

Case report
Certificato nutrizione clinica

Challenge nutrizionale in caso di dumping sindrome ipoglicemico

Emmanuelle Donati-Foderà Pierangeli

Centromedico Bellinzona

Recapito:

Dr.ssa med. E. Donati-Foderà
FMH medicina interna generale
fodera@centromedico.ch
Centromedico
Viale Officina 7
6500 Bellinzona

1. Riassunto: Paziente 66enne, sottoposta in aprile 2014 a by-pass gastrico prossimale e asportazione stomaco escluso per fallimento a lungo termine di un banding gastrico (12/1999) complicato da esofagite da reflusso e poliposi gastrica. Alcuni mesi dopo accusa episodi di malessere postprandiali (tremore, palpitazioni, sudorazioni) in relazione ad ipoglicemie suggestive di sindrome di dumping tardiva.

Con questo caso illustreremo l'iter diagnostico e terapeutico alla sindrome di dumping, con particolare attenzione a quest'ultimo aspetto. Dopo numerosi tentativi farmacologici infruttuosi, verrà esposto il ruolo cardine di un adeguato regime alimentare nella presa a carico della sindrome di dumping tardiva.

2. Parole chiave: obesità, bypass-gastrico e complicanze metabolico-alimentari, ipoglicemia iperinsulinemica, sindrome di dumping e terapia

3. Anamnesi e risultati:

Paziente nota principalmente per un'ipertensione arteriosa, una sindrome ansioso-depressiva ed obesità permagna (BMI 46 kg/m², peso 118 kg), per la quale viene sottoposta nel mese di dicembre del 1999 a gastric banding. Tale intervento comporta un significativo calo ponderale pari a 25-30 kg con un peso corporeo che si stabilizza per i successivi 10 anni intorno ai 90 kg. Tuttavia successivamente si assiste ad un graduale incremento ponderale fino al raggiungimento di 115 kg nel 2014 (BMI 44.9 kg/m²), attribuibile ad un'inefficacia del bendaggio, che determina un contestuale reflusso sintomatico. Tale evoluzione motiva la decisione pluridisciplinare di procedere alla rimozione del bendaggio e alla conversione in bypass gastrico. L'esame endoscopico preoperatorio evidenzia la presenza di una poliposi gastrica, localizzata principalmente nella zona distale al bendaggio, motivo per cui si procede ad una contestuale gastrectomia dello stomaco escluso. Il suddetto intervento si svolge in data 4.4.2014 senza particolari complicanze intra- e perioperatorie.

Alcuni mesi dopo l'intervento (06/2014) la paziente inizia ad accusare sintomi di malessere postprandiali, caratterizzati principalmente da sudorazioni profuse, palpitazioni e tremori, per i quali consulta il proprio medico curante. I sintomi insorgerebbero quotidianamente, sia di giorno, a distanza di alcune ore dai pasti, che di notte risvegliandola dal sonno. Non vi sarebbe alcuna relazione con la tipologia di pasto assunto. I sintomi avrebbero un importante impatto sulla sua qualità di vita, impedendole di svolgere le mansioni quotidiane. Collateralmente la paziente riferisce un alvo tendenzialmente diarroico, anch'esso insorto dopo l'intervento di bypass gastrico. Nel sospetto di una sindrome di dumping tardiva, suggerita dal recente intervento bariatrico e dal quadro clinico-anamnestico, il medico curante prescrive un glucometro per l'autocontrollo glicemico al domicilio.

Da tale monitoraggio la paziente rileva valori glicemici ripetutamente inferiori a 3 mmol/l (almeno due misurazioni a 2.6 mmol/l) e contestuali ai sintomi accusati. Il medico curante programma un ricovero ospedaliero nel mese di settembre del 2014 per ulteriori approfondimenti diagnostici e presa a carico terapeutica.

All'esame clinico d'ingresso la paziente appare in buone condizioni cliniche generali, asintomatica ed i parametri vitali risultano nei limiti.

Malgrado un'obesità di II grado, la valutazione dei parametri antropometrici documenta un calo ponderale pari a 18 kg in meno di 6 mesi (Peso 97 kg, altezza 160 cm, BMI 37.9 kg/m²).

