

## Registro delle ipoglicemie severe in pronto soccorso: studio osservazionale sugli accessi del 2012 dei pazienti diabetici



A. Aglialoro<sup>1</sup>, P. Colangelo<sup>2</sup>, P. Landa<sup>3</sup>, M. Patrone<sup>1</sup>, A. Rollero<sup>4</sup>, R. Guido<sup>1</sup>, L. Beringheli<sup>4</sup>, A. Corsi<sup>1</sup>  
a.aglialoro@yahoo.it alberto.aglialoro@asl3.liguria.it

<sup>1</sup> SC Diabetologia Endocrinologia e Malattie Metaboliche P.O. "Villa Scassi" ASL 3 Genovese; <sup>2</sup> Servizio Informativo Automatizzato "Villa Scassi" ASL 3 Genovese; <sup>3</sup> Dipartimento di Economia DIEC - Università degli Studi di Genova; <sup>4</sup> Pronto Soccorso DEA "Villa Scassi" ASL 3 Genovese

**Parole chiave:** Ipoglicemia severa, Inadeguatezza della terapia ipoglicemizzante, Ospedalizzazione, Comorbidità, Effetti sociali ed economici

**Key words:** Severe Hypoglycaemia, Inadequacy of hypoglycaemic medications, Hospitalization, Comorbidity, Social and economic Effects

Il Giornale di AMD, 2013;16:433-438

### Riassunto

**Premessa.** L'ipoglicemia rappresenta una complicanza diffusa nel Diabete Mellito (DM). In entrambe le forme di DM il rischio ipoglicemico dipende da vari fattori. Tra di essi gioca un ruolo fondamentale l'inadeguatezza della terapia ipoglicemizzante, sia con ipoglicemizzanti orali (OADs), sia con insulina. L'ipoglicemia grave ha un importante impatto clinico-assistenziale ma anche sociale ed economico, con prognosi talvolta severa, in particolare nei soggetti con DMT2, poiché generalmente di età più avanzata e affetti da comorbidità.

**Scopo.** L'obiettivo primario di questo studio è registrare il numero di accessi per Ipoglicemia Severa presso il Pronto Soccorso (PS) dell'Ospedale "Villa Scassi" di Genova nell'anno 2012 e analizzare la casistica stratificata per età, sesso, tipo di diabete, terapia ipoglicemizzante ed eventuale necessità di ricovero ospedaliero.

**Materiali e metodi.** Si tratta di uno studio spontaneo retrospettivo monocentrico per valutare il numero di accessi in PS con diagnosi di ipoglicemia e il numero di eventi ipoglicemici gravi. Sono stati inseriti nell'analisi i soggetti afferenti in PS e registrati con il codice ICD-9 250.8 (Ipoglicemia diabetica, shock ipoglicemico in paziente diabetico con altre complicazioni specificate) e con altri codici spesso erroneamente utilizzati: 251.0 (Coma ipoglicemico in paziente non diabetico), 251.1 (Ipoglicemia, senza coma, da inappropriata secrezione endogena di insulina in soggetto non diabetico), 962.3 (Coma ipoglicemico dovuto ad avvelenamento da insulina e/o antidiabetici orali), 250.3 (Coma ipoglicemico come diagnosi secondaria), V58.67 (codice aggiuntivo per l'utilizzo di insulina a lungo termine).

**Risultati.** Nell'anno 2012 sono stati registrati 124 casi di ipoglicemia severa su un totale di 42.175 accessi in PS, di cui 694 per Diabete. Il 70,2% dei soggetti che accedono in PS per ipoglicemia severa viene ospedalizzato e la maggior parte di essi

(43,6%) viene ricoverata in reparti subintensivi (pazienti clinicamente instabili subcritici). Queste percentuali aumentano ulteriormente nei soggetti con DMT2 (rispettivamente 78,2% di ospedalizzazione e 48,5% di ricovero in reparti subintensivi). Oltre 2/3 delle ipoglicemie severe (68,6%) è causato dalle sulfoniluree, che nei pazienti affetti da DMT2 costituisce l'84,1%. L'ipoglicemia severa colpisce soprattutto soggetti anziani (età media 66,7 anni) con DMT2 (81,5%). Uno studio delle comorbidità di questi soggetti mostra la presenza di importanti fattori di rischio CV (Ipertensione, dislipidemia) e in 1/3 dei casi la presenza di un evento CV maggiore (CAD/AOCP AAI 28,7%, IMA/ICTUS 29,7%) con conseguente aumento significativo durante l'evento ipoglicemico del rischio di mortalità.

