



12° Congresso Nazionale AME - Associazione Medici Endocrinologi
6th Joint Meeting with AAACE - American Association of Clinical Endocrinologists



Bari,
7-10 novembre 2013

Bari, 7-10 November 2013

Minicorso 6

Ipoglicemia spontanea: tappe diagnostiche e gestione clinica

TAKE HOME MESSAGES

Anna Pia

SCDU Medicina Interna I
Azienda Ospedaliera Universitaria San Luigi
Orbassano (TO)



CLASSIFICAZIONE



Bari,
7-10 novembre 2013

Tradizionale

Nuova

**Ipoglicemia
a digiuno**

vs

**post-prandiale
("reattiva")**



➤ **Paziente in terapia e con malattie concomitanti**

➤ **Paziente in apparente benessere**

- **Iperinsulinismo endogeno (insulinoma, nesidioblastosi)**
- **Ipoglicemia autoimmune**
- **Ipoglicemia factizia**

Sindrome post-prandiale

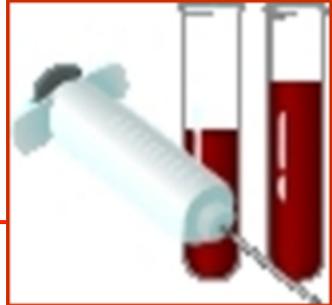
sintomi aspecifici, entro 4 h dal pasto, senza vera ipoglicemia



Diagnosi con Test al pasto misto

~~Test OGTT~~

Cause ipoglicemia post-prandiale «documentata»: Insulinoma, nesidioblastosi primitiva o secondaria a bypass gastrico, autoimmune, factizia.....



DIAGNOSI BIOCHIMICA



Bari,
7-10 novembre 2013

Criteri diagnostici per insulinoma

Test al digiuno per 72 h (gold standard):

- ↓ **Glicemia** < 55* mg/dL (3 mmol/L)
 - ↑ **Insulina** ≥ 3 $\mu\text{U/mL}$ (≥ 18 pmol/L) (precedente 6 $\mu\text{U/mL}$)
 - ↑ **C-peptide** $\geq 0,6$ ng/mL (0,2 nmol/L)
-
- **Screening per sulfaniluree**: negativo
 - **Negatività anticorpi anti-insulina**
 - **Pro-Insulina** ≥ 5 pmol/L (rari tumori producono solo pro-insulina).
 - **Beta-idrossi-butirrato** $\leq 2,7$ mmol/L

Attenzione ai valori dei Reflettometri





DIAGNOSI DIFFERENZIALE



Bari,
7-10 novembre 2013

Diagnosi differenziale: stati ipoglicemici da iperinsulinismo



Indagine	Insulinoma	Insulina Esogena	Sulfaniluree	Ipoglicemia Autoimmune
Insulina	++	+++	+++	+++
C-peptide	+++	-	+++	+++
Proinsulina	+++	-	+++	+++
Ac anti insulina	-	-/+	-	++
β idrossi-buttirato	-	-	-	-

Biochimica della nesidioblastosi = insulinoma

Tumore extrapancreatico (produzione IGF-II): \downarrow Insulina e \downarrow C-Peptide



RACCOMANDAZIONI..



Bari,
7-10 novembre 2013

[J Clin Endocrinol Metab 94: 709–728, 2009]

SPECIAL FEATURE

Clinical Practice Guideline

Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline



1. **Anamnesi** accurata per escludere farmaci, malattie concomitanti, deficit ormonali, tumori non insulari
2. **Dosare** glicemia, C-peptide, insulina durante episodio di ipoglicemia spontanea o durante test al digiuno o dopo pasto misto
3. Dosare **Ac anti insulina** (specie se patologie autoimmuni concomitanti); **escludere sempre forme factizie** (specie quando imaging negativo...)
4. **Dopo la diagnosi biochimica di ipoglicemia iperinsulinemica endogena** (a digiuno o post-prandiale) **procedere con imaging radiologico** per ricerca sede insulinoma