Gli esami di laboratorio d'ingresso, comprendenti un esame emato-chimico completo, evidenziano una glicemia iniziale entro i limiti di norma a 6.3 mmol/l e un HbA1c a 6.1 %/DCCT. I restanti valori risultano nella norma.

Durante la degenza (17.9-24.9.14) viene impostato un monitoraggio glicemico (5 misurazioni al giorno, di cui due la notte) e mantenuto uno schema alimentare confacente alle abitudini della paziente. Durante tale degenza vengono rilevati episodi di lieve ipoglicemia sintomatica (fino a 3.2 mmol/l) specialmente mattutini e preceduti da un picco glicemico postprandiale (fino a 17.2 mmol/l).

All'anamnesi farmacologica non emergono potenziali agenti ipoglicemizzanti, malgrado una polifarmacoterapia comprendente antidepressivi, analgesici, un immunosoppressore e infine una sostituzione vitaminica.

Dall'anamnesi alimentare si configura una "giornata alimentare tipo" seguente:

- Colazione: una fetta di pane con poco burro, caffè-latte senza zucchero, a volte kiwi o Yogurt
- Spuntino (Ore 10.00): caffè senza zucchero
- Pranzo: D'estate insalata con formaggio. D'inverno piuttosto verdure anziché insalata. Dopo l'intervento la paziente riferisce la comparsa di una avversione per pasta, riso e carne. Patate vengono consumate, seppur raramente. Pane accompagna spesso il pasto principale.
- Cena: Yogurt zuccherato senza lattosio. A volte anche zuppa o verdure (+ fetta di pane).
Bevande: raramente zuccherate.

Contestualmente al valore minimo di glicemia rilevata al monitoraggio viene effettuato un prelievo per il tasso di insulina pancreatica, C-peptide e proinsulina i quali risulteranno elevati, accanto a un tasso di beta-idrossibutirrato, che risulterà nettamente inferiore ai limiti di norma (v.tabella 1); tali risultati risultano compatibili con l'iniziale sospetto diagnostico di una sindrome di dumping post-bypass gastrico.

Tabella 1. Esami di laboratorio del 18.9.2014 (metabolismo glucidico):

Emoglobina glicata (DCCT)	6.1 %/DCCT (N: 4.8-5.9)
Glucosio medio stimato	7.1 mmol/l
C-peptide	4071 pmol/l (N: 298-2350)
Insulina	85.3 mU/l (N: < 29.1)
Proinsulina	65 pmol/l (N: < 11)
Beta-Hydroxybutirrato	<100 umol/l (N: < 300)

4. Ulteriori approfondimenti diagnostici

Al fine di escludere altre cause di iperinsulinismo endogeno, in particolare una neoformazione insulino-secernente (Insulinoma) o una nesidioblastosi post-bypass gastrico, si è provveduto ad effettuare ulteriori approfondimenti diagnostici in regime stazionario.

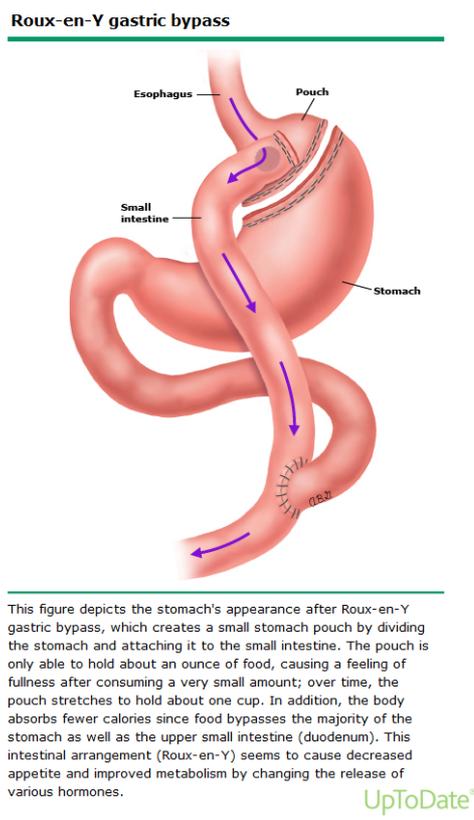
A tale scopo è stato effettuato in primo luogo un test del digiuno (72 h), esame risultato negativo (valore minimo di glicemia a 4 mmol/l), rendendo l'ipotesi di nesidioblastosi/insulinoma improbabile. Inoltre una RM pancreatica, effettuata allo scopo di rilevare l'eventuale presenza di neoformazioni, è risultata anch'essa priva di reperti patologici. Infine, alla luce di una pregressa terapia steroidea motivata da una problematica reumatologica (condrocalcinosi con artriti recidivanti), è stata inoltre considerata in diagnosi differenziale una possibile insufficienza cortico-surrenalica, ipotesi tuttavia esclusa mediante test al Synacten (ACTH).

