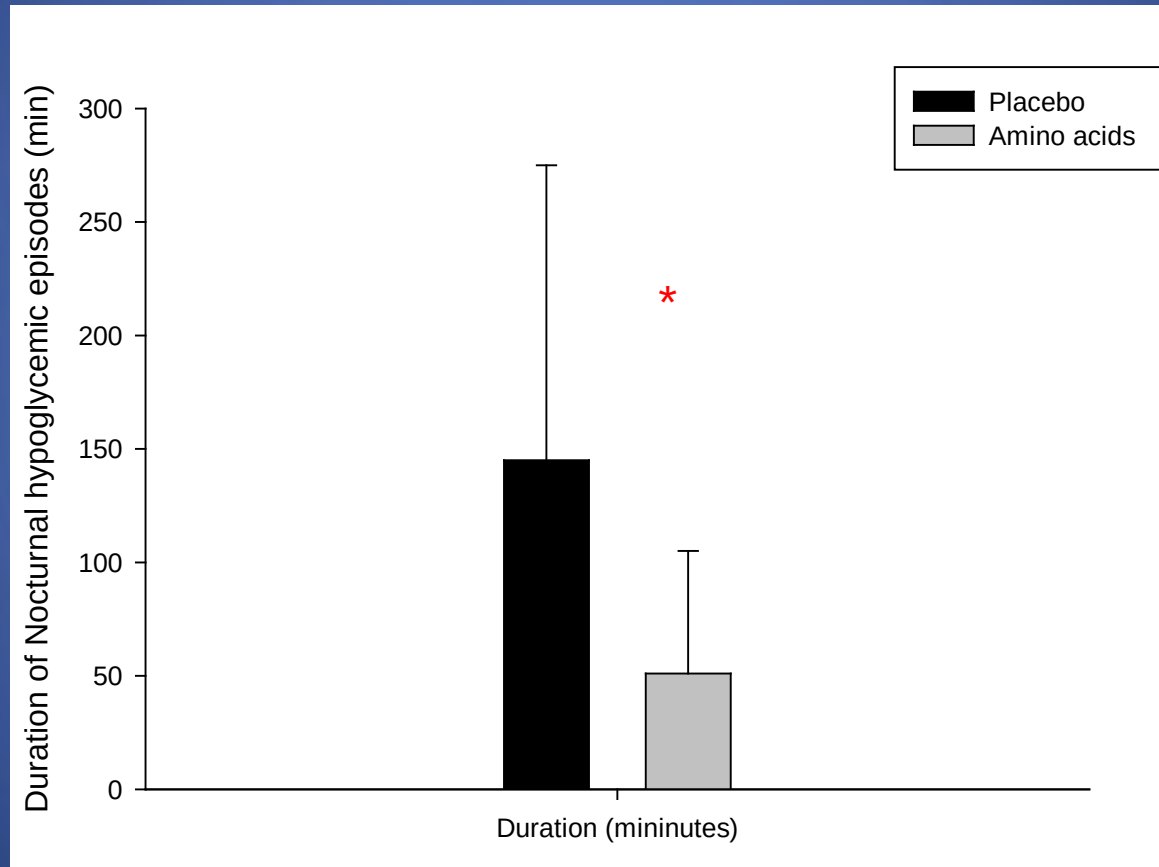
Episodi di ipoglicemia notturna



$p=0.031$, amino acids vs placebo

RISULTATI

Durata degli episodi di ipoglicemia notturna



$p=0.041$, amino acids vs placebo

Parametri di sicurezza nel gruppo aminoacidi e nel gruppo placebo

	AA	Placebo	<u>Reference range</u>
Creatinine (mg/dl)	0.72±0.16	0.68±0.10	0.5-1.4
Microalbuminuria (mg/24h)	1.3±0.2	1.2±0.2	0-3
AST (U/L)	32.4±3.0	30±1.6	0-45
ALT (U/L)	31.6±3.1	27.7±1.4	0-45
γ-GT (U/L)	16.4±1.4	16.3±1.6	7-49
A1c (%)	7,47±0,3	7,5±0,3	4.8-5.9

