

Le urgenze Ipoglicemiche

Dr. Marcello Alberti

Divisione Medicina Generale

Ospedale Belcolle Viterbo

Direttore Dr. Carlo Meschini

Viterbo 30/04/2016

SINDROMI IPOGLICEMICHE

- Per sindromi ipoglicemiche si intendono numerose condizioni cliniche caratterizzate da segni e sintomi riconducibili ad ipoglicemia.
- Di solito occorre che la glicemia scenda sotto i 60 mg % per avvertire i primi disturbi, che saranno conclamati per valori inferiori a 45 mg%.
- **TRIADE DI WIPPLE:**
 1. **Segni e sintomi di ipoglicemia**
 2. **Glucosio plasmatico di 45 mg% o meno**
 3. **Reversibilità della sintomatologia con somministrazione di glucosio.**

Fattori che influenzano la risposta controregolatoria alla neuroglicopenia

1. Flusso ematico cerebrale
2. Integrità del tessuto cerebrale
3. Velocità della caduta glicemica
4. Disponibilità di substrati energetici
alternativi
5. Livello prevalente di glucosio nel sangue
arterioso.

Sintomatologia ipoglicemica

- **Segni e sintomi legati alla iperattività del simpatico**
- **Segni e sintomi legati alla sofferenza del sistema nervoso centrale**

Sintomatologia adrenergica

- 1. Più evidente in caso di brusco calo della glicemia.**
- 2. Tremori**
- 3. Ansia**
- 4. Palpitazioni**
- 5. Sudorazione**
- 6. Fame**
- 7. Pallore cutaneo**
- 8. Crampi Epigastrici**
- 9. Astenia**
- 10. Eretismo nervoso**

Sintomi e Segni neuroglicopenici

- **Predominano se l'ipoglicemia insorge lentamente(o dopo i sintomi adrenergici quando la glicemia scende sotto i 50 mg%)**
 1. **Capogiri**
 2. **Cefalea**
 3. **Diplopia**
 4. **Ridotta capacità di concentrazione**
 5. **Visione offuscata**
 6. **Confusione mentale**
 7. **Letargia**
 8. **Convulsioni**
 9. **Coma**

Coma ipoglicemico

- Si associa spesso a
 1. **Ipotermia**
 2. **Respiro superficiale**
 3. **Bradycardia**
 4. **Iporiflessia**
 5. **Scomparsa dei riflessi pupillare e corneale**

Diversità di percezione dei sintomi neuroglicopenici

- I diabetici insulino-dipendenti **mal controllati** possono avvertire i sintomi neuroglicopenici per valori di glicemia più alti della norma. Questo per una **down-regulation** del sistema di trasporto del glucosio attraverso la barriera emato-encefalica
- Al contrario i pz. con insulinoma o **i diabetici trattati con dosi eccessive di insulina** esposti a cronica ipoglicemia hanno una **up-regulation** dei trasportatori di glucosio che esita in una maggiore tolleranza all'ipoglicemia senza sintomi neurologici manifesti.

Fattori di rischio dell'ipoglicemia

- 1. Eccessive dosi di insulina e/o di sulfaniluree (specie a lunga durata di azione, come la glibenclamide, associata o meno a metformina: **Gliben, Euglucon 5, Glibomet, Suguan M**).**
- 2. Ridotta disponibilità di glucosio esogeno o ridotta neoglucogenesi (digiuno, insufficienza epatica).**
- 3. Insufficienza renale (ridotta clearance dell'insulina e delle sulfoniluree)**

Fattori di rischio dell'ipoglicemia 2

- 1. Aumentato utilizzo di glucosio o aumentata sensibilità all'insulina(esercizio fisico,riduzione ponderale,associazione con insulino-sensibilizzanti)**
- 2. Precedenti episodi ipoglicemici e/o storia di ipoglicemia non avvertita.**
- 3. Lunga durata del diabete(> rischio di neuropatia autonoma)**
- 4. Assunzione di alcuni farmaci(Beta-bloccanti,alcool, salicilati,dicumarolici,sulfamidici, fenilbutazone)**

RISPOSTA CONTROREGOLATORIA ALL'IPOGLICEMIA

1. **Riduzione dell'insulina**: Essa comporta un aumento della glicogenolisi e della lipolisi e un aumento degli enzimi coinvolti nella gluconeogenesi.
2. **Aumento del glucagone**. Esso aumenta la produzione epatica di glucosio attraverso la glicogenolisi e mediante incremento degli enzimi neoglucogenetici.
3. **Aumento delle catecolamine**. Esse attivano i recettori beta-adrenergici favorendo la liberazione di glucagone, aumentano la lipolisi con incremento degli acidi grassi e attivano la glicogenolisi. Inoltre i loro effetti cardiovascolari e nervosi sono un chiaro segnale di necessità di assumere zuccheri con la dieta.