5. Considerazioni diagnostiche

Il bypass gastrico rappresenta una valida opzione terapeutica in pazienti affetti da obesità moderata a severa, essendosi rivelato efficace sia nella riduzione del peso corporeo a lungo termine, sia nel ridurre le complicanze e le comorbidità correlate ad un eccessivo peso corporeo [1].

Si tratta di un intervento bariatrico che sfrutta diversi meccanismi (Figura 1), tra cui la restrizione alimentare e un malassorbimento intestinale minore. Il corto-circuito duodenale e l'esclusione del digiuno prossimale giocano un ruolo fondamentale non solo nella perdita di peso, ma soprattutto nell'impatto favorevole sul metabolismo glucidico. L'intervento di bypass gastrico comporta una risoluzione o perlomeno un maggior controllo del diabete mellito nella maggioranza dei pazienti (> 90%), dato che ha allargato l'indicazione all'intervento stesso ai pazienti diabetici, intesa in questo caso come chirurgia metabolica [2]. L'effetto sul metabolismo glucidico è indotto, oltre che dalla perdita ponderale, da modificazioni che coinvolgono la secrezione di ormoni gastrointestinali e l'asse entero-insulare [3]. L'intervento stesso porterebbe nel contempo ad un miglioramento della sensibilità all'insulina e ad una sua aumentata secrezione.

Figura 1. Roux-en-Y Bypass gastrico (Uptodate)



Tuttavia, sebbene sia indiscussa la sua efficacia nel trattamento dell'obesità, come ogni intervento chirurgico gastrointestinale, comporta il rischio di possibili complicanze non solo di tipo chirurgico/operatorio, ma anche di tipo metabolico-alimentare, comprendenti diarrea, reflusso, disidratazione, carenze nutrizionali e altre ancora (v.tabella 2). Tra queste ultime,

illustreremo in particolare la sindrome di dumping, focalizzandoci sulla forma ad insorgenza tardiva.

Tabella 2. Complicanze e disturbi alimentari dopo bypass gastrico [4]