**Conclusioni.** Le ipoglicemie severe richiedono la necessità di accesso al PS, sono più frequentemente correlate alla terapia con sulfoniluree, colpiscono più spesso soggetti con DMT2 anziani e che spesso presentano comorbidità. Tutto ciò comporta un'elevata percentuale di ospedalizzazione con inevitabile incremento dei costi sanitari.

### Summary

**Introduction.** Hypoglycaemia is a common complication when treating diabetes mellitus (DM). In both T1DM and T2DM hypoglycaemic risk depends on several factors of which inadequacy of hypoglycaemic medications (hypoglycaemic oral drugs and insulin therapy) are major events. Serious hypoglycaemia plays a major clinic-helpful role in DM, often with poor prognosis, especially in elderly T2DM patients with comorbidity.

**Aim.** Aim of the study is to sign up the admission number to the Emergency Department (ER) in 2012 – Villa Scassi Hospital – of diabetic patients with serious hypoglycaemia and to obtain statistical survey about age, gender, diabetes type, hypoglycaemic therapy and hospitalization.

**Materials and methods.** *It is a spontaneous, retrospective, single center study to assess the number and the clinical variables of patients with serious hypoglycaemia admitted in ER. Statistical survey includes patients admitted in ER and recorded such 250.8 ICD-9 code (hypoglycaemia in diabetic patient, hypoglycaemic shock with other well-specified complications) or other wrongly codes often used: 251.0 (hypoglycaemic coma in non diabetic patient); 251.1 (Hypoglycaemia due to inappropriate endogenous insulin secretion in non diabetic patient); 962.3 (hypoglycaemic coma due to insulin or oral hypoglycaemic drugs poisoning); 250.3 (hypoglycaemic coma as secondary diagnostic disease); V58.67 (added code used to define long time insulin therapy).*

**Results.** *In 2012 were signed up 124 serious hypoglycaemia episodes between 42.175 patients admitted in the ER, whose 694 were diabetic patients. 70,2 % of patients admitted in ER with serious hypoglycaemia were hospitalized (43,6% critically ill patients in Intensive Care Unit -ICU-). Between T2DM patients there are higher percentage (78,2% patients hospitalized whose 48,5% in ICU). More than 2/3 of serious hypoglycaemia (68,6%) is due to oral agent sulphonylurea (84,1% in T2DM patients). Serious hypoglycaemia affects especially elderly T2DM patients (81,5% - average: 66,7 years). Additionally, these patients present several CV risk factors such as hypertension and hypercholesterolemia and 1/3 of them have a major CV event (CAD/AOCP 28,7%, MI/STROKE 29,7%): when these conditions are associated to hypoglycaemic event, patients significantly increase the mortality risk.*

**Conclusions.** *Serious hypoglycaemia in T2DM patients need to admit to ER and most frequently are due to sulphonylureas; often are involved T2DM elderly patients with comorbidity, reason why it requires higher percentage of hospitalization increasing finally health cost.*

## Introduzione

L'ipoglicemia costituisce un importante problema nel management della malattia diabetica nonostante i recenti progressi nella terapia del diabete<sup>(1)</sup>.

L'ipoglicemia grave ha un importante impatto clinico-assistenziale, con prognosi talvolta severa, in particolare nei soggetti con DMT2, poiché generalmente di età più avanzata e affetti da comorbidità. Inoltre, l'ipoglicemia severa è causa frequente di ospedalizzazione con inevitabili effetti negativi sociali ed economici<sup>(1,2)</sup>.

Un recente studio condotto negli Stati Uniti sulle ospedalizzazioni causate da eventi avversi da farmaci nella popolazione americana ultra-sessantacinquenne ha dimostrato come insulina e ipoglicemizanti orali sono tra le prime 4 classi di farmaci, complessivamente responsabili di 2/3 di tutte le ospedalizzazioni<sup>(2)</sup>.