- **Aumento dell'ACTH e del Cortisolo:** L'ACTH è rilasciato in risposta alla stimolazione adrenergica. Esso determina un incremento del cortisolo e quindi della neoglucogenesi, della lipolisi e proteolisi.
- **Aumento del GH:** il GH antagonizza l'azione dell'insulina sull'utilizzazione di glucosio nelle cellule muscolari e attiva la lipolisi.
- **In conclusione si può dire che il glucagone è il principale ormone controregolatorio responsabile della risposta all'ipoglicemia acuta, mentre la risposta adrenergica, del cortisolo e del GH sembrano essere di sostegno al ruolo del glucagone.**

Classificazione clinica delle ipoglicemie

- A Digiuno
- **Con iperinsulinismo**
 1. Reazione insulinica
 2. Sovradosaggio di sulfoniluree
 3. Factitia
 4. Autoimmune(ab antinsulina e anti recettore insulinico)
 5. Insulinomi

Classificazione clinica delle ipoglicemie a digiuno(segue)

- **Senza iperinsulinismo**
 1. **Insufficienza epatica severa**
 2. **Insufficienza renale severa**
 3. **Endocrinopatie(iposurrenalismo,ipopituitarismo ,ipoglucagonemia)**
 4. **Tumori extrapancreatici**
 5. **Etilismo e denutrizione**
 6. **Errori congeniti del metabolismo dei carboidrati(glicogenosi, deficit di enzimi della gluconeogenesi etc.)**

Ipoglicemie reattive o postprandiali(non a digiuno)

- 1. Alimentare(Dumping-Syndrome)**
- 2. Funzionale reattiva**
- 3. Diabete Mellito occulto**
- 4. Intolleranza ereditaria al fruttosio**
- 5. Galattosemia**
- 6. Ipoglicemia neonatale(transitoria in neonati di basso peso,in neonati di madri diabetiche,ipertrofia viscerale etc.)**

Ipoglicemia da reazione insulinica nel diabetico

E' la più frequente ed è favorita da:

1. **Introito alimentare inadeguato**(es. pasto saltato)
2. **Esercizio fisico**(evitare l'iniezione di insulina in prossimità dei muscoli interessati dallo sforzo, assumere un supplemento di carboidrati o ridurre la dose di insulina)
3. **Alterazione del sistema di controregolazione** nel diabetico(deficiente risposta glucagonica, deficiente risposta adrenergica in caso di neuropatia autonoma)
4. **Sovradosaggio di insulina**(deficit visivi, scarsa comprensione dei dosaggi, volontaria)
5. **Insufficienza renale, gastroparesi, farmaci** (beta-bloccanti, salicilati, ACE-inibitori)

Sovradosaggio di sulfoniluree

E' favorito da

- Insufficienza epatica
- Insufficienza renale
- Alcuni farmaci (il Warfarin, il fenilbutazone e alcuni sulfamidici possono prolungare l'effetto delle sulfoniluree)

Ipoglicemia factitia

- Più frequente nel personale sanitario, nei diabetici e nei loro parenti
- Ragioni psichiatriche o dimostrative
- **Triade diagnostica: ipoglicemia, livelli elevati di insulina, soppressione del Peptide C**

Ipoglicemia autoimmune

- **Ipoglicemia con anticorpi antinsulina circolanti.**
- Più spesso in pz. con morbo di Basedow in trattamento con Tapazole.
- **Insorge 3-4 ore dopo il pasto** e dipende dalla **dissociazione dei complessi immuni insulina-anticorpo rilascianti insulina libera.**
- Rarissime le ipoglicemie da Ab contro il recettore dell'insulina.

Insulinomi(tumori delle cellule beta del pancreas)

- 80% singoli e benigni
- 10% maligni
- 10% multipli(sparsi in un tessuto insulare normale)
- Talora MEN Tipo 1(Sindrome di Werner)
- Più comune dalla 4° alla 6°decade
- Non c'è predilezione di sesso.

Sintomatologia

- **Triade di Wipple**(più spesso neuroglicopenia subacuta)
- **Manifestazioni neurologiche** fino a vere psicosi.
- **Obesità**(30%)

Diagnosi

- **Insulinemia di 10 mcU/ml o più con glicemia sotto i 45 mg%.**
- **Test del digiuno protratto(72 ore):** nell'uomo normale il glucosio plasmatico non cade sotto i 55 mg%. Nelle donne può scendere sotto i 30 mg% ma proporzionalmente si riduce la insulinemia.
- **Rapporto insulina(mcU/ml) glucosio(mg/dl) > 0,25.**
- **Test di stimolo con glucagone(1 mg ev con dosaggio dell'insulinemia ogni 5 minuti per 15 minuti: valori sopra i 135 mcU/ml indicano un insulinoma).** Positività solo nel 50% dei casi.