Mean ± SD

CONCLUSIONI

- I pazienti con diabete di tipo 1 studiati, hanno mostrato una ridotta numerosità di episodi ipoglicemici notturni, dopo assunzione di aminoacidi. Tuttavia, la glicemia media giornaliera risultava più elevata rispetto a placebo, senza variazioni significative della A1c.
- La somministrazione di aminoacidi per un periodo di tempo come quello del nostro studio (tre mesi) è sicura e potrebbe risultare utile nel prevenire l'ipoglicemia, in particolare la notte.

IPOTESI FUTURE DI LAVORO

- Stabilire la durata degli effetti di potenziamento della risposta del glucagone indotta dagli aminoacidi durante ipoglicemia, rispettivamente a 150 e 300 minuti, dall'assunzione di aminoacidi.
- Valutare le funzioni cognitive in euglicemia ed al plateau dell'ipoglicemia, sotto l'effetto degli aminoacidi vs placebo.
- Intervento clinico basato sulla supplementazione di aminoacidi (come snack), al bedtime per esercitare un effetto prolungato durante la notte, così da sostenere le risposte del glucagone all'ipoglicemia notturna e migliorare la controregolazione durante la notte.

*Grazie per la cortese
attenzione !!!*

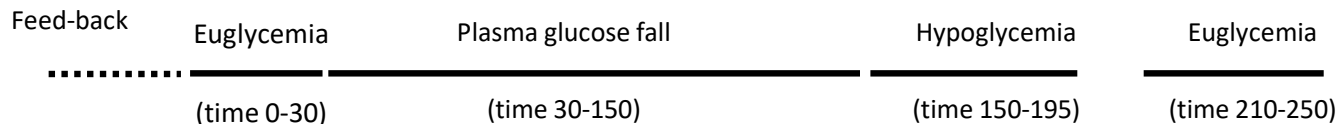
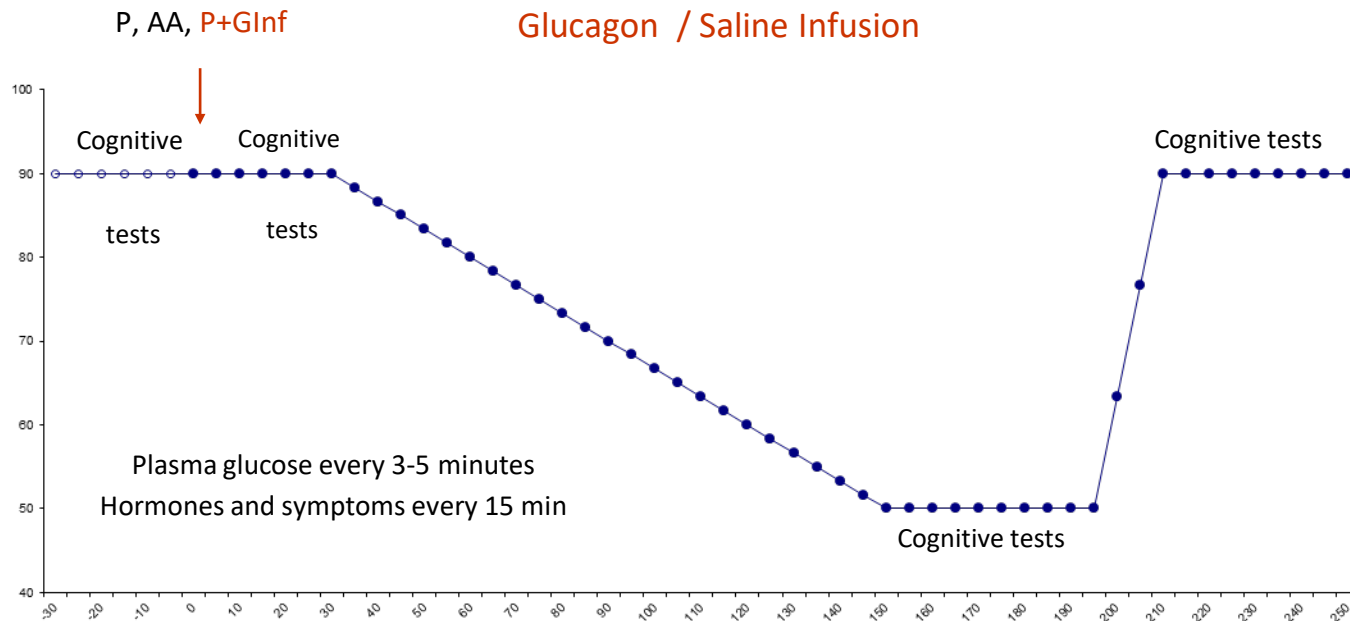
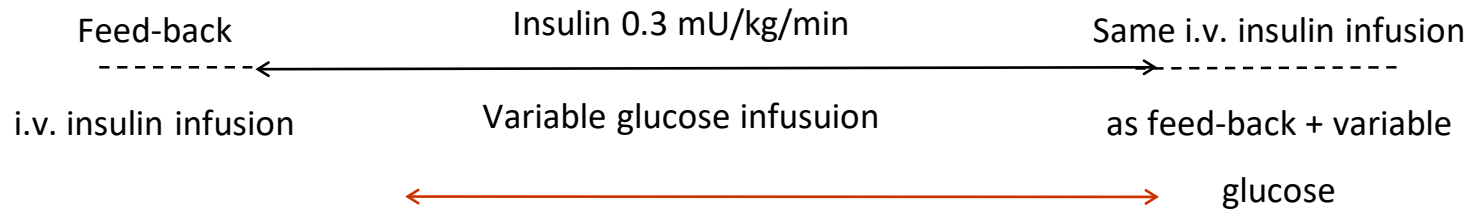
BACK-UP

