

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO DELLE IPOGLICEMIE

DEFINIZIONE

La diagnosi clinica di ipoglicemia è basata sulla triade di Whipple: a) presenza di sintomi compatibili con ipoglicemia; b) bassi valori di glucosio plasmatico; c) scomparsa dei sintomi con il ripristino di normali valori di glicemia dopo assunzione di glucosio.

Non esiste accordo generale sui cut-off plasmatici da adottare per la definizione biochimica di ipoglicemia; in letteratura, infatti, vengono riportati valori soglia per la ipoglicemia compresi tra i 45 e i 75 mg/dl (da 2.5 a 4.2 mmol/l).

Tale discordanza deriva dal fatto che la comparsa del quadro clinico di ipoglicemia è condizionata da tre variabili: 1) la risposta dell'organismo al digiuno; 2) la soglia di comparsa dei sintomi neuroglicopenici; 3) la soglia di comparsa della risposta controregolatoria. Esiste, inoltre, una differenza tra i sessi che può essere così sintetizzata: a) dopo digiuno di 24 h, la glicemia è in genere maggiore di 55 mg/dl negli uomini e di 35 mg/dl nelle donne; b) dopo digiuno di 48 e 72 h, la glicemia è, rispettivamente, > di 50 negli uomini e > di 35 mg/dl nelle donne.

Altri fattori che influenzano la risposta al ridursi della glicemia sono l'età del paziente e la formazione di corpi chetonici (che, rappresentando una fonte di energia per il sistema nervoso centrale (SNC), ritardano la comparsa dei sintomi neuroglicopenici).

La risposta controregolatoria inizia già a livelli di glicemia non particolarmente ridotti: la soppressione della secrezione insulinica ha luogo in presenza di glicemia pari a circa 70 mg/dl, ed il rilascio di ormoni controregolatori (catecolamine, glucagone, cortisolo e GH) si determina quando la glicemia scende al di sotto di 65 mg/dl.

SEGNI E SINTOMI

I segni ed i sintomi dell'ipoglicemia sono dovuti alla deprivazione di glucosio delle cellule nervose e possono essere schematicamente distinti in autonomici e neuroglicopenici. La loro intensità è correlata in genere con l'entità della ipoglicemia.

a) autonomici. Sono dovuti all'attivazione del sistema nervoso autonomo con rilascio di adrenalina e di, solito nel paziente non diabetico, precedono i segni e sintomi neuroglicopenici.

- **sintomi:** fame, sudorazione, ansia, parestesie, palpitazioni, tremore
- **segni:** pallore cutaneo, tachicardia, aumento della pressione arteriosa differenziale

b) neuroglicopenici. sono l'espressione diretta della deprivazione di glucosio a livello del SNC. La soglia glicemica al di sotto della quale essi compaiono si riduce con il ripetersi degli eventi ipoglicemici, poiché si instaura un meccanismo adattativo con aumento della espressione di GLUT1 e di GLUT 3 a livello del SNC ed il conseguente aumento della capacità di trasporto del glucosio dal sangue..

- **sintomi:** debolezza e facile faticabilità, vertigini, cefalea, difficoltà di concentrazione fino alla confusione mentale, modifiche dell'umore (irritabilità) e del comportamento, disturbi cognitivi, visione offuscata e diplopia

- **segni:** ipotermia, convulsioni, deficit neurologici focali e coma

In caso di ipoglicemie particolarmente intense e prolungate si può arrivare alla degenerazione e necrosi delle cellule nervose con danno cerebrale irreversibile.

CAUSE

Le possibili cause di ipoglicemia sono numerose, ed alcune di queste sono sospettabili già con la anamnesi ricercando il rapporto tra il manifestarsi dell'evento ed i pasti, le abitudini voluttuarie, l'assunzione di farmaci e la presenza di altre malattie:

a) Insulino-dipendenti

- **Insulinoma**

- **Nesidioblastosi**

- **NIPHS (noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia)**

- **Anticorpi antiinsulina**

- **Reattiva:** alimentare, associata a diabete tipo 2, idiopatica, in soggetti sottoposti a by-pass digestivo per obesità patologica

b) Insulino-indipendenti.