Studi di imaging

- RMN
- TC
- Ecografia(talora intraoperatoria)
- Scintigrafia selettiva
- Arteriografia selettiva.

Terapia

- **Chirurgica**
- **Diazossido**(200-600 mg/ die frazionati in tre dosi)
- **Streptozocina**(1 g/m² di superficie corporea ev in dosi ev settimanali) nei carcinomi insulari
- **Octreotide**(50 mcg due volte al dì)

Ipoglicemia reattiva(non a digiuno)

- **Post-gastrectomia(Dumping-Syndrome)**:la ipoglicemia precoce(dopo una-due ore dal pasto)si verifica per la rapida immissione nel tenue dei carboidrati assunti per il rapido svuotamento gastrico. Ciò provoca iperstimolazione vagale e iperproduzione di ormoni gastrointestinali beta-citotropi con iperinsulinismo e ipoglicemia acuta. I sintomi riferiti(cardiopalmo,tremori,vertigini,sudorazione,senso di deliquio) sono da riferire alla iperattività adrenergica

Ipoglicemia alimentare funzionale:

- **La diagnosi è di solito supportata dal riscontro di ipoglicemia durante un carico orale di glucosio di 5 ore. Si caratterizza per disturbi adrenergici e neuroglicopenici 2-4 ore dopo un pasto e sarebbe da attribuire ad una esagerata sensibilità Beta-cellulare indotta dal sistema nervoso centrale attraverso il vago, o dall'iperattività dell'asse entero-insulare.**

Ipoglicemia tardiva da diabete occulto

- Dipende da un **ritardo nel rilascio precoce di insulina** dopo carico di glucosio con iperglicemia iniziale, cui fa seguito una esagerata liberazione di insulina che causa ipoglicemia dopo 4-5 ore. In pratica si realizza un **parziale asincronismo fra elevazione glicemica e rilascio di insulina**. La secrezione di insulina è ritardata rispetto allo stimolo fisiologico ma diviene eccessiva e protratta per la permanenza a livelli patologicamente elevati della glicemia.

Valutazione clinico-strumentale delle ipoglicemie ANAMNESI

**Necessario approfondire soprattutto la
anamnesi farmacologica e
tossicologica: assunzione di
ipoglicemizzanti, specie sulfaniluree,
dosaggi dell'insulina, assunzione di
alcolici, di beta-bloccanti(possono
mascherare le ipoglicemie), di
dicumarolici etc.**

Esame obiettivo

- **SEGNI**: Pallore, sudorazione, tachicardia, iperpnea, midriasi, aumento della pressione differenziale, sopore e coma.
- **SINTOMI**: tremori, palpitazioni, ansietà, fame, nausea, disturbi visivi e uditivi, disturbi dell'eloquio, cefalea, vertigini, senso di venir meno.

ESAMI DA ESEGUIRE

1. **Valutazione glicemia con riflettometro**: un semplice stick glicemico ci consente di valutare subito la glicemia e di iniziare subito la terapia.
2. **Conferma glicemia su sangue venoso** da inviare in laboratorio. Considerato il basso rischio legato alla terapia dell'ipoglicemia in rapporto alla morbilità e mortalità della complicanza acuta, specie negli anziani fragili, **la terapia va iniziata SUBITO senza attendere la conferma di laboratorio.**
3. In caso di ipoglicemie gravi, a giudizio clinico, è indicato il controllo degli elettroliti, della funzione renale ed epatica, dell'EGA, dell'ECG e degli enzimi cardiaci. Nel sospetto di ipoglicemia factitia o di insulinoma va dosata insulinemia e peptide C.

Diagnosi differenziale

- La causa più frequente, specie nei diabetici, è iatrogena(**eccesso assoluto o relativo di insulina e/o di ipoglicemizzanti orali**). Considerare pure:
- Deficit ormonali(ipocorticosurrenalismo, ipopituitarismo anteriore)
- Deficit di substrati(malnutrizione grave, fase tardiva della gravidanza)
- Deficit enzimatici(deficit della glicogenolisi e della glicogenosintesi)
- Epatopatie(epatiti, cirrosi, congestione epatica)
- Nefropatie(insufficienza renale, uremia etc)
- Iperinsulinemia(insulinomi)
- Neoplasie voluminose con iperconsumo di glucosio

Terapia delle ipoglicemie

- **PAZIENTE COSCIENTE**: dare per os 15-20 grammi di glucosio o saccarosio(3-4 cucchiaini di zucchero) in soluzione acquosa.

Tale quantità di zucchero aumenta la glicemia di 60-80 mg% dopo 15 minuti e si esaurisce dopo 2 ore; la glicemia scende di nuovo dopo 1 ora; i carboidrati contenuti in altri alimenti(latte,pane etc) non danno una risposta glicemica analoga.