Complications Inconvénients suite au bypass	Causes	Propositions de traitements
• Reflux gastro-œsophagien non acide	<ul style="list-style-type: none"> – Rythme alimentaire – Positionnement lors du repas – Repas tardif 	<ul style="list-style-type: none"> – Conseils diététiques spécifiques – Posture après le repas – Revoir les horaires des repas
• Dumping syndrome	<ul style="list-style-type: none"> – Rythme alimentaire – Qualité alimentaire 	<ul style="list-style-type: none"> – Conseils diététiques spécifiques – Acarbose
• Diarrhées	<ul style="list-style-type: none"> – Malabsorption – Exclusion du duodénum et jéjunum proximal – Asynergie entre bol alimentaire et sécrétions biliopancréatiques – Intolérance aux produits laitiers (alactasie) 	<ul style="list-style-type: none"> – Conseils diététiques spécifiques – Identification de l'origine des diarrhées – Alimentation sans lactose
• Dénutrition protéique • Carences nutritionnelles	<ul style="list-style-type: none"> – Par manque d'apports – Exclusion du duodénum et jéjunum proximal 	<ul style="list-style-type: none"> – Suivi diététique et médical – Bilan sanguin – Identification des apports – Conseils diététiques spécifiques – Compliance médicamenteuse – Supplémentations – Liquides nutritifs hyperprotéinés – Alimentation entérale
• Déshydratation	<ul style="list-style-type: none"> – Boissons insuffisantes – Oubli – Diarrhées importantes 	<ul style="list-style-type: none"> – Enseignement – Planification des boissons – Conseils diététiques spécifiques – Perfusions
• Vomissements • Intolérance alimentaire	<ul style="list-style-type: none"> – Mastication insuffisante – Bouchées trop grandes – Vitesse trop rapide – Temps entre les bouchées insuffisant – Boissons pendant les repas – Hydratation insuffisante, nausées – Sténose – Stress, énervement – Blocages psychologiques dus à la restriction alimentaire permanente – Mauvais état dentaire 	<ul style="list-style-type: none"> – Habitudes alimentaires à réévaluer – Enseignement à la mastication, aux petites bouchées, à la durée des repas – Explication du fonctionnement du bypass et du volume de la petite poche – Exercices d'auto-observations – Identification des aliments sources de difficultés – Conseils diététiques spécifiques – Dilatation(s) – Prise en charge psychologique et/ou médicamenteuse – Dentiste
• Reprise pondérale	<ul style="list-style-type: none"> – Alimentation de type liquide (yaourts, glaces, fromages, soupe...) – Pas de présence de repas – Absence de rythme alimentaire – Grignotages, compulsions 	<ul style="list-style-type: none"> – Suivi médical – Dépister et traiter les troubles du comportement alimentaire – Conseils diététiques et comportementaux spécifiques – Suivi psychologique

La Sindrome di dumping è una complicanza frequente dopo chirurgia gastrica e bariatrica, interessando fino al 70% dei pazienti sottoposti a RYBP [5, 6]; se ne distinguono due forme:

Il *dumping precoce* rappresenta la forma più frequente con una prevalenza che varia, a seconda della letteratura, dal 12 al 70% [7]. Si presenta generalmente a distanza di qualche settimana o mese dall'intervento stesso e deriva dal rapido svuotamento di cibo scarsamente digerito e ad alto potere osmotico nell'intestino tenue. Ne consegue un rapido shift di fluido dal plasma al lume intestinale, che comporta una ipovolemia relativa con ipotensione e una risposta del sistema nervoso simpatico. Si manifesta sia con sintomi gastrointestinali (dolori addominali crampiformi, diarrea, nausea), sia vasomotori come tachicardia e sudorazione (v.tabella 3); questi sintomi compaiono tipicamente durante o entro i primi 30 minuti dal pasto [8].

La *sindrome di dumping tardiva*, nota anche come ipoglicemia postprandiale iperinsulinemica, è la forma più rara con una prevalenza che varia dallo 0.2 al 10% a seconda degli studi [9, 10]. Si manifesta generalmente da una a tre ore dal pasto sia con sintomi adrenergici (palpitazioni, tremori, diaforesi), che neuroglicopenici (astenia, capogiri, lipotimia, visione offuscata fino alla sincope) (v.tabella 3). In genere insorge mesi o anni dopo l'intervento stesso (tipicamente 12-18 mesi dopo) [11]. Alla base di tale sindrome vi è una ipoglicemia reattiva, che consegue all'ingestione di un pasto ricco in carboidrati; quest'ultima determina infatti una rapida ascesa della glicemia, a cui consegue a sua volta una secrezione eccessiva di insulina. La patofisiologia di tale ipoglicemia iperinsulinemica non è ancora del

tutto compresa, ma probabilmente comprende alterazioni in plurimi pattern ormonali e glicemici (es: incremento dei livelli di incretine). In particolare l'aumentata secrezione di insulina sembra essere legata all'aumento del GLP1 [12].

Un esiguo numero di pazienti sviluppa una forma severa di ipoglicemia iperinsulinemica con perdita di coscienza e convulsioni dopo interventi bariatrici [13]. Una nesidioblastosi con ipertrofia delle beta-cellule è stata proposta come meccanismo soggiacente, reperto patologico rilevato in tali pazienti, sebbene alcuni casi di insulinomi siano stati rilevati [14]. La perdita di peso indotta dal bypass potrebbe smascherare un disturbo soggiacente delle betacellule o contribuire all'iperplasia patologica delle isole pancreatiche [15].