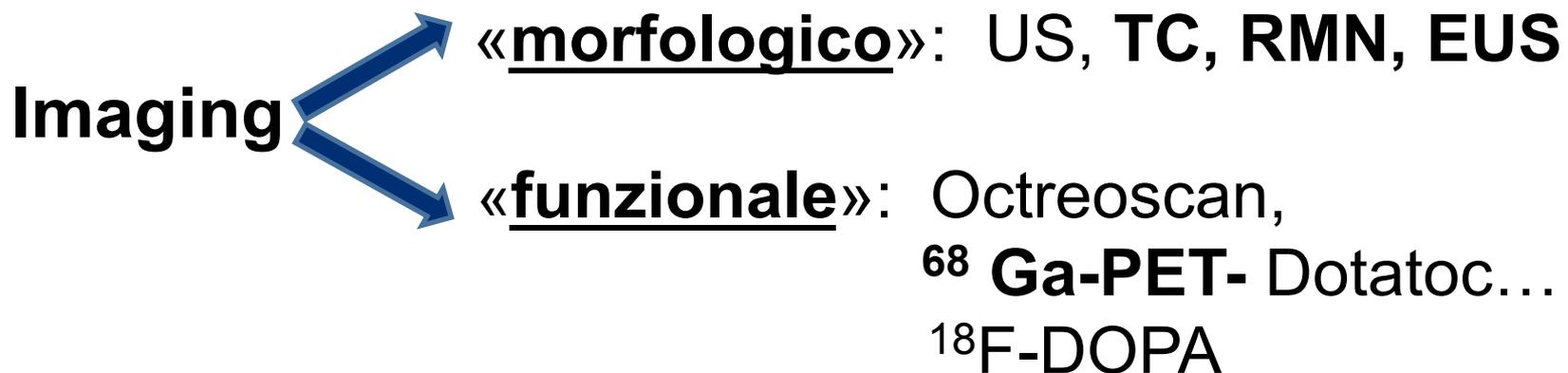
IMAGING



Bari,
7-10 novembre 2013

Ogni algoritmo per la diagnosi di sede dovrebbe tenere conto di:

- *Costi,*
- *Sensibilità dell'esame*
- *Disponibilità esame ed esperienza locale...*



Imaging «metabolico»: ¹⁸F- FDG PET (x forme maligne)



IMAGING



Bari,
7-10 novembre 2013

Ricerca sede per sospetto insulinoma

	TC	RMN	EUS (ecoendoscopia)	SRS/Ocreoscan	68 Ga- PET
SE*	10-40 (29%) se tradizionale (single phase) → 85% se spirale (dual phase)	85-95% su lesioni piccole	70-95 (per testa- corpo) 37-50 (coda)	20-50 (46% nei benigni, più alta nei maligni e → 80% se uso SPECT)	97%
SP°	71		95-98%	92	92%
SP°	Alta se associa due esami, es. morfologico e funzionale				

SE*= sensibilità SP°= specificità

Imaging negativo: Non esclude un insulinoma
Escludere factizia!! Escludere autoimmune

- Arteriografia selettiva e Test con calcio
- Ecografia intraoperatoria



TERAPIA



Bari,
7-10 novembre 2013

a) Paziente malato e/o medicalizzato

- **Farmaci:** sospensione farmaci «ipoglicemizzanti»
- **Malattie critiche:** terapia specifica, infusione glucosio, NE/NPT
- **Deficit ormonali:** terapia sostitutiva, infusione glucosio in acuto

b) Soggetto apparentemente sano

- **Iperinsulinismo endogeno:**
 - ✓ Insulinoma
 - ✓ Nesidioblastosi
- **Dieta, Diazossido, Analoghi Somatostatina, Chirurgia**
- **Ipoglicemia autoimmune**
 - ✓ Ipoglicemia autoimmune
- **Dieta, Diazossido, Steroidi**