Terapia delle ipoglicemie

- Dopo normalizzazione della glicemia e dei sintomi è **raccomandabile fornire al paziente un pasto o uno spuntino a base di carboidrati complessi.**
- In caso di ipoglicemia in soggetti trattati con **acarbosio**, la somministrazione orale di disaccaridi od altri carboidrati complessi non è efficace. Si raccomanda pertanto l'uso di **monosaccaridi(destrosio)**, o meglio la somministrazione di glucagone im o glucosio ev.

TERAPIA DELLE IPOGLICEMIE

- **Pz. incosciente con accesso venoso: 30-60 ml di ipertonica di glucosio al 33%, seguita dalla infusione continua di glucosio al 10 o al 5% finché il pz. non è in grado di alimentarsi. Spesso sono necessarie delle ore per il ritorno dell'euglicemia, specie nelle ipoglicemie da **sulfoniluree**. **La alimentazione è importante per ristabilire le riserve epatiche di glicogeno.****

PZ.IN COMA SENZA POSSIBILITA' DI ACCESSO VENOSO

- **GLUCAGONE** 1 mg i.m,(15 microg/Kg nei bambini < 20 Kg) ripetibile dopo 15-20 minuti se il pz. non dovesse riprendersi. Al risveglio, se ancora non si dispone di accesso venoso, far assumere zucchero e carboidrati complessi per os(l'effetto del glucagone dura solo 60-90 min). Se c'è accesso venoso fare glucosata al 10% in infusione continua.
- Il GLUCAGONE è poco utile nelle ipoglicemie alcoliche per la scarsa disponibilità di glicogeno epatico ed è meno efficace nel diabetico tipo 2 perché il glucagone stimola anche il rilascio endogeno di insulina.
- In ogni caso monitorizzare il pz. per 12-14 ore per assicurarsi del mantenimento della euglicemia.
- In ambito ospedaliero l'elevato rapporto costo-beneficio rende il glucagone poco utilizzato.

Follow-up

- **Controllo della glicemia ogni 15-20 minuti**
- **Ripetere la somministrazione di glucosio ev o per os fino alla risoluzione dei sintomi e alla normalizzazione della glicemia.**
- **Controllare poi la glicemia ogni 1-2 ore fino al termine del periodo di osservazione.**
- **Durante l'infusione di glucosata occorre mantenere la glicemia tra 100 e 150 mg%.**

Casi particolari

- **Nei diabetici di lunga durata, specie se anziani**, si raccomanda:
- **ECG** per escludere una SCA asintomatica durante l'episodio ipoglicemico
- **TC cranio** se dopo correzione della ipoglicemia permangono deficit neurologici o la ripresa di coscienza è scarsa.

EDEMA CEREBRALE

- **Va ipotizzato se il pz. non riprende conoscenza dopo due o tre boli di glucosata al 33%.**
- **Va confermato con TC o RNM**
- **Va trattato con Desametazone 4 mg ev ogni 6 ore e con Mannitolo al 18% 500 ml in 30 minuti da ripetere ogni 4 ore.**

Criteria di osservazione e ricovero

OSSERVAZIONE BREVE(2-6 ore):

- **Pazienti giovani o di età media in buone condizioni.**
- **Terapia con insuline a breve-media durata di azione**
- **Terapia con Repaglinide**
- **Rapida ripresa di conoscenza senza residui**
- **Da segnalare che la durata di azione della repaglinide è aumentata dalla associazione con Gemfibrozil o antimicotici: in tali casi l'osservazione va prolungata.**

OSSERVAZIONE PROLUNGATA (12-36 ore)

- **Pz. anziani e/o in scadute condizioni**
- **Altre patologie concomitanti(BPCO,CHD,IRC, Insufficienza epatica)**
- **Terapia con insuline a lunga durata di azione.**
- **Terapia con sulfaniluree e/o farmaci o sostanze(alcool,fibrati).**
- **Lenta ripresa della coscienza**

RICOVERO

- Alcuni criteri per il ricovero sono uguali a quelli per l'osservazione prolungata. Il giudizio dipende dall'insieme di situazioni anamnestiche, cliniche, strumentali e di laboratorio, ed inoltre dalla possibilità di gestione domiciliare o ambulatoriale del paziente(stato sociale, familiare etc).

RICOVERO

- **Ipoglicemia senza cause evidenti, senza evidenza di causa iatrogena.**
- **Lenta ripresa della coscienza con persistenti deficit neurologici**
- **Recidiva della ipoglicemia dopo terapia adeguata.**
- **Terapia con sulfaniluree e/o farmaci o sostanze(alcool, fibrati etc)**
- **Pazienti anziani in scadute condizioni e/o con inadeguata gestione familiare.**
- **Gravità di altre patologie concomitanti(CHD,BPCO,IRC,Insufficienza epatica).**