Già nel 1995 il DCCT e immediatamente dopo l'UKPDS avevano dimostrato che una terapia intensiva incrementava significativamente il rischio di ipoglicemie rispetto alla terapia convenzionale e le ipoglicemie richiedevano assistenza, comportavano il rischio di

coma, erano frequentemente notturne ed avvenivano durante il sonno (> 50%) e in 1/3 dei casi erano asintomatiche, quando il paziente era sveglio<sup>(3,4)</sup>.

Le ipoglicemie rappresentano quindi una frequente complicanza acuta del diabete correlata al trattamento farmacologico; nei primi anni di terapia l'incidenza è più alta nel DMT1 ed in un anno fino a 1/3 dei soggetti con DMT1 di lunga durata e 1/5 di quelli con DMT2 in terapia insulinica presentano almeno un episodio di ipoglicemia severa<sup>(5,6)</sup>.

Che il rischio di ipoglicemie sia aumentato in presenza di approcci intensivi di controllo metabolico è stato ulteriormente ribadito dai trials più recenti<sup>(7-10)</sup>.

La letteratura degli ultimi anni mostra l'ipoglicemia come un fattore che può potenzialmente contribuire ad aumentare la mortalità CV e generale specie nel paziente anziano e con comorbidità<sup>(11-17)</sup>. Il problema delle ipoglicemie è quindi particolarmente importante nelle fasce di età più avanzata. I dati degli Annali AMD 2010 ci dicono che due terzi dei pazienti con DMT2 ha 65 anni o più<sup>(18)</sup>. La popolazione italiana degli ultrasessantacinquenni è cresciuta di 2 milioni negli ultimi 8 anni, raggiungendo i 12 milioni nel 2010 (20% della popolazione totale), e si prevede che possa raggiungere i 20 milioni nel 2050<sup>(19)</sup>. Questo significa che il numero di anziani con diabete e pluripatologie crescerà sempre più, con enormi ricadute assistenziali.

Dai dati degli Annali AMD 2010 emerge inoltre come un paziente su cinque fra i 65 e i 74 anni e più di uno su tre sopra i 75 anni presentano un GFR <60 ml/min. Fra i pazienti con valori di filtrato glomerulare fra 31 e 60 ml/min, uno su quattro al di sotto dei 65 anni e quasi uno su tre al di sopra dei 75 anni è in trattamento con sulfaniluree. Va, quindi, posto l'accento sul rapporto di causalità tra terapia ipoglicemizante e il rischio di ipoglicemia. Inoltre i pazienti anziani presentano spesso comorbidità, che possono aumentare ulteriormente il rischio di mortalità CV e generale, e inevitabilmente assumono una politerapia: nei pazienti sopra i 65 anni oltre il 40% è trattato con 5 o più farmaci e la situazione rimane analoga anche sopra i 75 anni<sup>(18)</sup>.

Altrettanta attenzione va riservata al management dei pazienti critici ospedalizzati: si raccomandano obiettivi glicemici meno stringenti del passato per ridurre il rischio di ipoglicemie<sup>(20-24)</sup>.

Infine, 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. Alcuni recenti studi europei hanno quantificato i costi di un'ospedalizzazione per ipoglicemia severa che oscillano tra 1.300 euro e 3.500 euro per episodio<sup>(25-27)</sup>. Ai costi diretti vanno aggiunti i costi indiretti legati alla perdita della produttività (es.: necessità di lasciare il posto di lavoro il giorno dell'episodio, necessità di rimanere a casa il giorno dopo l'episodio), all'aumento di consumo di risorse (es.: aumento del consumo dell'autocontrollo -SMBG-) e i costi intangi-

bili legati alle modificazioni del benessere psico-sociale (maggiore paura di una futura ipoglicemia, maggiore preoccupazione legata alla malattia, la sintomatologia percepita si accompagna a una minor percezione di efficacia e utilità della cura e ad un peggioramento della qualità di vita percepita)<sup>(28-30)</sup>.