TERAPIA IPOGLICEMIA



Bari,
7-10 novembre 2013

a) Paziente malato e/o medicalizzato

- **Farmaci:** sospensione farmaci «ipoglicemizzanti»
- **Malattie critiche:** terapia specifica, infusione glucosio, NE/NPT
- **Deficit ormonali:** terapia sostitutiva, infusione glucosio in acuto

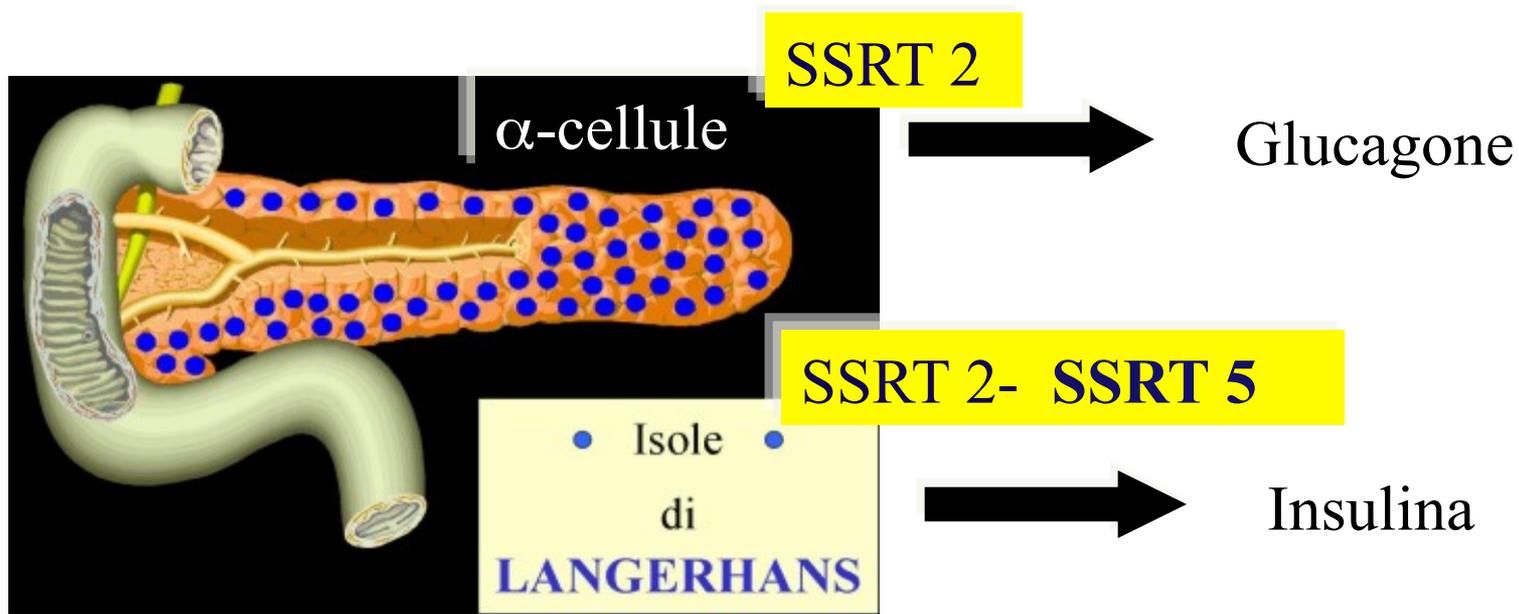
b) Soggetto apparentemente sano

- **Iperinsulinismo endogeno:** Dieta, Diazossido

Nuove terapie per sindrome ipoglicemica refrattaria:

