

Ipoglicemia e coma ipoglicemico

Si definisce ipoglicemia una riduzione dei livelli ematici di glucosio a livelli tali da scatenare una sintomatologia che si risolve prontamente dopo la loro normalizzazione.

La sintomatologia generalmente si manifesta per valori di glicemia < 50 mg/dl ma, in caso di neuropatia o vasculopatia cerebrale, sono sufficienti livelli ematici di glucosio più alti (70 mg/dl).

FISIOPATOLOGIA

Il cervello utilizza il glucosio plasmatico come principale fonte di energia.

Infatti, la barriera emato-encefalica impedisce il passaggio degli acidi grassi liberi legati all'albumina e la velocità di trasporto dei chetoni al cervello è troppo bassa per soddisfare il fabbisogno energetico.

La captazione ad opera delle cellule cerebrali del glucosio plasmatico, inoltre, risulta indipendente dall'insulina.

Specifici centri situati nel SNC controllano i livelli di glucosio plasmatico e reagiscono ad una sua potenziale carenza aumentando rapidamente l'attività del sistema nervoso adrenergico, con conseguente rilascio di adrenalina.

Risposte neuroendocrine addizionali comprendono:

- Aumento della secrezione di glucagone con riduzione di quella dell'insulina
- Aumento della secrezione di ormone della crescita (GH) e di cortisolo.

L'adrenalina ed il glucagone mediano la risposta acuta all'ipoglicemia (rapida increzione).

L'aumento della secrezione di adrenalina all'ipoglicemia dura 2-4 h, quella del glucagone è invece fugace e si esaurisce nel giro di 20 min.

Il GH ed il cortisolo mediano la risposta tardiva all'ipoglicemia. La loro increzione infatti aumenta dopo 3-4h. La durata della risposta tardiva è di 5-12 h.

Gli ormoni controregolatori agiscono essenzialmente:

- Stimolando la metabolizzazione del glicogeno epatico a glucosio e la gluconeogenesi epatica
- Riducendo l'utilizzazione del glucosio da parte dei tessuti non-nervosi

Ciò aumenta la disponibilità di glucosio per le cellule cerebrali.

Qualora la risposta neuroendocrina all'ipoglicemia sia insufficiente, l'attività dei centri cerebrali superiori si riduce in modo da minimizzare il fabbisogno energetico del cervello. Il persistere dell'ipoglicemia conduce a deficit neurologici irreversibili ed alla morte.

ETIOLOGIA

Si distinguono:

Ipoglicemie spontanee o a digiuno

Insorgono dopo 5 h da un pasto

Possono essere:

Con eccesso di insulina

- Assunzione di insulina esogena
- Assunzione di sulfaniluree
- Insulinoma
- Disordini autoimmuni con formazione di anticorpi anti-insulina o anti-recettore dell'insulina
- Terapia a base di pentamidina

Con insulina normale

- *Da aumentata utilizzazione di glucosio*
 - Tumori extrapancreatici
- *Da ridotta produzione di glucosio*

- Deficit di ormoni controregolatori
- Deficit enzimatici
- Malnutrizione
- Epatopatie (per ridotta glicogenolisi e gluconeogenesi epatica)
- IRC (per ridotta produzione renale di glucosio)
- Alcol
- Farmaci (propranololo, salicilati)

Ipoglicemie reattive o post-prandiali

Insorgono entro le prime 5 h dal pasto

- Alimentare o reattiva da interventi di gastroresenzione e gastrodigiunostomia. Tali interventi, infatti, comportano un accelerato svuotamento gastrico con rapido assorbimento intestinale di glucosio ed ipersecrezione di incretine (GIP, GLP-1). La conseguenza è un'ipersecrezione di insulina responsabile di ipoglicemia
- Da galattosemia
- Da intolleranza al fruttosio
- Da ipersensibilità alla leucina

Nel pz diabetico le cause più comuni di ipoglicemia sono:

- Sovradosaggio di insulina/ipoglicemizanti orali
- Cambio di farmaco
- Dieta inadeguata/digiuno
- Esercizio fisico, per eccessivo consumo di glucosio
- Neuropatia autonoma
- Infezioni
- Interazioni farmacologiche
Es. spiazzamento di sulfaniluree (SU) dalle proteine plasmatiche ad opera di FANS con conseguente aumento delle concentrazioni libere ed attive di SU

QUADRO CLINICO

Comprende segni e sintomi

- ***Di attivazione adrenergica***
- ***Neuroglicopenici (da deficit energetico cerebrale)***

Segni e sintomi di attivazione adrenergica

Compaiono solitamente in seguito a riduzioni della glicemia acute e meno marcate di quelle che causano manifestazioni neuroglicopeniche, costituendo segnali di allarme.

- Ansia
- Irrequietezza
- Tremori
- Pallore
- Sudorazione algida
- Midriasi
- Palpitazioni e tachicardia
- Aumento della PA
- Senso di fame

Mancano in caso di trattamento con beta-bloccanti non selettivi e di neuropatia diabetica

N.B. Con il passare del tempo la risposta autonoma si realizza in risposta a valori sempre più bassi di glicemia. Ciò può rendere le crisi ipoglicemiche paucisintomatiche.