## Scopo del lavoro

Registrare il numero di accessi per Ipoglicemia Severa presso il Pronto Soccorso (PS) dell'Ospedale "Villa Scassi" di Genova nell'anno 2012 e analizzare la casistica stratificata per età, sesso, tipo di diabete, terapia ipoglicemizzante ed eventuale necessità di ricovero ospedaliero prolungato (> 1 giorno). Si assume che tutti i casi analizzati costituiscano casi di ipoglicemia severa poiché trattati in PS e quindi in modo non autonomo da parte del paziente (il paziente non era in grado di autogestirsi) (Figura 1).

## Materiali e metodi

Lo studio è di tipo spontaneo, retrospettivo, monocentrico, disegnato per valutare il numero di accessi in PS con diagnosi di ipoglicemia e il numero di eventi ipoglicemici gravi. Sono stati inseriti nell'analisi i soggetti afferenti in PS e registrati con il codice ICD-9 specifico per ipoglicemia sia altri codici, spesso erroneamente utilizzati:

- 250.8 (Ipoglicemia diabetica, shock ipoglicemico in paziente diabetico con altre complicazioni specificate)
- 251.0 (Coma ipoglicemico in paziente non diabetico),

- 251.1 (Ipoglicemia, senza coma, da inappropriata secrezione endogena di insulina in soggetto non diabetico)
- 962.3 (Coma ipoglicemico dovuto ad avvelenamento da insulina e/o antidiabetici orali), 250.3 (Coma ipoglicemico come diagnosi secondaria)
- V58.67 (codice aggiuntivo per l'utilizzo di insulina a lungo termine).

Per ciascun paziente registrato in PS con i codici suddetti sono stati raccolti in un database i seguenti dati: età, sesso, tipo di diabete, glicemia capillare al momento del primo riscontro di ipoglicemia (a domicilio da parte del familiare e/o guardia medica/118) (Glicemia 1), glicemia capillare all'arrivo in PS (Glicemia 2), glicemia plasmatica dopo 1 ora dal ricovero in PS (Glicemia 3), terapia infusionale con glucosata e/o trattamento con glucagone sc, terapia ipoglicemizzante praticata a domicilio: insulino-sensibilizzanti (metformina, pioglitazone), secretagoghi (sulfaniluree, repaglinide), promotori della secrezione insulinica (incretine), insulina (umana lenta, umana rapida, analoghi long acting, analoghi rapidi), presenza accertata di complicanze micro e macroangiopatiche, comorbidità.

I dati vengono presentati come media + DS o in %. Il protocollo è stato comunicato al Comitato Etico locale e tutti i pazienti avevano dato preventivamente consenso informato all'utilizzo dei dati a fini statistici.

## Risultati

Nell'anno 2012 sono stati registrati 124 casi di ipoglicemia severa su un totale di 42.175 accessi in PS e di questi, 694 per Diabete (Tabella 1, Figura 2). L'in-

