



www.associazionemediciendocrinologi.it



www.aace.com

12° Congresso Nazionale AME

Associazione Medici Endocrinologi

6th Joint Meeting with AACE

American Association of Clinical Endocrinologists

Update in Endocrinologia Clinica

 **European Society of Endocrinology**
the European hormone society

 **IRE**
ISTITUTO NAZIONALE TUMORI
REGINA ELENA

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Terapia delle ipoglicemie

Roberto BALDELLI M.D., Ph.D.

“Regina Elena”
Italian National Cancer Institute, Rome

Unit of Endocrinology

baldelli@ifo.it



Cause di ipoglicemia

- **Ipoglicemia nel soggetto affetto da diabete mellito (in terapia con ipoglicemizzanti orali o insulina)**
- **Ipoglicemia nel soggetto non affetto da diabete mellito**

Cause di ipoglicemia

- Ipoglicemia nel soggetto affetto da diabete mellito (in terapia con ipoglicemizzanti orali o insulina)
- **Ipoglicemia nel soggetto non affetto da diabete mellito**

Cause di ipoglicemia

- Ipoglicemia nel soggetto affetto da diabete mellito (in terapia con ipoglicemizzanti orali o insulina)
- **Ipoglicemia nel soggetto non affetto da diabete mellito:**
 1. Malato e/o medicalizzato
 2. Apparentemente sano

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

JCEM, 2009 Mar;94(3):709-28

a) Malato e/o medicalizzato

- **Farmaci:**
 - ✓ Insulina o ipoglicemizzanti orali (ipoglicemia factitia)
 - ✓ Alcool
 - ✓ Altri (vedere in seguito)
- **Malattie critiche:**
 - ✓ Insufficienza epatica, renale, cardiaca
 - ✓ Sepsi
 - ✓ Inanizione
- **Deficit ormonali:**
 - ✓ Insufficienza surrenalica
 - ✓ Deficit di glucagone (pancreasectomizzati) e adrenalina (surrenectomizzati)
 - ✓ Tumori non-insulari

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

JCEM, 2009 Mar;94(3):709-28

a) Malato e/o medicalizzato

- **Farmaci:**
 - ✓ Insulina o ipoglicemizzanti orali (ipoglicemia factitia)
 - ✓ Alcool
 - ✓ Altri (vedere in seguito)
- **Malattie critiche:**
 - ✓ Insufficienza epatica, renale, cardiaca
 - ✓ Sepsi
 - ✓ Inanizione
- **Deficit ormonali:**
 - ✓ Insufficienza surrenalica
 - ✓ Deficit di glucagone (pancreasectomizzati) e adrenalina (surrenectomizzati)
 - ✓ Tumori non-insulari

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

- **Farmaci non ipoglicemizzanti che possono causare ipoglicemia:**

- ✓ **Qualità dell'evidenza moderata**

- ❖ Chinino
- ❖ Indometacina

- ✓ **Qualità dell'evidenza bassa**

- ❖ Artemisinina
- ❖ Litio
- ❖ IGF-1

JCEM, 2009 Mar;94(3):709-28

- ✓ **Qualità dell'evidenza bassissima (ma >25 casi accertati)**

- ❖ ACEi
- ❖ Sartani
- ❖ Levofloxacinina
- ❖ Mifepristone
- ❖ Trimetoprim/Sulfametossazolo
- ❖ Eparina
- ❖ 6-Mercaptopurina

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

Farmaci non ipoglicemizzanti che possono causare ipoglicemia:

INIBITORI TIROSIN CHINASI

La tirosin-chinasi è un enzima chiave utilizzato in molte vie di trasmissione del messaggio intracellulare.

Gli inibitori delle tirosin-chinasi si sono rivelati vincenti nel trattamento della leucemia mieloide cronica, del carcinoma renale, dei tumori stromali gastrointestinali e di altre neoplasie maligne.

Diverse segnalazioni hanno però evidenziato un possibile effetto di questi agenti sul glucosio ematico.