Segni e sintomi neuroglicopenici

Fanno seguito a quella autonoma per riduzioni più marcate della glicemia.

- Astenia
- Cefalea
- Difficoltà di concentrazione
- Eloquio rallentato
- Comportamento irrequieto ed aggressivo
- Disturbi visivi (diplopia)
- Convulsioni
- Ipotermia
- Possibile positiva del segno di Babinsky
- Stato confusionale
- Coma, che in genere compare quando in un soggetto adulto la glicemia scende al di sotto di 40 mg/dl.

DIAGNOSI

La diagnosi di ipoglicemia si basa sulla triade di Whipple

- Segni e sintomi di ipoglicemia
- Glicemia < 50 mg/dl nel maschio adulto; < 45 mg/dl nella donna adulta; < 40 mg/dl nei bambini
- Remissione della sintomatologia dopo terapia

Per la diagnosi sono necessari almeno 2 dei 3 elementi della triade

Iter diagnostico nel pz con segni e sintomi suggestivi di ipoglicemia

↓

Anamnesi

In presenza di DM, mira a stabilire:

Tipo di DM (1 o 2)

Terapia in atto (insulina, sulfaniluree, emivita del farmaco, dose, ultima somministrazione, variazioni o errori posologici, sede di iniezione dell'insulina)

Eventuali fattori scatenanti (ridotto o ritardato apporto alimentare, intenso esercizio fisico, assunzione di altri farmaci, alcol, stress, infezioni, epatopatie, insufficienza renale)

In assenza di diabete, occorre indagare circa altre possibili cause di ipoglicemia, soprattutto etilismo ed epatopatie

↓

Misurazione della glicemia mediante strisce reattive su sangue capillare (da tuttavia informazioni poco precise per valori glicemici < 70 mg/dl)

↓

Glicemia < 50-70 mg/dl

↓

TERAPIA

- Pz cosciente → 10-20 g di saccarosio per os (2-4 cucchiaini o zollette di zucchero)
- Pz non cosciente
- **Disponibilità di accesso venoso** → 10-20 g di glucosio in bolo ev (30-60 ml di glucosata al 33%) ripetendoli dopo alcuni minuti fino alla ripresa della coscienza (nei bambini glucosata al 10% con una velocità di 3-5 mg/kg/min) → glucosata al 10%, 40 ml/h, in modo da mantenere la glicemia maggiore di 100 mg/dl, fino alla ripresa dell'alimentazione.

- *Accesso venoso non disponibile* → glucagone 0,5 -1 mg im (0,025-0,1 mg/kg nei bambini) → saccarosio per os al risveglio onde evitare che il pz ricada in coma. Il glucagone, infatti, innalza rapidamente la glicemia ma la sua azione è limitata a 60-90 min. Inoltre può causare vomito e risultare scarsamente efficace in caso di digiuno prolungato, ipoglicemia alcolica, epatopatie, diabete, data la scarsa riserva di glicogeno epatico utilizzabile

Se si sospetta insufficienza adrenergica alla base dell'ipoglicemia → idrocortisone

In tutti i casi è necessario un attento monitoraggio della glicemia con stick ogni 15-60 min.

È inoltre necessario eseguire un ECG all'ingresso e dopo 8-12 h o alla dimissione nei pz con coronaropatia poiché l'ipoglicemia può costituire un fattore precipitante

Nel pz con triade di Whipple, spontanea o provocata da un test del digiuno per 72 h (indicato in caso di ipoglicemia ricorrente) al fine di risalire alla causa dell'ipoglicemia si effettuano:

Dosaggio dell'insulinemia

Se bassa o normale, ci si orienta verso:

- Tumori extrapancreatici
in cui l'ipoglicemia è *da aumentata utilizzazione di glucosio*
- Deficit di ormoni controregolatori
- Deficit enzimatici
- Malnutrizione
- Epatopatie (per ridotta glicogenolisi e gluconeogenesi epatica)
- IRC (per ridotta produzione renale di glucosio)
- Alcolismo
- Farmaci (propranololo, salicilati)
In cui l'ipoglicemia è *da ridotta produzione di glucosio*

Se alta → dosaggio del peptide C (secreto in quantità equimolari all'insulina endogena dalla cellule beta del pancreas)

↓

Peptide C soppresso

→ ipoglicemia iatrogena da sovradosaggio di insulina, nel pz diabetico

→ ipoglicemia factitia da autosomministrazione di insulina a scopo dimostrativo

Peptide C elevato

→ Ipoglicemia da sovradosaggio/autosomministrazione a scopo dimostrativo di SU, dimostrabile mediante dosaggio delle SU nel sangue

→ insulinoma, generalmente a sede pancreatica, la cui presenza è confermabile mediante:

- Ocreoscan, positivo nel 60% dei casi
- TC addome con mdc

Peptide C variabile

→ ipoglicemia autoimmune, diagnosticabile in base alla positività di Ab anti-insulina/anti-recettore dell'insulina