- **Insufficienza d'organo:** epatica, renale, cardiaca

- **Sepsi**

- **Deficit ormonale:** cortisolo, GH, ipopituitarismo anteriore

- **Anticorpi antirecettore dell'insulina**

- **Tumori non insulari**

c) Da farmaci

- **Aumento dell'insulina plasmatica:** insulina, sulfaniluree, disopiramide, chinino, pentamidina, ritodrine, isoniazide

- **Aumento della sensibilità insulinica:** beta bloccanti, ACE inibitori, biguanidi, PPAR γ agonisti

- **Riduzione dell'output epatico di glucosio:** alcool

- **Meccanismi autoimmuni:** idrazina, isoniazide, procainamide, interferone-alfa, farmaci contenenti gruppi sulfidrilici (metimazolo, captopril, penicillamina)

- **Meccanismi non definiti:** sulfonamidi, salicilati, anticoagulanti (dicumarolici, warfarin), antinfiammatori (indometacina, colchicina, paracetamolo, fenilbutazone), antipsicotici (aloperidolo, clorpromazina, litio), ketoconazolo, octreotide, fentoina

d) Fattizia**e) Da tossici**

- alcool etilico
- tossine

DIAGNOSI

I segni e i sintomi di ipoglicemia sono relativamente aspecifici: la prima cosa da fare, pertanto, è obiettivare la reale presenza di bassi livelli glicemici. Ottenuta la conferma dei tre elementi della triade di Whipple, la diagnosi è stabilita ma deve essere definita l'eziologia della condizione clinica.

► se i valori della glicemia si confermano normali in dosaggi ripetuti effettuati in occasione dei sintomi suggestivi, l'ipoglicemia è esclusa e non si devono programmare ulteriori indagini.

La maggiore difficoltà diagnostica è legata alla difficoltà di ottenere una accurata determinazione della glicemia al momento degli episodi sospetti a causa della breve durata dei sintomi e/o di motivi logistici. In tali casi può essere consigliato l'uso domiciliare di un glucometro, pur tenendo conto delle limitazioni di tale dato (è pertanto opportuno addestrare alla rilevazione anche un familiare o un amico stretto).

► nella maggior parte dei casi il risultato è ottenuto da una persona poco esperta e che, al momento della determinazione, è in preda a sintomatologia autonoma o neuroglicopenica. A ciò si aggiunge una minore accuratezza di alcuni strumenti per bassi valori glicemici.

Dati anamnestici indispensabili:

occupazione del paziente

familiarità per diabete

consumo di alcool

malattie predisponenti

terapia farmacologia in atto

insorgenza dei sintomi a digiuno o in fase postprandiale,

durata degli episodi sintomatici

tipologia dei sintomi (se prevalentemente autonomici o neuroglicopenici)

risposta alla somministrazione del glucosio

Se il sospetto di ipoglicemia è forte ma non c'è la possibilità di misurare la glicemia durante le crisi è opportuno il ricovero ospedaliero per la valutazione della glicemia, dell'insulina e del C-peptide in occasione di episodi ipoglicemici indotti o spontanei.

► avvertire il paziente di sospendere l'uso di alcool o farmaci interferenti prima del ricovero per evitare ipoglicemie alcool-indotte e quindi ulteriori indagini non necessarie.

Nel corso del ricovero è necessario escludere la presenza di sepsi, di deficit di controregolazione e di una condizione di inanizione. Il trattamento delle condizioni cliniche sottostanti ed il controllo dei farmaci assunti consente, in molti casi, la scomparsa degli episodi ipoglicemici. In tali casi non è necessario procedere ad ulteriori indagini ormonali.

Se gli episodi ipoglicemici non sono frequenti è opportuno eseguire un test provocativo mettendo a digiuno sotto stretta sorveglianza il paziente per 48-72 h.

► i test provocativi o soppressivi proposti in passato hanno severe limitazioni nella loro interpretazione ed attualmente sono considerati obsoleti. Il test al digiuno protratto deve essere considerato l'indagine dirimente ai fini della diagnosi di iperinsulinismo endogeno.

TEST AL DIGIUNO

- considerare come inizio del digiuno il momento in cui è avvenuto l'ultimo pasto del paziente
- sospendere temporaneamente tutti i farmaci non strettamente necessari
- permettere al paziente di assumere liquidi o bevande prive di calorie (te e caffè compresi)
- programmare dosaggio di glicemia, insulina, C-peptide e proinsulina ogni 6 ore. Quando il valore della glicemia plasmatica scende (nell'uomo) al di sotto di 60 mg% intensificare i controlli ad ogni 2 ore.

In considerazione dei tempi necessari alla esecuzione della determinazione di laboratorio della glicemia è opportuno utilizzare un glucometro, ben tarato, per un controllo preliminare della glicemia al letto del paziente.

Giorno	Orario	Digiuno (h)	Glicemia	Insulina	C-peptide	Proinsulina
1	2.00	6	x	x	x	x
	8.00	12	x	x	x	x
	14.00	18	x	x	x	x
	20.00	24	x	x	x	x
2	2.00	30	x	x	x	x
	8.00	36	x	x	x	x
	14.00	42	x	x	x	x
	20.00	48	x	x	x	x
3	2.00	54	x	x	x	x
	8.00	60	x	x	x	x
	14.00	66	x	x	x	x
	20.00	72	x	x	x	x

Quando interrompere? Il test va interrotto quando sono trascorse 72 h dal suo inizio oppure in caso di glicemia < di 50 mg% negli uomini e < di 35 mg% nelle donne associata a sintomi suggestivi di ipoglicemia. Al momento dell'interruzione eseguire un prelievo ematico per il dosaggio di glicemia, insulina e C-peptide subito prima della somministrazione di glucosio per os o per via venosa.