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

Farmaci non ipoglicemizzanti che possono causare ipoglicemia:

INIBITORI TIROSIN CHINASI

Ricercatori del Penn State Milton Hershey Medical Center hanno quindi analizzato retrospettivamente la glicemia in pazienti diabetici (n = 17) e non diabetici (n = 61) trattati con dasatinib (n = 8), imatinib (n = 39), sorafenib (n = 23) e sunitinib (n = 30).

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

Farmaci non ipoglicemizzanti che possono causare ipoglicemia:

INIBITORI TIROSIN CHINASI

Le riduzioni medie della glicemia erano 53 mg/dL per dasatinib, 9 mg/dL per imatinib, 12 mg/dL per sorafenib e 14 mg/dL per sunitinib, tutte statisticamente significative.

Interessante è anche l'osservazione che il 47% (8 su 17) dei pazienti ha potuto interrompere l'assunzione dei farmaci anti-diabetici in virtù di questi effetti, incluso il trattamento con insulina, mentre solo uno ha sviluppato ipoglicemia sintomatica durante la terapia anti-angiogenica.

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

b) Soggetto apparentemente sano

- Iperinsulinismo endogeno:
 - ✓ Insulinoma
 - ✓ Disordini funzionali della beta-cellula (nesidioblastosi)
 - ❖ Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia
 - ❖ Ipoglicemia post bypass gastrico
 - ✓ Ipoglicemia autoimmune
 - ❖ Anticorpi anti-insulina
 - ❖ Anticorpi contro il recettore insulinico

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

TERAPIA SPECIFICA

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

JCEM, 2009 Mar;94(3):709-28

a) Malato e/o medicalizzato

- **Farmaci:**
 - ✓ Insulina o ipoglicemizzanti orali (ipoglicemia factitia)
 - ✓ Alcool
 - ✓ Altri (vedere in seguito)
- **Malattie critiche:**
 - ✓ Insufficienza epatica, renale, cardiaca
 - ✓ Sepsi
 - ✓ Inanizione
- **Deficit ormonali:**
 - ✓ Insufficienza surrenalica
 - ✓ Deficit di glucagone (pancreasectomizzati) e adrenalina (surrenectomizzati)
 - ✓ Tumori non-insulari

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

JCEM, 2009 Mar;94(3):709-28

a) Malato e/o medicalizzato

- **Farmaci:**

- ✓ Insulina o ipoglicemizzanti orali (ipoglicemia factitia)
- ✓ Alcool
- ✓ Altri (vedere in seguito)



1. SOSPENDERE L'ASSUNZIONE DEI FARMACI RESPONSABILI
2. ASTENERSI DALL'ASSUNZIONE DI ALCOL

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

JCEM, 2009 Mar;94(3):709-28

a) Malato e/o medicalizzato

- **Malattie critiche:**
 - ✓ Insufficienza epatica, renale, cardiaca
 - ✓ Sepsi
 - ✓ Inanizione


Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

a) Malato e/o medicalizzato

Diabetes Care. 2010 Mar;33(3):467-72

- **Malattie critiche:**

- ✓ Insufficienza epatica, renale, cardiaca
- ✓ Sepsi
- ✓ Inanizione

- 
1. TERAPIA SPECIFICA
 2. INFUSIONE DI GLUCOSIO EV
 3. NUTRIZIONE ENTERALE O PARENTERALE
 4. SISTEMI DI MONITORAGGIO IN CONTINUO DELLA GLICEMIA PER I PAZIENTI CRITICI

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

JCEM, 2009 Mar;94(3):709-28

a) Malato e/o medicalizzato



1. TERAPIA SOSTITUTIVA SPECIFICA
2. NELLE FORME ACUTE GLUCOSIO E.V.

- **Deficit ormonali:**

- ✓ Insufficienza surrenalica
- ✓ Deficit di glucagone (pancreasectomizzati) e adrenalina (surrenectomizzati)
- ✓ Tumori non-insulari