Tabella 3. Sintomi più frequenti della sindrome di dumping precoce e tardiva [16].

<ul style="list-style-type: none">• Baisse d'énergie soudaine• Faiblesse• Nervosité, irritabilité• Tremblements• Sueurs• Bouffées de chaleur	<ul style="list-style-type: none">• Palpitations• Maux de tête• Douleurs abdominales• Somnolence• Incapacité à se concentrer• Diarrhées
---	--

6. Terapie

La terapia della sindrome di dumping, sia precoce che tardiva, si basa in primo luogo su un approccio dietetico/comportamentale. In genere la sindrome di dumping precoce è autolimitante e si risolve nell'arco di 7 a 12 settimane; tuttavia in alcuni casi può rendersi necessaria anche una terapia farmacologica rappresentata dall'Acarbosio. Sebbene la dieta abbia un ruolo cardine anche nella terapia della forma tardiva, la gestione terapeutica è spesso più complessa richiedendo soventemente l'impiego di farmaci. Pazienti refrattari ad un trattamento conservativo possono addirittura necessitare di revisione chirurgica, volta a ripristinare il transito fisiologico. La resezione pancreatica, praticata in alcuni casi al fine di risolvere l'iperinsulinismo endogeno, non ha invece dimostrato benefici sostanziali in letteratura [5,16].

Nel caso della nostra paziente il primo approccio terapeutico si è basato su raccomandazioni alimentari, sia di tipo qualitativo/quantitativo, che comportamentali, volte a ridurre le oscillazioni glicemiche.

In particolare è stata raccomandata la sostituzione di cibi ad alto contenuto di zuccheri semplici a favore di una dieta ricca in fibra, carboidrati complessi e proteine. Per quanto riguarda invece le raccomandazioni di tipo comportamentale sono stati suggeriti l'assunzione di pasti piccoli e frazionati, il prolungamento della durata del pasto, la masticazione adeguata ed infine l'assunzione di liquidi lontano dai pasti (almeno 30 min). Da notare che tali raccomandazioni sono parte integrante di un percorso educativo preoperatorio, durante il quale viene fornito un ampio ventaglio di indicazioni alimentari/comportamentali (v.tabella), e al quale tutti i paziente candidati all'intervento bariatrico sono tenuti a partecipare.

Tabella 4. Modifiche comportamentali di ordine generale dopo bypass [4].

- Ne pas boire et manger en même temps
- Boire en dehors des repas (minimum deux litres par jour) régulièrement
- Privilégier les boissons non/peu caloriques
- Ne pas boire de boissons gazeuses
- Prendre 2-3 repas par jour
- Consommer le dessert du repas au moment de la collation
- Diminuer fortement la quantité et le volume alimentaire
- Mastiquer efficacement
- Ingérer de toutes petites bouchées/gorgées
- Augmenter le temps des repas à environ 30 minutes
- Arrêter de manger aux premières sensations de rassasiement
- Sélectionner des aliments de valeur nutritionnelle élevée
- Repérer les aliments difficiles à l'ingestion
- Être attentif à son comportement alimentaire
- Être compliant (suivi et compléments nutritionnels)

Le patient doit s'adapter sa vie durant aux nouvelles situations induites par la néopoché gastrique. Il est demandé à ces patients des modifications profondes de leurs conceptions, comportements et attitudes, que seul un suivi ciblé et adapté peut favoriser.