Main AIM – T1 DM

Stabilire il contributo relativo degli AA, come substrato, e quello della risposta di glucagone indotta dagli aminoacidi in difesa dell'ipoglicemia

Study Design

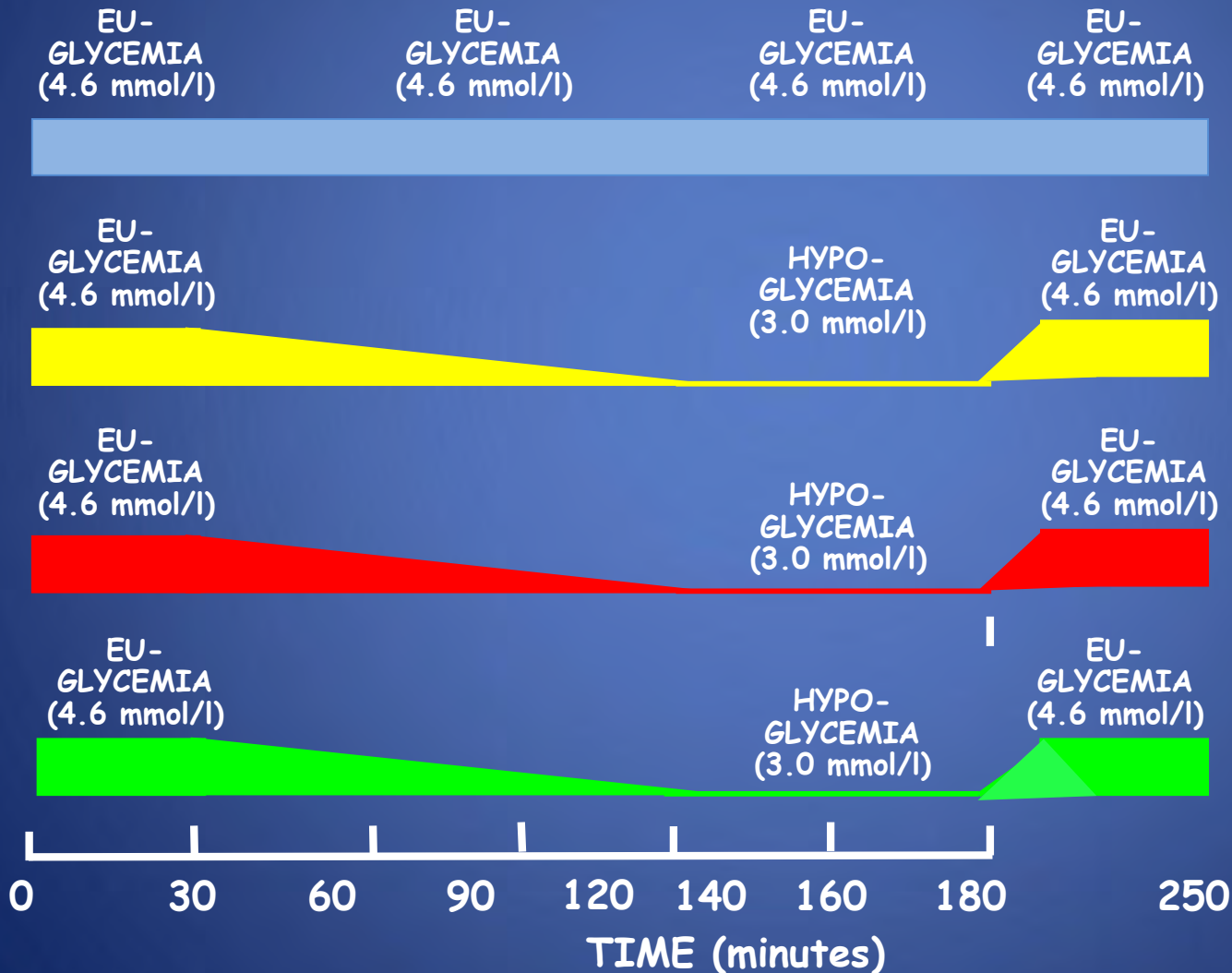
(total duration: 250 min+feedback)



METHODS - T1 DM

Insulin $0.5 \text{ mU} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$

+ variable glucose infusion rate



EU+AA

HYPO+P

HYPO+AA

HYPO+
Glucagon

Le cause dell'ipoglicemia

1. SOVRAINSULINIZZAZIONE TERAPEUTICA

Persona con
diabete



~ 10-12 $\mu\text{U}/\text{ml}$
Vena Porta



Insulina esogena



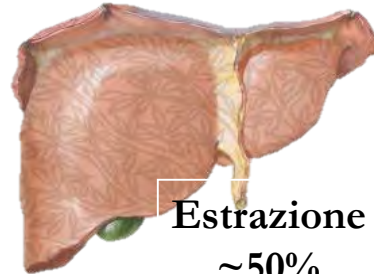
(sottocute)
Circolo sistemico

~ 15-25 $\mu\text{U}/\text{ml}$

Soggetto sano



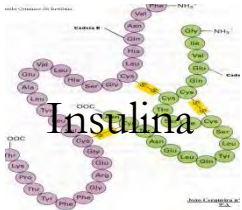
~ 10-12 $\mu\text{U}/\text{ml}$
Vena Porta