- (Pasireotide)
- Everolimus
- Terapia radiorecettoriale

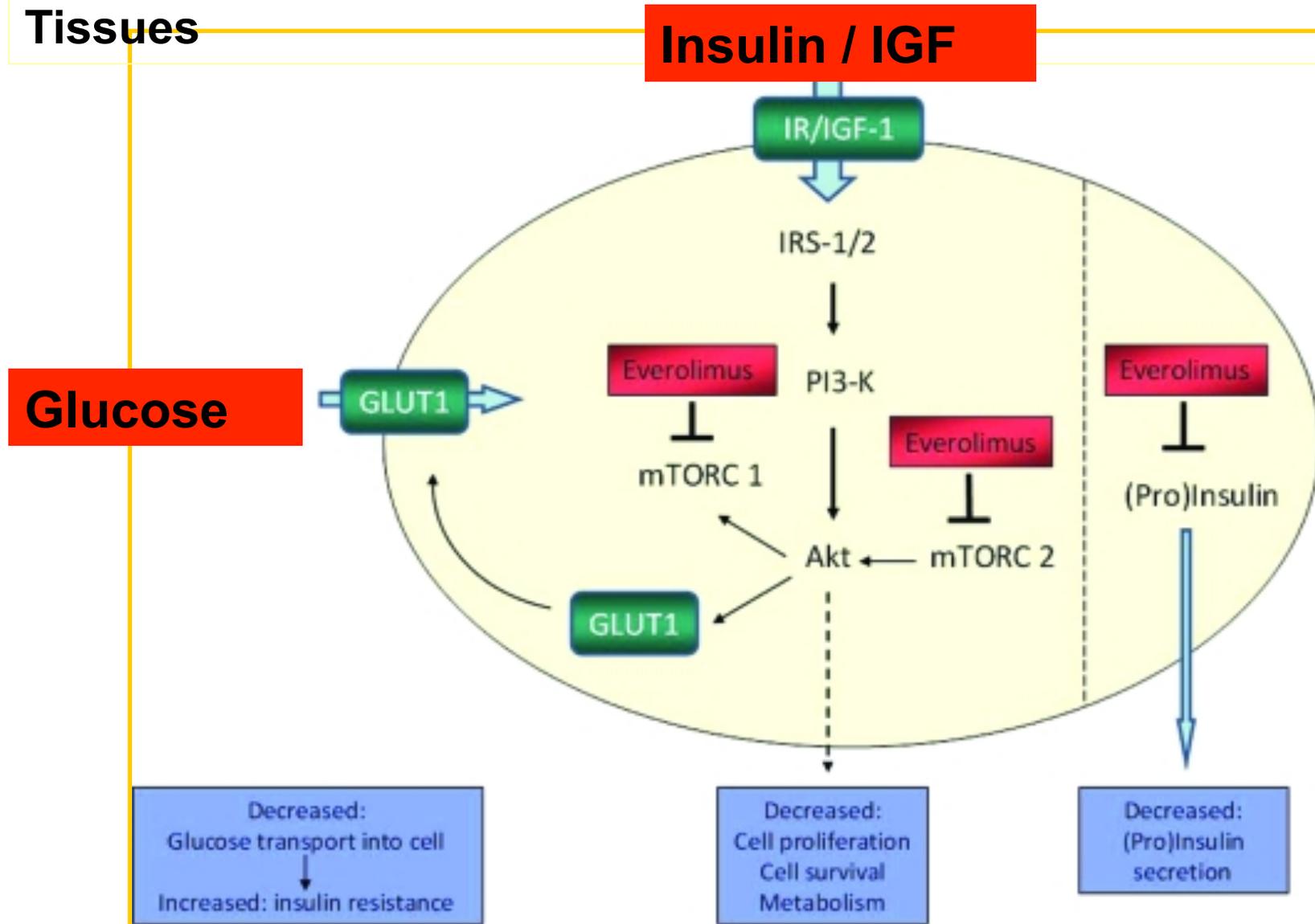
SS ANALOGHI e GLICEMIA



Ocreotide/lanreotide: affinità elevata per sstr2 : ↓ insulina, ↓ glucagone
→ IGT, IFG; meno frequente l'ipoglicemia (effetto non prevedibile a priori)

