

Ipoglicemia nei pazienti con diabete mellito

Il rischio di ipoglicemia nei soggetti con diabete mellito è correlato a diversi fattori di rischio. In corso di terapia i pazienti andrebbero sempre informati al riconoscimento dei sintomi tipici ed educati all'automonitoraggio glicemico

L'ipoglicemia nei pazienti con diabete mellito trattati con insulina o ipoglicemizzanti orali può aumentare la morbilità e la mortalità, il rischio di incidenti stradali, di fratture traumatiche da caduta per perdita di coscienza e di eventi cardiovascolari (*Diabetes Care* 2005; 28: 2948-61).

È perciò importante educare i pazienti all'automonitoraggio glicemico e a riconoscere e trattare i sintomi dell'ipoglicemia (*Can J Diab* 2003; 27, suppl 2: 113-16; www.diabetes.ca).

L'ipoglicemia nei diabetici deriva da un eccesso di attività insulinica esogena ed endogena e da un difetto dei meccanismi ormonali fisiologici di controregolazione, consistenti in un'attivazione precoce di adrenalina e glucagone e poi in un'attivazione tardiva di cortisolo e ormone della crescita (GH) (*Diabetologia* 2002; 45: 937-48).

La ridotta risposta all'ipoglicemia dell'adrenalina nei diabetici può comportare la mancata comparsa dei sintomi neurovegetativi di allarme e quindi spiega i casi di ipoglicemia asintomatica o inavvertita (*NEJM* 2004; 350: 2272-79). I sintomi dell'ipoglicemia sono riportati in *tabella 1* (*Diabetes Care* 2005; 28: 1245-49). Il valore soglia per definire l'ipoglicemia è uguale o inferiore a 70 mg/dL di glicemia.

Tabella 1

Sintomi tipici di ipoglicemia nel diabetico

Sintomi neurovegetativi	Sintomi da neuroglicopenia
<ul style="list-style-type: none"> Sudorazione Tremori Palpitazioni Senso di fame 	<ul style="list-style-type: none"> Confusione mentale Coma Convulsioni Disturbi del comportamento

La classificazione dell'ipoglicemia (*tabella 2*) prevede la valutazione associata dei valori di glicemia e della presenza o meno dei sintomi tipici o aspecifici poiché è variabile la soglia individuale della loro comparsa nei diabetici. I fattori di rischio per la comparsa di ipoglicemia sono sintetizzati in *tabella 3*. Il rischio di ipoglicemia è correlato agli schemi terapeutici adottati (*tabella 4*), a interazioni tra farmaci, alla riduzione dell'apporto alimentare o al consumo di alcol, all'aumento del dispendio energetico (per esempio per malattie o febbre o maggiore attività fisica) e all'insufficienza renale cronica e acuta come in caso di disidratazione.

L'incidenza di ipoglicemia grave è maggiore nei diabetici in terapia insulinica (0.02-0.35 episodi/anno/paziente) rispetto ai diabetici in terapia con sulfoniluree (0.009 episodi/anno/paziente) o con metformina (0.0005 episodi/anno/paziente).

La metformina è infatti il farmaco di prima scelta nel diabete mellito di tipo 2 con sovrappeso od obesità (*Diabetes Care* 1999, 22: 33-37), mentre nei diabetici in normopeso non vi sono eviden-

ze che un ipoglicemizzante orale sia migliore di altri (*Diabetes Care* 2000; 23: 1605-11). La terapia con sulfoniluree o biguanide comporta una riduzione media della glicemia a digiuno di 50-80 mg/dL e del 1-2% dell'emoglobina glicata nelle successive otto settimane di terapia. In molti diabetici, non controllati in monoterapia, è necessario associare due o più farmaci e quando comunque non si raggiunge un buon controllo metabolico è indispensabile iniziare la terapia insulinica.