Al momento dell'interruzione del test (e, se possibile, ogni 24 ore) è utile dosare il beta-idrossibutirrato plasmatico.

Al termine del test alcuni autori suggeriscono uno stimolo con glucagone (iniezione in bolo di 1 mg di glucagone e.v. per testare la persistenza di riserve di glicogeno a livello epatico, indice di secrezione insulinica persistente durante il digiuno).

► In presenza di un insulinoma, il 43% dei pazienti presenta un episodio di ipoglicemia diagnostico nelle prime 12 h e circa il 90% nelle prime 48 h.

Interpretazione del test al digiuno:

- Insulina: un valore plasmatico di insulina pari o maggiore di 3 μ U/ml dosato con metodica ICMA (>6 μ U/ml con metodica IRMA) in presenza di glicemia < 55 mg% è indicativo di inappropriata secrezione di insulina ed è suggestivo di insulinoma o altro iperinsulinismo endogeno. In alcuni insulinomi, tuttavia, il valore della glicemia scende poco al di sotto di 50 mg%.

► Un rapporto insulina/glucosio maggiore di 0.3 in presenza di ipoglicemia è presente nella quasi totalità dei pazienti con insulinoma o con patologie dell'insula pancreatica con iperinsulinismo organico.

- C-peptide: il valore del C-peptide consente la differenziazione delle forme di iperinsulinismo esogene (comprese quelle da somministrazione factitia) da quelle endogene. Nei soggetti ipoglicemici senza insulinoma allorchè il valore della glicemia scende al di sotto di 45 mg% il valore di C-peptide è sempre inferiore a 0.6 ng/ml (0.2 nmol/L)

- Proinsulina: in associazione a valori di glicemia < 45 mg%, livelli di proinsulina > 5 pmol/l sono diagnostici per insulinoma. Vista la scarsa diffusione di tale determinazione, tuttavia, è necessario precisare che la predittività del test al digiuno non è ridotta dal suo mancato dosaggio.

- Beta-idrossibutirrato: costantemente elevato nei soggetti normali sottoposti a digiuno protratto, il valore di questo analita rimane basso nei pazienti con insulinoma a causa dell'effetto antichetogenico della persistente secrezione insulinica. Nel corso del test valori < 2.7 mmol/l sono pertanto suggestivi per insulinoma. Nei centri in cui tale dosaggio non è disponibile, la valutazione semiquantitativa dei chetoni urinari mediante strisce reattive può essere di aiuto.

- Risposta al glucagone: i soggetti normali, dopo un periodo di digiuno presentano deplezione delle riserve di glicogeno epatico. Nell'insulinoma, a causa dell'effetto della protratta iperinsulinemia, al termine del digiuno il paziente è ancora responsivo al test con glucagone con immissione di glucosio dal fegato e rialzo della glicemia. Il test è positivo per insulinoma se si ha un incremento della glicemia maggiore di 25 mg/dl nei 20-30 minuti successivi alla iniezione in bolo di glucagone.

► un reperto suggestivo per insulinoma può essere riscontrato in caso di:

- a) Presenza di anticorpi antirecettore dell'insulina
- b) Nesidioblastosi, condizione di ipoglicemia in cui l'eccesso di insulina è dovuto a nesidioblasti derivati dall'epitelio dei dotti pancreatici e dalle cellule endocrine beta insulari.
- c) Assunzione occulta di farmaci secretagoghi (come le sulfaniluree)

► in corso di ipoglicemia, valori elevati di insulina in associazione a valori soppressi di C-peptide sono suggestivi di ipoglicemia insulino-indotta (somministrazione esogena)

► l'associazione di ipoglicemia con valori bassi di insulina e di C-peptide è suggestiva di ipoglicemia indotta da neoplasia non insulare. In questi casi eseguire il dosaggio dell'IGF-II ed uno studio di immagine. Deve inoltre essere escluso il deficit di ormoni controregolatori (cortisolo e GH) o l'ipopituitarismo.

IPOGLICEMIA DA INSULINOMA

Diagnosi laboratoristica : la soddisfazione della triade di Whipple seguita dal test al digiuno (nella maggior parte è sufficiente una durata limitata a 48 h) consente di confermare una inappropriata secrezione di insulina.

