

## IPOGLICEMIA: COSA FARE QUANDO SI PRESENTA IN ASSENZA DI DIABETE

Damiano Gullo, Miriam Magliozzo, Maria Luisa Arpi

*U.O.C. di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania, ARNAS Garibaldi, Catania*

*Autore corrispondente Damiano Gullo E mail [damiano.gullo@poste.it](mailto:damiano.gullo@poste.it)*

### **Introduzione**

Quando l'ipoglicemia si presenta in soggetti non diabetici si delinea un percorso diagnostico complesso, anche per lo specialista, a motivo della scarsa specificità dei sintomi e la molteplicità delle cause. Prima di iniziare la valutazione clinica va verificata la classica triade di Whipple, cioè bassi valori glicemici (<55 mg/dL), sintomi autonomici/neuroglicopenici e risoluzione dopo somministrazione di glucosio. La valutazione diagnostica inizia con una anamnesi riguardante l'uso di farmaci o integratori, presenza di malattie epatiche o renali, malnutrizione, carenze ormonali, specie l'insufficienza surrenalica, e tumori a cellule non-insulari che secernono IGF-II (*non-islet cell tumor hypoglycemia* - NICTH). L'ipoglicemia può anche far seguito a interventi di chirurgia bariatrica. In soggetti che sono apparentemente sani sono possibili inoltre l'iperinsulinismo endogeno dovuto a insulinomi, i disturbi funzionali delle cellule beta o la sindrome insulinica autoimmune (ad es. da acido alfa-lipoico), così come cause fattizie (Tabella 1).

### **Diagnosi di laboratorio e strumentale**

La diagnosi biochimica si effettua al momento della comparsa dei sintomi o durante un test del digiuno prolungato della durata di 72 ore da effettuare in regime di ricovero. Si eseguono contestualmente i dosaggi di glicemia, insulinemia, C-peptide, pro-insulina (non sempre disponibile) e  $\beta$ -idrossibutirrato con strisce reattive per misurazione della chetonemia. In presenza di bassi valori glicemici (<45 mg/dL), la diagnosi di insulinoma è supportata da valori di insulinemia  $\geq 3 \mu\text{U/mL}$  (in genere mai superiori  $150 \mu\text{U/mL}$ ), C-peptide  $\geq 0.6 \text{ ng/mL}$ , proinsulina  $\geq 5 \text{ pmol/L}$ ,  $\beta$ -idrossibutirrato  $\leq 2.7 \text{ mmol/L}$  (basse concentrazioni sono indice di produzione di insulina o fattori insulinosimili che inibiscono la chetogenesi). Al momento dell'ipoglicemia o al completamento del test del digiuno si somministra 1 mg di glucagone *iv* con dosaggio della glicemia dopo 20 e 30 minuti. Nei soggetti normali dopo 72 ore non vi sarà risposta glicemica al glucagone, per il fisiologico esaurimento di depositi di glicogeno epatico; nei pazienti con insulinoma o fattori insulinogenici si osserverà un aumento di almeno 25 mg/dl rispetto al valore basale (1). L'aumento dell'insulinemia potrebbe anche essere secondario all'uso fattizio di

insulina (in questo caso i valori del C-peptide sono bassi) o di sulfaniluree o repaglinide. Nelle NICTH i valori di insulinemia e C-peptide sono ridotti o soppressi (Tabella 2).

Alcune forme di ipoglicemia si possono osservare nel periodo post prandiale (forme reattive). Il test del pasto misto va preferito al carico orale di glucosio (OGTT) in quanto più fisiologico. Glicemia e insulinemia si dosano ogni 30 minuti per 5 ore, registrando l'eventuale presenza della sintomatologia caratteristica.

L'ipoglicemia autoimmune (*Insulin autoimmune syndrome*, IAS o s. di Hirata) va sospettata in presenza di valori elevati di insulinemia (da 200 fino anche a 100.000  $\mu\text{U}/\text{mL}$ ). La ricerca degli anticorpi anti-insulina può essere qualitativa (precipitazione con PEG) oppure quantitativa (dosaggio anticorpi anti-insulina). Stanno diventando relativamente frequenti in Italia le forme associate all'uso di integratori a base di acido alfa-lipoico in soggetti con HLA predisponenti (2)

A completamento degli esami descritti il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) si sta rivelando molto utile per identificare gli episodi ipoglicemici, specie notturni.

Il sospetto di insulinoma va confermato con TAC e RMN e soprattutto con l'ecoendoscopia. La diagnosi innovativa dei tumori neuroendocrini si avvale dell'esame PET/CT con il radiofarmaco  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, che si lega ai recettori della somatostatina, da utilizzare nei casi in cui i precedenti esami sono negativi.

## **Conclusione**

In conclusione, in presenza di ipoglicemia spontanea non diabetica sono necessari accurati accertamenti diagnostici prima di indirizzare il trattamento nutrizionale, medico e/o chirurgico.

Tabella 1. Classificazione delle cause di ipoglicemia

Neoplasie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulinoma</li> <li>• NICTH (<i>non-islet cell tumor hypoglycemia</i>)</li> </ul>
Forme reattive: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intolleranza ai carboidrati</li> <li>• Interventi di chirurgia bariatrica</li> <li>• Difetti enzimatici</li> </ul>
Da farmaci (es. farmaci psicotropi e chinoloni) e da alcool ( <i>binge drinking</i> )
Forme fattizie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulina esogena</li> <li>• Sulfaniluree/repaglinide</li> </ul>
Malattie sistemiche <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grave insufficienza d'organo (epatica, renale, cardiaca)</li> <li>• Sepsi</li> </ul>
Sindrome insulinica autoimmune o s. di Hirata
Deficit ormoni controregolatori
Glicogenosi e altri difetti enzimatici
Nesidioblastosi

Tabella 2. Diagnosi differenziale di alcune forme di ipoglicemia.

	Insulinoma (Cut-off test digiuno)	Sulfaniluree/ repaglinide	Insulina esogena	IAS	NICTH
Insulina	≥ 3 μU/ml	↑↑	↑↑	↑↑↑	↓↓
C-peptide	≥ 0.6 ng/mL	↑↑	↓↓	↑	↓↓
Beta- idrossibutirrato	≤ 2.7 mmol/L	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
Ab anti-insulina				Presenti	

**Conflitto di interesse.** Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

**Consenso informato.** Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

**Studi sugli animali.** Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

## Lecture consigliate

1. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ. Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):709-28.
2. Gullo D, Evans JL, Sortino G, Goldfine ID, Vigneri R. Insulin autoimmune syndrome (Hirata Disease) in European Caucasians taking  $\alpha$ -lipoic acid. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Aug;81(2):204-9. doi: 10.1111/cen.12334.
3. Gullo D, Arpi ML. Diagnosi e terapia dei disturbi ipoglicemici. *L'Endocrinologo.* 2003 Dec; 4: 174-186. <https://doi.org/10.1007/BF03344473>.