Inoltre come coadiuvanti alimentari sono stati raccomandati cibi a base di farina di guar (per es: Nesvital o Leiguar) contenenti fibre idrosolubili in grado di rallentare l'assorbimento del glucosio. Per una miglior gestione alimentare ed eventuali adattamenti della stessa secondo decorso, la paziente è stata invitata a redigere un diario alimentare ed è stata proposta una presa a carico dietetica ambulatoriale, quest'ultima tuttavia mai accettata dalla paziente. Contestualmente alle raccomandazioni alimentari si è voluto, in accordo con l'endocrinologo consultato durante la prima degenza, combinare rapidamente una terapia farmacologica probatoria con Acarbiosio (Glucobay), un agente antidiabetico (inibitore dell'alfa-glucosidasi) considerato off-label nell'ipoglicemia iperinsulinemica postbypass gastrico. Tuttavia a causa di un'intolleranza a tale farmaco (diarrea), si è virato a favore di Diazoxide (Proglycem), farmaco impiegato nel trattamento dell'ipoglicemia iperinsulinemica di diversa eziologia, e in grado di aumentare la glicemia attraverso l'inibizione delle beta-cellule pancreatiche [17]. Tuttavia la comparsa di picchi glicemici fino a 22 mmol/l, nel contesto di un diabete mellito inizialmente misconosciuto, ne ha motivato la rapida sospensione, rappresentando tale condizione una controindicazione all'utilizzo del farmaco. Successivamente è stato effettuato un tentativo terapeutico con Liraglutid (Victoza), farmaco antidiabetico, analogo del glucagon-like-peptide 1 (GLP1), che ha dato buoni risultati sulle ipoglicemie legate all'intervento di bypass in letteratura [18]. Tuttavia anche quest'ultimo tentativo farmacologico rimane infruttuoso a causa della persistenza di ampie fluttuazioni glicemiche e la comparsa di effetti collaterali (in particolare nausea), giustificandone la rapida sospensione. Viene successivamente intrapresa una terapia probatoria con Lanreotide, analogo della somatostatina (Somatuline LAR 60 mg), farmaco considerato anch'esso off-label nella sindrome di dumping, con beneficio solo transitorio. Infine, quale ultimo tentativo farmacologico è stata intrapresa una terapia antidiabetica con Empagliflozine (Jardiance), inibitore SGLT-2 in grado di rallentare l'assorbimento precoce dei carboidrati. In combinazione a tale terapia è stato prescritto un farmaco impiegato nel trattamento dell'obesità, Orlistat (Xenical), per la sua proprietà di ridurre l'assorbimento intestinale di grassi attraverso un'inibizione delle lipasi; si è voluto in questo modo favorire lo spostamento dei lipidi verso il tratto distale dell'intestino, stimolando in modo diverso le cellule L produttrici di GLP 1. Anche questa manovra non ha tuttavia cambiato l'andamento glicemico in misura significativa.

7. Decorso

Da un lato il decorso appare favorevole, registrando la paziente nel corso degli anni un progressivo e significativo calo ponderale, che si stabilizza successivamente fino ad oggi intorno ai 70-75 kg.

Dall'altro lato, tuttavia, la paziente lamenta una scarsa qualità di vita conseguente all'intervento bariatrico e correlata alla persistenza di quotidiani episodi di malessere.

Essa riferisce di attenersi rigorosamente alle raccomandazioni alimentari fornite, avendo in particolare sostituito il consumo di zuccheri semplici a favore di un maggior introito di proteine e fibre, nonché frazionando le porzioni alimentari (5/6 pasti) durante la giornata. Dopo un episodio di ipoglicemia secondario all'assunzione di Coca-Cola, avrebbe anche completamente abolito le bevande zuccherate. A sua detta le ipoglicemie si manifesterebbero anche dopo un pasto a base di sole proteine.

Riferisce di aver adottato delle strategie per convivere con tale condizione. Infatti, per poter espletare le proprie attività e poter essere abile alla guida, rimane a digiuno per diverse ore (anche tutto il giorno) senza, in questo modo, accusare alcun sintomo. In caso di ipoglicemie sintomatiche assumerebbe zuccheri semplici con rapida risoluzione del malessere.

Al proprio domicilio la paziente effettua un monitoraggio glicemico mediante dispositivo sottocutaneo (Dexcom). Ne risulterebbe un sonno perturbato da segnali d'allarme notturni emessi dal dispositivo in caso di ipoglicemia.

Malgrado i plurimi trattamenti farmacologici introdotti e gli accorgimenti dietetici, l'analisi delle glicemie (v. tabella 5) conferma la presenza di ampie fluttuazioni della glicemia, caratterizzate da iperglicemie postprandiali a mezz'ora dal pasto (nel range diabetico, nel periodo registrato fino a 16 mmol/l), seguite da brusche correzioni della glicemia a circa due ore e mezza dal pasto con raggiungimento di valori fino a 2.9 mmol/l. La scarsa aderenza della paziente a condurre un diario alimentare, come consigliatole precedentemente, non permette di risalire alla correlazione con i pasti assunti.