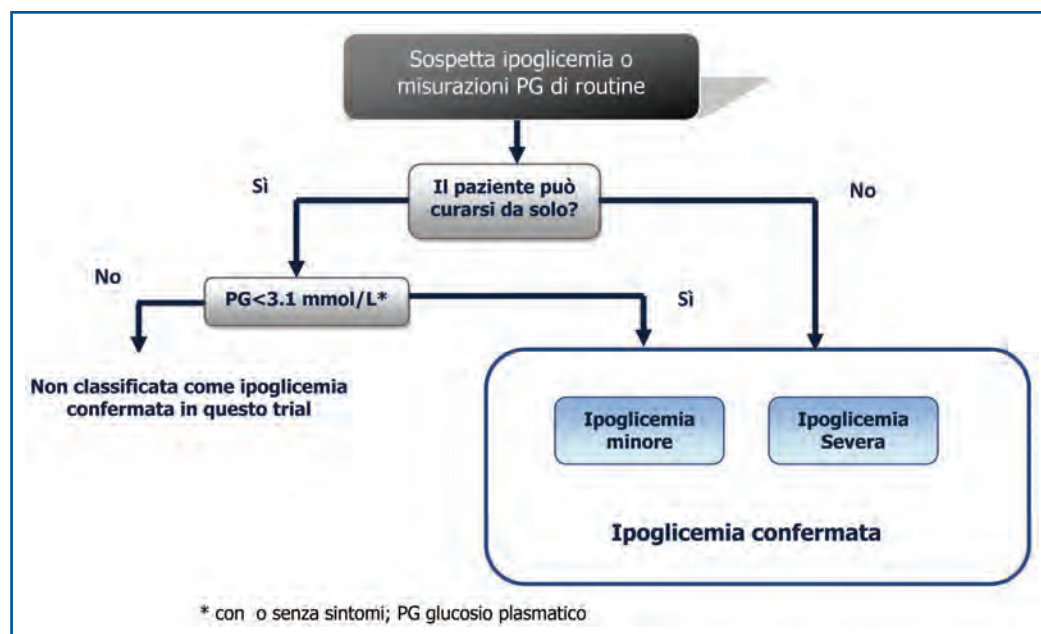


Figura 1. Definizione di Ipoglicemia Severa.

**Tabella 1.** Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti all'accesso in PS.

Accessi in PS	
Totale accessi (n.)	42.175
Totale pazienti (n.)	41.347
Pazienti diabetici (n.)	694
Eventi ipoglicemici (n.)	124
Diabetici con Ipoglicemia (n. soggetti)	109
Età media (anni, M±DS)	66.7 ± 18.9
Sesso (M/F, %)	52.4/47.6
DM T1/T2 (%)	18.5/81.5
Coma Si/No (%)	26.6/73.4
Glasgow Coma Scale (GCS) <sup>1</sup>	14.8 ± 0.8
SA O <sub>2</sub> %	97.6 ± 1.4
Glicemia 1 (mg/dl)	43.9 ± 8.8
Glicemia 2 (mg/dl)	94.7 ± 34.1
Glicemia 3 (mg/dl)	145.7 ± 54.6
SBP (mm di Hg)	140.5 ± 25.4
DBP (mm di Hg)	74.6 ± 14
FC (bmp)	79.5 ± 13.6

I dati clinici presenti in tabella sono descrittivi dei diabetici con episodi ipoglicemici.

SBP = pressione arteriosa sistolica; DBP = pressione arteriosa diastolica; FC = frequenza cardiaca.

<sup>1</sup> La GCS è una scala di rappresentazione neurologica utilizzata per monitorizzare dell'evoluzione clinica dello stato del paziente in coma. Essa si basa su tre tipi di risposta agli stimoli (oculare, verbale e motoria) e si esprime sinteticamente con un numero che è la somma delle valutazioni di ogni singola funzione. Il massimo punteggio è 15 (Head Injury Classification: Score 1-8=Severe, Score 9-12= Moderate, Score 13-15= Mild)<sup>31,32</sup>.

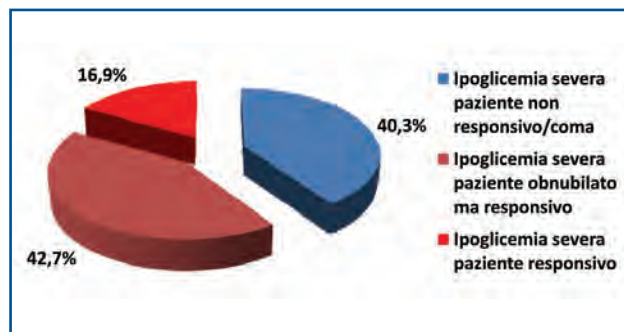


Figura 2. Ipoglicemie: grado di severità.

cidenza di ipoglicemia sul totale degli accessi in PS dei diabetici è stato di 19,1% e 5 soggetti hanno avuto 2 accessi nello stesso anno. Il 70,2% dei soggetti che accedono in PS per ipoglicemia severa viene ospedalizzato

to e la maggior parte di essi (43.6%) viene ricoverata in reparti sub-intensivi (pazienti clinicamente instabili, sub-critici) (Figura 3). Queste percentuali aumentano ulteriormente nei soggetti con DMT2 (rispettivamente 78.2% di ospedalizzazione e 48.5% di ricovero in reparti subintensivi) (Figura 4). Il 68,6% delle ipoglicemie è causato da sulfaniluree, che nei pazienti affetti da DMT2 costituisce l'84.1% (Figura 5). L'ipoglicemia severa colpisce soprattutto soggetti anziani (età media 66.7 + 18.9) con DMT2 (81.5%) con inevitabile incremento dei costi sanitari. La ricerca delle comorbidità di questi soggetti mostra la presenza di importanti fattori di rischio CV (Ipertensione, dislipidemia) e in 1/3 dei casi la presenza di un pregresso evento CV maggiore (CAD/AOCP AAI 28.7%, IMA/ICTUS 29.7%) con conseguente aumento significativo del rischio di mortalità durante l'evento ipoglicemico (Figura 6)<sup>(7,8,13,16)</sup>.