Nel diabete mellito di tipo 1 la terapia multi-iniettiva con insulina è la cura di prima scelta (*NEJM* 2005; 353: 2643-53; *Diabetes Care* 2006; 29: 340-44) per ridurre il rischio di complicanze microvascolari (nefropatia, neuropatia e retinopatia) e macrovascolari (coronaropatia, ictus cerebrale e vasculopatia periferica).

Riguardo al rischio di ipoglicemia, l'analogo glargine a lunga durata d'azione ha dimostrato una riduzione del numero di ipoglicemie notturne rispetto all'insulina NPH (*Health Technol Assess* 2004; 8: 1-72).

Nei diabetici aderenti alle cure che

Tabella 2

Classificazione dell'ipoglicemia nel diabetico

Ipoglicemia grave	Sintomi neurologici che richiedono l'intervento di terzi per l'assunzione di glucosio o glucagone, anche senza disponibilità della determinazione glicemica, e regrediscono con la cura ripristinando una normale glicemia
Ipoglicemia sintomatica documentata	Sintomi tipici associati al riscontro di glicemia uguale o inferiore a 70 mg/dL
Ipoglicemia asintomatica inavvertita	Riscontro di glicemia uguale o inferiore a 70 mg/dL in assenza di sintomi
Ipoglicemia probabile	Sintomi tipici riferiti dal paziente, ma non documentati mediante determinazione della glicemia
Ipoglicemia relativa	Sintomi tipici riferiti dal paziente, ma associati a un riscontro di glicemia superiore a 70 mg/dL

presentano almeno due episodi gravi all'anno di ipoglicemia e almeno un ricovero all'anno per chetoacidosi viene indicato il più costoso uso di microinfusori per l'insulina (*Diabet Med* 2003; 20: 506-93) che riducono ulteriormente il rischio di ipoglicemia (*Diabetes Care* 2005; 28: 1834-35) e ven-

gono attualmente utilizzati solo dal 5% circa dei diabetici di tipo 1 italiani.

Emoglobina glicata

Il miglior indicatore del compenso glicemico medio è il dosaggio dell'emoglobina glicata (HbA1c) che corrisponde al valore medio della glicemia nei 120 giorni precedenti, in relazione alla vita media degli eritrociti, ma non è indicativa dei picchi iperglicemici. Un'emoglobina glicata del 6% corrisponde approssimativamente a una glicemia media di 135 mg/dL. L'obiettivo della terapia è ottenere una emoglobina glicata del 6-7% senza indurre ipoglicemia, con una glicemia a digiuno di 90-130 mg/dL e una glicemia post-prandiale inferiore a 180 mg/dL (*Diabetes Care* 2006; 29, suppl 1: 4-42). Gli obiettivi terapeutici devono comunque essere sempre personalizzati, in considerazione delle numerose variabili individuali.

Autocontrollo glicemico

L'autocontrollo glicemico quotidiano (3-4 glicemie/die) è raccomandato per tutti i diabetici di tipo 1 e per le gravide in terapia insulinica. Anche per i diabetici di tipo 2 in terapia insulinica viene raccomandato un monitoraggio glicemico continuativo almeno in rapporto pari al numero di iniezioni di insulina. Per i diabetici di tipo 2 in terapia con dieta e ipoglicemizzanti orali viene ritenuto utile un monitoraggio non continuativo della glicemia. In tutti i diabetici la frequenza dell'autocontrollo va poi personalizzata in rapporto alle singole condizioni, quali per esempio episodi di ipoglicemia, variazioni di terapia o alimentazione o attività fisica o peso corporeo e malattie intercorrenti.