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

b) Soggetto apparentemente sano

- **Iperinsulinismo endogeno:**
 - ✓ Insulinoma
 - ✓ Disordini funzionali della beta-cellula (nesidioblastosi)
 - ❖ Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia
 - ❖ Ipoglicemia post bypass gastrico
 - ✓ Ipoglicemia autoimmune
 - ❖ Anticorpi anti-insulina (S. di Hirata)
 - ❖ Anticorpi contro il recettore insulinico

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

b) Soggetto apparentemente sano

- **Iperinsulinismo endogeno:**
 - ✓ Insulinoma
- **Diazossido (PROGLICEM®);**
dosaggio per adulti: 3-8 mg/kg/die diviso in due dosi giornaliere fino a 1000 mg/die
- **Chirurgia**
- **Analoghi somatostatina**
- **Terapia radiometabolica**

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

b) Soggetto apparentemente sano

- **Iperinsulinismo endogeno:**

[Case Rep Gastrointest Med.](#) 2012;2012:164305

BMJ Case Rep. 2011 Oct 11

Avicenna J Med. 2012 Apr;2(2):45-7

- ✓ **Disordini funzionali della beta-cellula (nesidioblastosi)**

- ❖ **Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia**

- ❖ **Ipoglicemia post bypass gastrico**

- Intervento dietetico (pasti frequenti)
- Inibitori dell' α -glucosidasi (acarbosio)
- Diazossido (PROGLICEM[®]) allo stesso dosaggio per l'insulinoma fino a 1000 mg/die
- Analoghi della somatostatina
- Pancreasectomia parziale o subtotale

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

b) Soggetto apparentemente sano

Diabetes Metab. 2006 Dec;32(6):598-603

Intern Med. 2013;52(3):369-72

[J Clin Endocrinol Metab.](#) 2009 Mar;94(3):709-28

- **Iperinsulinismo endogeno:**

- ✓ **Ipglicemia autoimmune**

- ❖ **Anticorpi anti-insulina**

- ❖ **Anticorpi contro il recettore insulinico**

- Valutare condizioni morbose eventualmente associate (morbo di Graves, mieloma multiplo...)
- Intervento dietetico (pasti frequenti, supplementazione con amido di mais prima di andare a dormire per controllare le ipoglicemie notturne)
- Diazossido (PROGLICEM®) allo stesso dosaggio per l'insulinoma fino a 1000 mg/die
- Corticosteroidi o altri farmaci immunosoppressivi

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

Ipoglicemia reattiva

Prima di ricorrere ai farmaci per curare l'ipoglicemia reattiva, è necessario intervenire sulla dieta, attraverso la correzione sia del modo in cui si mangia, che della scelta dei cibi.

Di seguito, sono riassunte alcune tra le linee guida più importanti per evitare l'insorgere dell'ipoglicemia reattiva:

1. Frazionare i pasti in più spuntini durante il giorno, evitando di far passare oltre 3 ore da uno spuntino all'altro
2. Evitare di assumere alimenti ricchi di zuccheri a stomaco vuoto
3. Limitare l'assunzione di zuccheri semplici
4. Preferire zuccheri complessi
5. Preferire frutta e verdura
6. Non bere alcolici a stomaco vuoto
7. Preferire alimenti integrali e ricchi di fibre, in grado di rallentare l'assorbimento del glucosio a livello intestinale

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

Ipoglicemia reattiva

1. Oltre a queste semplici regole alimentari, si raccomanda di abbinare sempre un esercizio fisico regolare, che - nei pazienti affetti da ipoglicemia reattiva – deve essere moderato, mai eccessivo.
2. Non svolgere attività fisica a digiuno

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

Ipoglicemia reattiva

È doveroso ricordare, comunque, che l'ipoglicemia reattiva potrebbe associarsi al diabete mellito di tipo II (nella **fase d'esordio precoce**): in questo caso, la sintomatologia adrenergica (rilascio incontrollato di adrenalina, aumento dell'attività simpatica, debolezza, palpitazioni, fame estrema ecc.) tende ad insorgere dopo 4-5 ore dal termine del pasto.