Tabella 5. Registrazione Glicemie mediante Dexcom dal 10 al 15/12/2014:

Data	10/12	11/12	12/12	13/12	14/12	15/12
Min	3.7	4.3	2.9	4.5	4.5	3.7
Media	7.9	7.2	6.5	7.2	7.9	7.8
Max	13.5	15.4	11.6	13.6	15.5	16

Malgrado la scarsa qualità di vita riferita dalla paziente, essa mantiene un ritmo di vita movimentato, viaggiando molto tra Marocco e Svizzera; plurimi tentativi di agganciarla ad una regolare consulenza dietetica per rivalutare e adattare l'alimentazione, nonché verificarne l'aderenza, risultano ostacolati da prolungati e ripetuti periodi di assenza.

Da notare tuttavia che nei tre anni successivi all'intervento la paziente non ha mai presentato ipoglicemie severe, né sintomi compromettenti, quali perdita di coscienza o convulsioni.

Nel corso degli anni la paziente viene ricoverata varie volte per altri motivi, tra cui una polmonite a maggio del 2015 e per abuso di benzodiazepine nel mese di agosto 2015; anche in queste occasioni ribadisce la problematica relativa agli episodi di malessere senza tuttavia presentare in questi contesti ipoglicemie significative documentabili.

A distanza di circa 4 anni dall'intervento (10.04.18) la paziente presenta una caduta, dalla quale riporta una contusione occipitale, una frattura composta prossimale del perone sinistro,

nonché una distorsione della caviglia destra. Alla base di tale caduta la paziente riferisce un ennesimo episodio di ipoglicemia severa a 2 mmol/l, durante il quale avrebbe accusato un malessere improvviso, caratterizzato da capogiri e palpitazioni, senza perdita di coscienza. La paziente viene prontamente ricoverata. All'arrivo in pronto soccorso la glicemia risulta pari a 7 mmol/l. Al monitoraggio glicemico effettuato in ospedale (ricovero dal 10.04-17.05.18) si registrano valori glicemici che oscillano tra 4-5 mmol/l e 22 mmol/l. Malgrado l'assenza di ipoglicemie manifeste, simili a quelle riportate al domicilio, i profili glicemici risultano estremamente fluttuanti e la paziente presenta comunque i consueti sintomi di malessere.

8. Diagnosi

La diagnosi di sindrome di dumping può essere sospettata sulla base dei dati anamnestici; in particolare risultano suggestivi la presenza di sintomi gastrointestinali/vasomotori/neuroglicopenici in pazienti sottoposti a intervento bariatrico. Al fine di differenziare le due forme (dumping precoce vs tardivo), è fondamentale considerare la correlazione temporale con i pasti, così come i meccanismi compensatori adottati dai pazienti. In generale, la latenza temporale di mesi/anni tra intervento e sindrome di dumping tardiva può rendere meno intuitivo il nesso con l'operazione stessa, ritardandone il riconoscimento tempestivo. Diversamente, nel caso della nostra paziente, la sintomatologia compare precocemente, già dopo 2/3 mesi.

Quale ausilio diagnostico, Sigstad propone uno score di sintomi che consente di porre il sospetto di sindrome di dumping su base clinica, non permettendo però di distinguere tra le due forme [19]. Uno score superiore a 7 punti, come quello calcolato alla nostra paziente (malessere, sudorazioni, astenia, palpitazioni), rende la diagnosi molto probabile. Sebbene non sia stato effettuato in questo caso, un test di carico di glucosio (OGTT 75 g) rappresenta un utile strumento nella diagnosi di dumping tardivo.