Pasireotide (SOM 230): affinità elevata per sstr5, meno per sstr2
↓ insulina, ma non di glucagone
Iperglicemia/ diabete: frequente (70 %)

Everolimus Induces Rapid Plasma Glucose Normalization in Insulinoma Patients by Effects on Tumor As Well As Normal Tissues



INSULINOMA MALIGNO



ipoglicemia refrattaria



Targeted Therapy

Everolimus
PRRT (Y90, LU177)

SOM 230*

Monitoraggio glicemico continuo (CGM):
Dexcom; Medtronic
Minimed ecc



Dieta con pasti notturni
Glucosate ev / NPT
Glucagone (microjet)
Steroidi ev (Dex h 22)

Chemioterapia



Terapie convenzionali

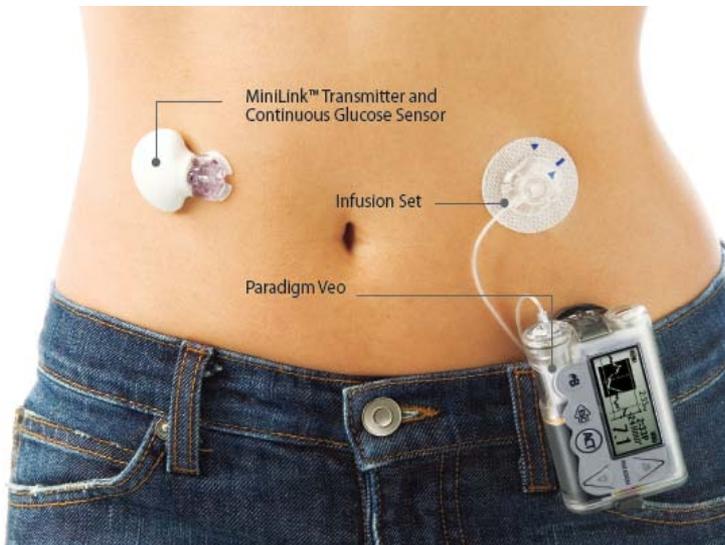
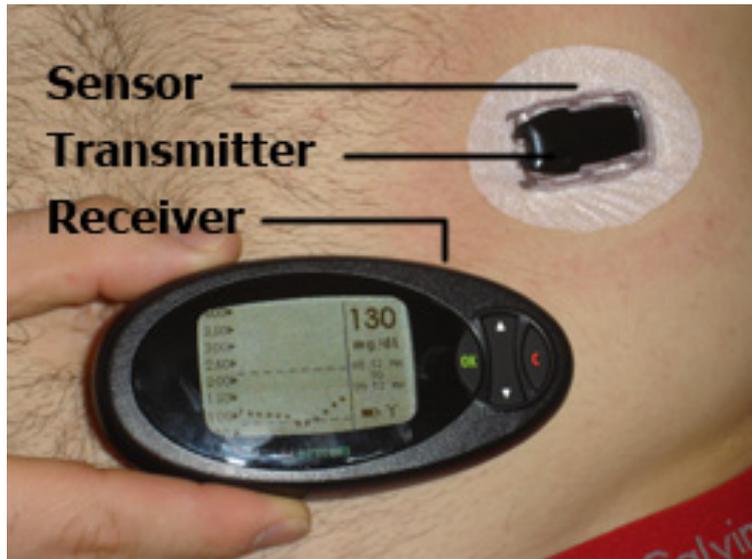
Diazossido

**Octreotide*/
Lanreotide**

Steroidi

Betabloccanti
Diuretici

Monitoraggio glicemico continuo (CGM)



Dexcom G4

- Medtronic Minimed
- **STG22**



Bari, 7-10 November 2013

Ipoglicemia spontanea: tappe diagnostiche e gestione clinica



Grazie per l'attenzione