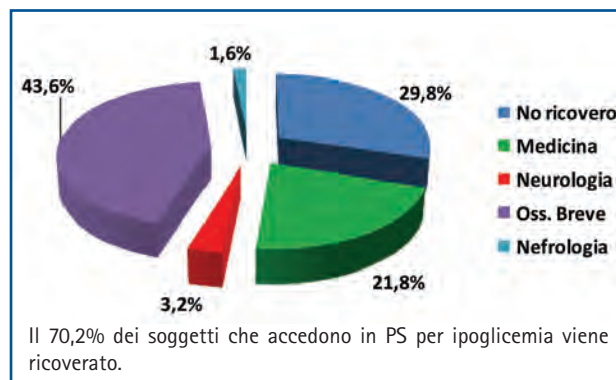


Figura 3. Modalità di ricovero successive all'accesso in PS.

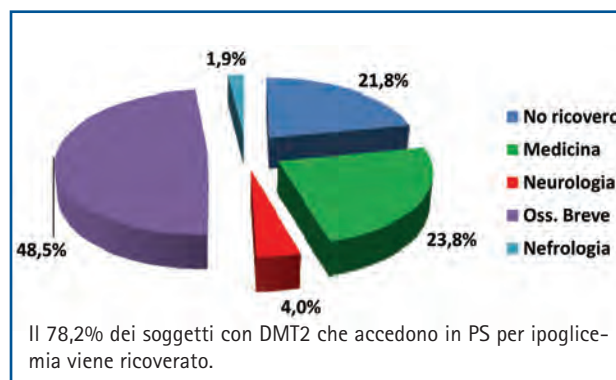


Figura 4. Modalità di ricovero successive all'accesso in PS nel DMT2.

## Conclusioni

Le ipoglicemie severe richiedono la necessità di accesso al PS, sono più frequentemente correlate alla terapia con sulfaniluree, colpiscono più spesso soggetti con DMT2 anziani e che spesso presentano comorbidità. Tutto ciò comporta un'elevata percentuale di ospeda-