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

Ipoglicemia reattiva

È doveroso ricordare, comunque, che l'ipoglicemia reattiva potrebbe associarsi al diabete mellito di tipo II (nella **fase d'esordio precoce**): in questo caso, la sintomatologia adrenergica (rilascio incontrollato di adrenalina, aumento dell'attività simpatica, debolezza, palpitazioni, fame estrema ecc.) tende ad insorgere dopo 4-5 ore dal termine del pasto.

L'insulinoresistenza fa sì che dopo il pasto si manifesti una temporanea iperglicemia post-prandiale, a cui segue una massiccia secrezione di insulina.

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

Ipoglicemia reattiva

È doveroso ricordare, comunque, che l'ipoglicemia reattiva potrebbe associarsi al diabete mellito di tipo II (nella **fase d'esordio precoce**): in questo caso, la sintomatologia adrenergica (rilascio incontrollato di adrenalina, aumento dell'attività simpatica, astenia, palpitazioni, fame estrema ecc.) tende ad insorgere dopo 4-5 ore dal termine del pasto.

L'insulinoresistenza fa sì che dopo il pasto si manifesti una temporanea iperglicemia post-prandiale, a cui segue una massiccia secrezione di insulina.

Nella seconda fase, dopo 4-5 ore di digiuno, insorge un'ipoglicemia reattiva anche importante. In questo caso, è raccomandata **l'assunzione di glucosio e carboidrati a medio indice glicemico**; il glucagone va somministrato solo in caso di ipoglicemia reattiva grave, nel caso la somministrazione orale di glucosio non sia sufficiente per invertire la sintomatologia.

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

Ipoglicemia reattiva

Indice glicemico



L'indice glicemico (IG) rappresenta la velocità con cui aumenta la glicemia in seguito all'assunzione di 50 grammi di carboidrati. La velocità si esprime in percentuali prendendo il glucosio come punto di riferimento (100%).

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

Ipoglicemia reattiva

Indice glicemico



L'indice glicemico (IG) rappresenta la velocità con cui aumenta la glicemia in seguito all'assunzione di 50 grammi di carboidrati. La velocità si esprime in percentuali prendendo il glucosio come punto di riferimento (100%).

Un indice glicemico pari a 50 indica che l'alimento preso in esame innalza la glicemia con una velocità che è la metà di quella del glucosio.

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

Ipoglicemia reattiva

Indice glicemico



L'indice glicemico (IG) rappresenta la velocità con cui aumenta la glicemia in seguito all'assunzione di 50 grammi di carboidrati. La velocità si esprime in percentuali prendendo il glucosio come punto di riferimento (100%).

Un indice glicemico pari a 50 indica che l'alimento preso in esame innalza la glicemia con una velocità che è la metà di quella del glucosio.

Questo dato è influenzato in primo luogo dalla qualità dei carboidrati; in generale, tanto più sono semplici e raffinati, tanto più l'indice glicemico aumenta.

Cause di ipoglicemia nel soggetto non diabetico

Ipoglicemia reattiva



Indice glicemico

ALTO INDICE: glucosio, miele, pane bianco, patate cereali, cracker, cereali per la prima colazione, uva, banane, CAROTE, riso.

MODERATO INDICE: pane integrale, pasta*, mais, arance, cereali integrali per prima colazione, riso brillato.

BASSO INDICE: fruttosio, yogurt, piselli, mele, pesche, fagioli, noci, riso parboiled, latte.

*tra i vari tipi di pasta, gli spaghetti sono quelli con l'indice glicemico più basso.

Conclusioni

La terapia dell'ipoglicemia si basa chiaramente sulla rimozione della cause organiche che la producono (farmaci, insulinoma ecc).

Principalmente l'intervento negli altri casi è di tipo educativo con approccio dietologico che risulta essere fondamentale.



Appetecchia Marialuisa

Barnabei Agnese



Adinolfi Valerio

Di Giacinto Paola

Paoloni Antonella

Rizza Laura

Rota Francesca