Prevenzione e terapia

Le raccomandazioni per la prevenzione dell'ipoglicemia nei diabetici (*Can J Diab* 2003; 27: S113-S116) comprendono:

- informare i pazienti in terapia insulinica sul rischio di ipoglicemia, sulla necessità dell'automonitoraggio, sui fattori di rischio inducenti l'ipoglicemia, sul riconoscimento dei sintomi di

ipoglicemia e sulla terapia da attuare;

- ridurre la frequenza degli episodi di moderata ipoglicemia regolando gli schemi di terapia, in modo da ridurre il rischio di comparsa di ipoglicemie asintomatiche inavvertite;
- controllare periodicamente la glicemia notturna nel momento del picco d'azione dell'insulina impiegata;
- assumere al momento di coricarsi uno spuntino contenente almeno 15 g di carboidrati e 15 g di proteine se la glicemia risulta inferiore a 126 mg/dL, allo scopo di ridurre il rischio di ipoglicemia notturna asintomatica. La terapia degli episodi di ipoglicemia nei diabetici coscienti si fonda sulla pronta assunzione di 15-20 g di carboidrati a rapido assorbimento (zollette di zucchero, bevande zuccherate) e nei diabetici incoscienti o con ipoglicemia grave nell'infusione endovenosa di glucosio o/e nella somministrazione intramuscolare di glucagone (1 mg nell'adulto e 0.1-0.2 mg ogni 10 kg di peso corporeo in età pediatrica). Il glucagone deve essere prescritto a tutti i diabetici a rischio di ipoglicemia. Bisogna istruire i pazienti e i familiari all'uso del glucagone in caso di necessità urgente a domicilio. Gli effetti del trattamento dell'ipoglicemia si evidenziano entro 15 minuti, ma possono essere transitori, per cui la glicemia deve essere ricontrollata entro altri 15 minuti perché può essere necessario un ulteriore trattamento. Dato che in caso di ipoglicemia la risposta all'assunzione di glucosio o glucagone può essere transitoria, dopo il ripristino di valori glicemici normali è utile consigliare l'assunzione di uno spuntino o l'anticipo del pasto, in particolare nelle crisi ipoglicemiche che precedono il riposo notturno (*Diabetes Care* 2003; 26: 1902-12).

Tabella 3

Fattori di rischio per l'ipoglicemia nel diabetico

- Dosi eccessive di insulina e/o di ipoglicemizzanti orali
- Ridotta assunzione di cibo (carboidrati) per digiuno o pasto saltato
- Interventi chirurgici
- Consumo di alcolici
- Aumentato esercizio fisico
- Diminuzione del peso corporeo
- Insufficienza renale cronica
- Insufficienza renale acuta (uso di diuretici, disidratazione, ecc)
- Precedenti episodi di ipoglicemia grave o di ipoglicemia asintomatica
- Riscontro di basso valore di emoglobina glicata
- Obiettivo di mantenere basse le glicemie
- Presenza di neuropatia vegetativa

Tabella 4

Principali farmaci per la cura del diabete mellito

Ipotglicemizzanti orali

Potenzianti gli effetti insulinici

- Biguanidi: metformina
- Glitazoni: pioglitazone, rosiglitazone
- Associazioni precostituite

Stimolanti il rilascio di insulina

- Glinidi: repaglinide
- Sulfoniluree: clorpropamide, glibenclamide, gliciclamide, gliclazide, glimepiride, glipizide, gliquidone, tolbutamide
- Associazioni precostituite

Inibenti l'assorbimento del glucosio

- Acarbose (inibitore alfa glicosilasi)

Insuline

Umana biosintetica

- Isofano
- Regolare

Analoghi rapidi

- Aspart
- Glulisina
- Lispro

Analoghi lenti

- Detemir
- Glargine

Siti internet sul diabete mellito

- Center of Disease Control: www.cdc.gov/diabetes/ddthome.htm
- International Diabetes Federation: www.idf.org
- American Diabetes Association: www.diabetes.org
- European Association for the Study of Diabetes: www.easd.org
- Società Italiana di Diabetologia: www.siditalia.it
- Associazione Medici Diabetologi: www.aemmedi.it
- Diabete Italia: www.diabeteitalia.it
- Progetto Diabete: www.progettodiabete.org
- Informazioni sul diabete: www.diabete.net
- Aggiornamenti sul diabete: www.diabeteonline.com