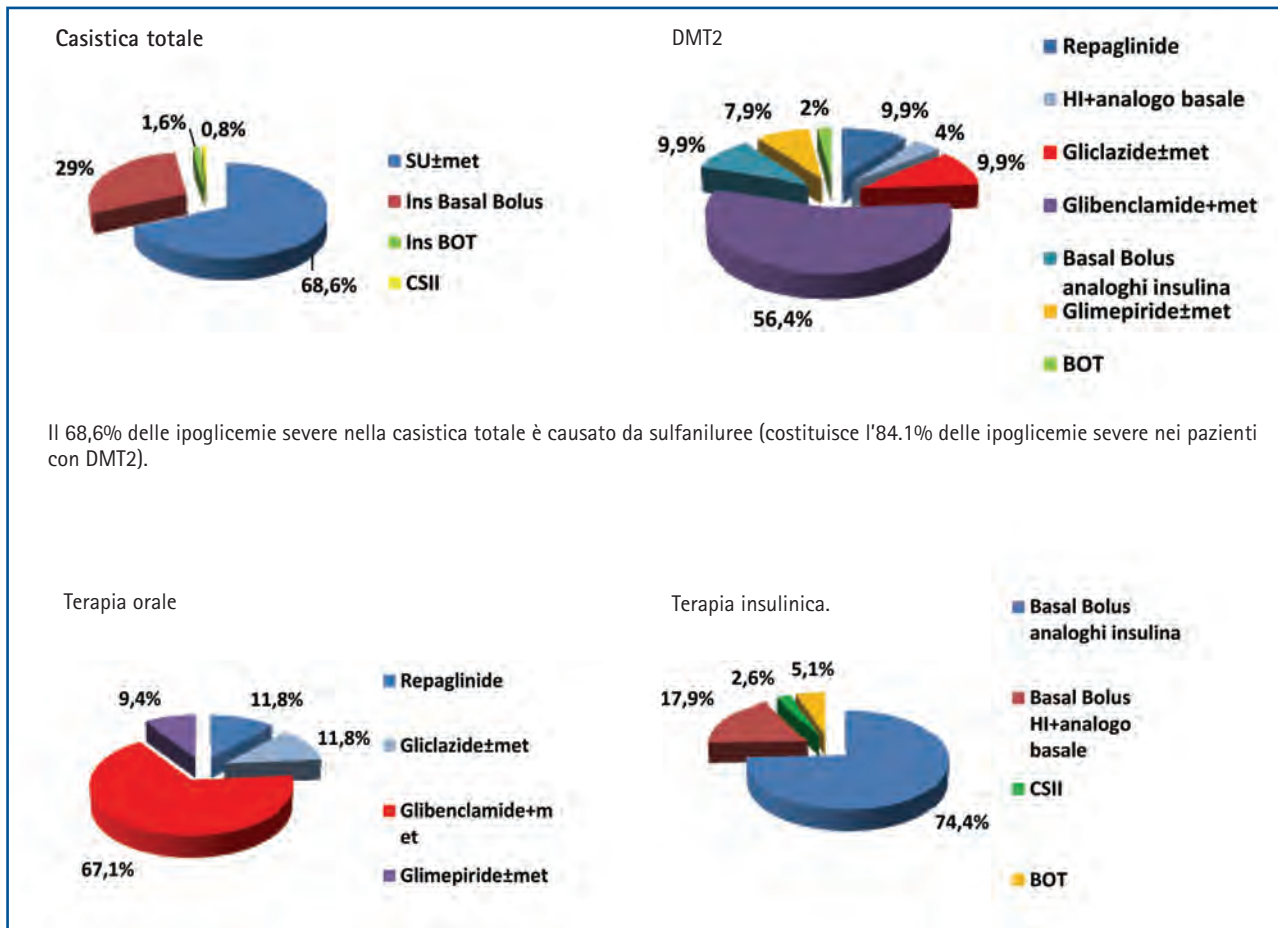


Figura 5. Terapia ipoglicemizante.

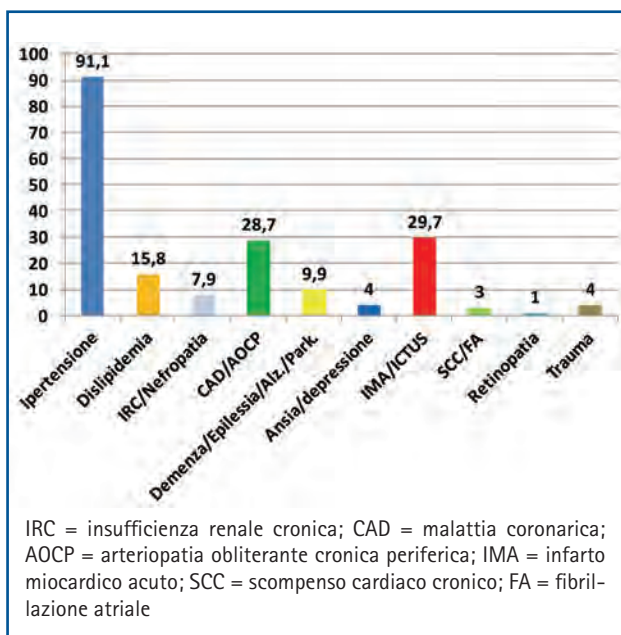


Figura 6. Comorbidità nei pazienti con DMT2 che ricorrono al PS per ipoglicemia.

lizzazione con inevitabile incremento dei costi sanitari.