► Come in caso di altre neoplasie neuroendocrine del pancreas è frequente la elevazione dei valori plasmatici della Cromogranina A, B (la più frequentemente positiva) e C. Scarsamente utile è la determinazione dell'enolasi neurono specifica (NES).

Diagnosi di immagine: dopo aver stabilito la diagnosi biochimica, la localizzazione dell'insulinoma con tecniche di immagine è indispensabile per guidare il chirurgo:

- L'ecografia tradizionale per via trans-addominale ha una bassa sensibilità (<20% dei casi) mentre la TC con mezzo di contrasto e la RMN mostrano una sensibilità elevata, anche se dipendente dalle dimensioni della neoplasia (pari a circa il 90% in caso di dimensioni > 3 cm).
- La scintigrafia con octreotide ("Octreoscan") ha una limitata sensibilità, dovuta alla incostante espressione dei recettori per la somatostatina (la sensibilità massima riportata per gli insulinomi è del 50% circa).

- L'ecografia per via endoscopica è altamente sensibile nella localizzazione dei tumori pancreatici (80 - 90% dei casi) e consente l'esecuzione di manovre bioetiche guidate. Tuttavia presenta scarsa sensibilità nella localizzazione dei tumori extrapancreatici.
 - Non sono disponibili studi sufficientemente ampi per stabilire l'esatto ruolo della PET, anche se le segnalazioni presenti in letteratura con nuovi traccianti sembrano mostrare accuratezza diagnostica maggiore della TC e della RMN.
- Il limite di sensibilità di tutte le metodiche di immagine è di circa 5 mm.

Quando le tecniche di immagine non consentono una localizzazione certa, deve essere utilizzata l'angiografia selettiva con stimolazione intrarteriosa con calcio gluconato.

La procedura prevede l'incannulazione delle seguenti arterie:

- 1) gastroduodenale (perfusione della testa e del processo uncinato)
- 2) pancreatico-duodenale inferiore (testa e processo uncinato)
- 3) mesenterica superiore (testa e processo uncinato)
- 4) splenica (corpo e coda)
- 5) epatica (il fegato)

L'infusione arteriosa di calcio gluconato è uno stimolo potente per la secrezione di insulina da parte delle insule presenti nel territorio di distribuzione della arteria interessata. Le arterie sono stimulate a distanza di 15 minuti l'una dall'altra. La dose di calcio infusa è di 1 mg/kg per iniezione in bolo lento (30 secondi)

Nel corso dello stimolo delle singole arterie, viene prelevato il sangue refluo dalla vena epatica di destra nei primi tre minuti, ad intervalli di 30 secondi.

Non è necessario incannulare entrambi le vene epatiche perché non è dimostrato un gradiente tra le due vene e perché tecnicamente la vena epatica di sinistra è più difficile da incannulare)

- Interpretazione del test: un aumento del valore dell'insulina plasmatica superiore di due volte rispetto al valore basale è probante per la presenza di un insulinoma nel territorio di distribuzione dell'arteria stimolata.

Bibliografia Essenziale

- 1) Service, FJ. Hypoglycemic disorders [see comments]. *N Engl J Med* 1995; 332:1144.
- 2) Schwartz, NS, Clutter, WE, Shah, SD, Cryer, PE. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J Clin Invest* 1987; 79:777.
- 3) Mitrakou, A, Ryan, C, Veneman, T, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 1991; 260:E67.
- 4) Hirshberg, B, Livi, A, Bartlett, DL, et al. Forty-eight-hour fast: The diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3222.
- 5) Service, FJ, Natt, N. The prolonged fast. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3973.
- 6) Fajans, SS, Floyd, JC Jr. Fasting hypoglycemia in adults. *N Engl J Med* 1976; 294:766.
- 7) Service, FJ, Dale, AJ, Elveback, LR, Jiang, NS. Insulinoma: Clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 1976; 51:417.
- 8) Service, FJ, O'Brien, PC, McMahon, MM, Kao, PC. C-peptide during the prolonged fast in insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:655.
- 9) O'Brien, T, O'Brien, PC, Service, FJ. Insulin surrogates in insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:448.
- 10) Zimmer T et al. *Digestion* 2000, 62 (suppl 1): 45-50
- 11) O'Shea D, Rohrer-Theus A., Lynn A, Jackson E and Bloom SR. Localization of Insulinomas by selective Intraarterial Calcium Injection, *JCEM* 1996 (81): 1623-27
- 12) Mazzaferri E, Samaan N. *Endocrine Tumors*. Blackwell Scientific Publication 1993
- 13) *Diabetes Mellitus*. Joslin's 2005, Lippincot Williams & Wilkins, fourteenth edition
- 14) www.uptodate.com, J. Service. Hypoglycemic disorders. Last accessed: March 2007