Estrazione
~50%

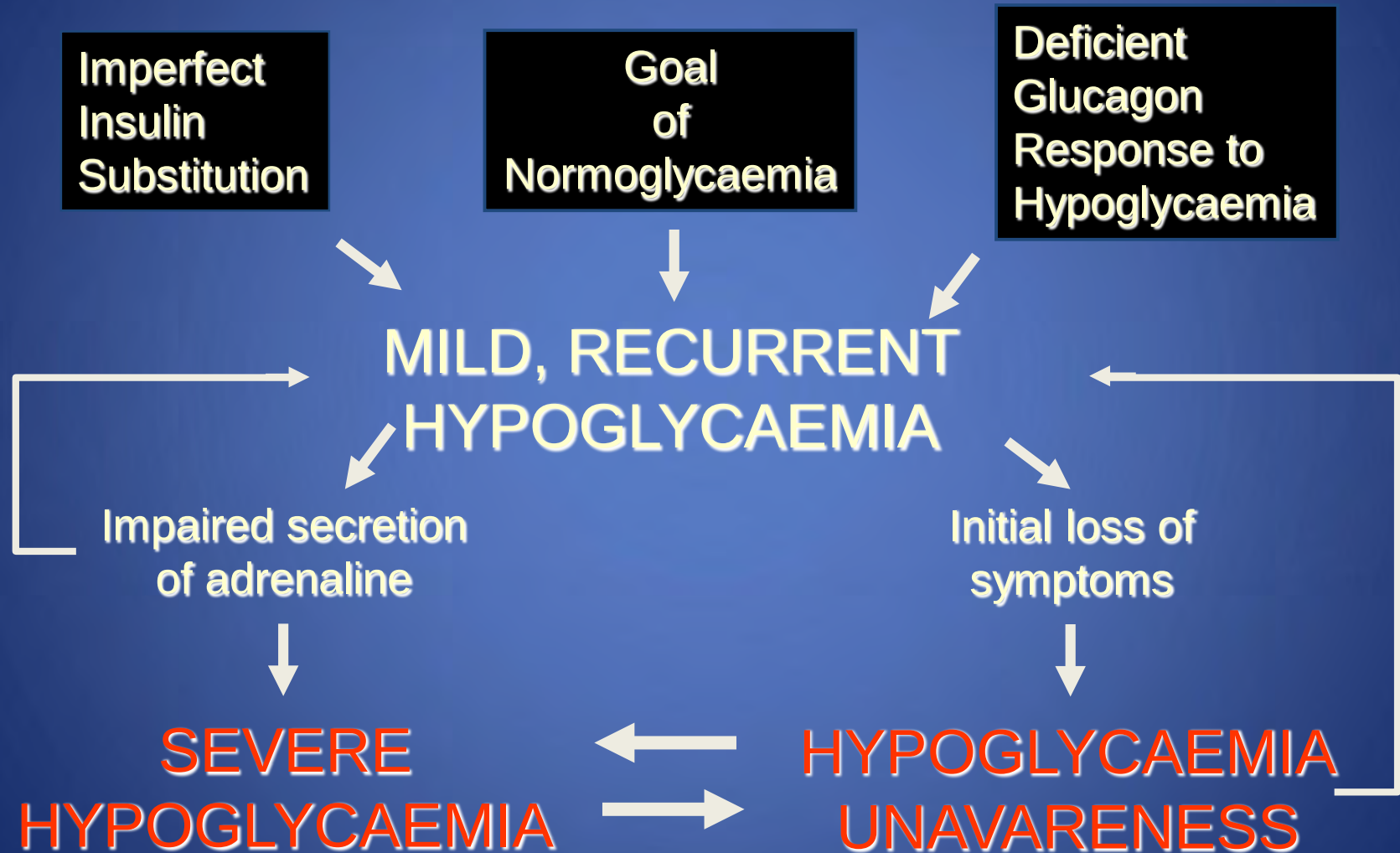
~ 5-6 $\mu\text{U}/\text{ml}$
Vena Epatica

Circolo sistemico



INTENSIVE INSULIN THERAPY DIABETES

Type 1 and Type 2



Reversing Hypoglycemic Unawareness

Individuals with hypoglycemia unawareness or one or more episodes of severe hypoglycemia should be advised to raise their glycemic targets to strictly avoid further hypoglycemia for at least several weeks in order to partially reverse hypoglycemia unawareness and reduce risk of future episodes. (B)