Le ipoglicemie rappresentano una complicanza frequente, interessano tra il 20 e il 60 % dei pazienti, soprattutto fra le persone in trattamento intensivo nei soggetti anziani/fragili. La minimizzazione del rischio di ipoglicemie severe deve rappresentare una importante priorità nella cura al diabetico di tipo 2 anziano, soprattutto per le importanti ripercussioni sia cliniche che economiche che sociali che ne derivano, migliorando le strategie terapeutiche ponendo nelle scelte farmacologiche maggiore attenzione al rischio di ipoglicemia.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Di Cianni G et al. Emergency hospitalizations for severe hypoglycaemia in patients. Letter to the Editor, Acta Diabetol published on line 26 march 2013.
2. Budnitz DS et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older americans NEJM 365;21 november 24, 2011.
3. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), Diabetes Care; 18:1415-1427, 1995.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensi-

- ve blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 352:837-853, 1998.
- UK Hypoglycaemia Study Group *Diabetologia*. 50:1140-1147, 2007.
  - Ligthelm RJ et al. Insulin use in elderly adults: risk of hypoglycemia and strategies for care *J Am Geriatr Soc* 60:1564-1570, 2012.
  - The ACCORD Study Group *NEJM*. 358(24):2545-2559, 2008.
  - Bonds DE et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD Study, *BMJ*. 340:b4909, 2010.
  - The ADVACE Collaborative Group *NEJM*. 358:2560-2572, 2008.
  - Duckworth W et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes (VADT Study) *NEJM*. 360:129-139, 2009.
  - Chow E, Heller S Pathophysiology of the effects of hypoglycemia on the cardiovascular system *Diabetic Hypoglycemia*, Volume 5, Issue 1: page 3-8, 2012.
  - Commentary (see McCoy et al., p 1897) Severe hypoglycemia predicts mortality in Diabetes *Diabetes Care* Vol 35, september 2012.
  - Foster J et al. Hypoglycemia precipitating prolonged QT interval and myocardial ischemia in a patient with coronary heart disease and renal failure *Diabetic Hypoglycemia*, Volume 4, Issue 3: page 9-11, 2012.
  - Frier BM Hypoglycemia and cardiovascular outcomes *Diabetic Hypoglycemia*, Volume 5, Issue 1: page 1-2, 2012.
  - Gruden G et al QTc interval prolongation is independently associated with severe hypoglycemic attacks in type 1 diabetes from the EURODIAB IDDM Complications Study *Diabetes Care* 35:125-127, 2012.
  - Hyllienmark L et al. The interrelationships between electroencephalography, cognition and recurrent severe hypoglycemia in type 1 diabetes *Diabetic Hypoglycemia*, Volume 4, Issue 3: page 3-8, 2012.
  - McCoy et al. Increased mortality of patients with Diabetes reporting severe hypoglycemia *Diabetes Care* 35:1897-1901, 2012.
  - Annali AMD 2010 <http://www.infodiabetes.it/files/ANALI2010.pdf>.
  - Dati ISTAT 2011 e previsioni al 2050 <http://www.istat.it/it/censimento-popolazione/popolazione-2011> <http://dati.istat.it/?lang=it>.
  - Wiener RS et al Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*300:933-944, 2008.
  - The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360:1283-1297, 2009.
  - Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients The NICE-SUGAR Study Investigators *N Engl J Med* 367:1108-18, 2012.
  - Moghissi ES et al AACE and ADA Consensus Statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 32:1119-1131, 2009.
  - Nirantharakumar K et al. Hypoglycaemia is associated with increased length of stay and mortality in people with diabetes who are hospitalized *Diabet. Med.* 29(12): e445-8, 2012.
  - Hammer M et al. Costs of managing severe hypoglycaemia in three european countries *J Medi Economics* 12(4):281-290, 2009.
  - Brito-Sanfiel M et al. Economic impact of hypoglycemia on healthcare in Spain *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 10(6):649-660, 2010.
  - Liu S et al. Economic burden of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 12(1):47-51, 2012.
  - Leiter LA Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management *Canadian Journal of diabetes* 29(3):186-192, 2005.
  - Effects of hypoglycemia on health-related quality of life, treatment satisfaction and healthcare resource utilization in patient with type 2 diabetes mellitus *Diabetic Research and Clinical Practice* (91):363-370. 2011.
  - Chu et al. Cognition, costs of severe hypoglycemia, neuroendocrine response to hypoglycemia, and quality of life *Diabetic Hypoglycemia*, Volume 5, Issue 1: page 17-20, 2012.
  - Teasdale G, Jennett B Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2(7872): 81-4; T. 1974.
  - Teasdale G, Jennett B Assessment and prognosis of coma after head injury *Acta Neurochir (Wien)* 34(1-4): 45-55, 1976.