Malgrado la storia clinico-anamnestico della paziente fosse fortemente suggestiva, sono state considerate in diagnosi differenziale (v. tabella 7) altre cause di ipoglicemia iperinsulinemica, tra cui un insulinoma e una nesidioblastosi postbypass gastrico. Tuttavia, l'assenza di ipoglicemie a digiuno, e di neoformazioni pancreatiche sospette di insulinoma alla RM, hanno reso tale diagnosi improbabile. Inoltre, in letteratura sono stati descritti rari casi di nesidioblastosi post-bypass gastrico, la cui insorgenza sarebbe più tardiva rispetto alla precoce comparsa di sintomi nel caso della nostra paziente (2/3 mesi dopo l'intervento) [14]. Anche una causa medicamentosa è stata ragionevolmente scartata mediante anamnesi farmacologica. L'analisi delle glicemie seriate ha permesso di evidenziare un andamento estremamente fluttuante, configurandosi delle iperglicemie postprandiali a circa mezz'ora dal pasto (nel range diabetico) seguite da brusche ed eccessive correzioni della glicemia a circa due ore e mezza dai pasti. Da un lato tale profilo glicemico ha permesso di porre la diagnosi di diabete mellito tipo 2, verosimilmente misconosciuto prima dell'intervento di bypass gastrico.

Questo andamento, e in particolare le ipoglicemie reattive all'assunzione di carboidrati, si possono anche osservare nelle fasi iniziali di diabete/prediabete. Tuttavia la persistenza di ipoglicemie postprandiali anche a distanza di alcuni anni ha permesso di escludere anche questa ipotesi.

Non rilevandosi al monitoraggio glicemico l'abituale rialzo glicemico mattutino, legato al normale ciclo circadiano del cortisolo, e considerata una pregressa terapia steroidea assunta dalla paziente per una problematica reumatologica, è stata anche ipotizzata una possibile insufficienza cortico-surrenalica, ipotesi rapidamente scartata mediante test al Synacten.

Pertanto, previa esclusione di altre cause di ipoglicemia iperinsulinemica, il quadro clinico caratteristico, unitamente agli esami di laboratorio (glicemie seriate, insulina, proinsulina, c-peptide, beta-idrossibutirrato), hanno permesso di porre la diagnosi di sindrome di dumping tardiva.

L'apparente refrattarietà delle ipoglicemie ai plurimi tentativi farmacologici ha portato ad un'attenta rivalutazione dei profili glicemici rilevati nel corso degli anni; in particolare sono state confrontate le glicemie rilevate al domicilio, caratterizzate da ripetuti episodi ipoglicemici (glicemia < a 3 mmol/l), con quelle rilevate in regime intra-opedaliero, dove invece in nessun caso si rilevavano valori inferiori a 4 mmol/l. Tale discrepanza ha riportato l'attenzione su una possibile correlazione delle glicemie con il regime alimentare adottato dalla paziente. Infatti, una volta posta la diagnosi di dumping tardivo, durante le varie degenze (complessivamente 6 ricoveri per un totale di 75 giorni dal 2014 al 2018) la paziente sottostava ad un regime dietetico sorvegliato e conforme alle raccomandazioni post-bypass. Sebbene la paziente avesse riferito di aver compreso e seguito i consigli dietetici, non è mai stato possibile verificarlo, vista la sua riluttanza ad una presa a carico dietetica ambulatoriale e a redigere un diario alimentare.

Tabella 6. Questionario di Sigstad [16].

Choc	+5
Malaise, syncope, perte de connaissance	+4
Envie de se coucher ou de s'asseoir	+4
Dyspnée	+3
Faiblesse, épuisement	+3
Engourdissement, somnolence, apathie	+3
Palpitations	+3
Agitation	+2
Vertiges	+2
Céphalées	+1
Sudation, peau moite, pâleur	+1
Nausées	+1
Sensation de plénitude abdominale, météorisme	+1
Borborygmes	+1
Eructation	-1
Vomissements	-4
Score total	

Le questionnaire de Sigstad peut aider dans l'identification et le diagnostic des hypoglycémies postopératoires : un score > 7 est très suggestif de dumping, alors qu'un score < 4 suggère un autre diagnostic.

Tabella 7. Cause di ipoglicemia nell'adulto (Uptodate)

Causes of hypoglycemia in adults

Ill or medicated individual
1. Drugs
Insulin or insulin secretagogue
Alcohol
Others (refer to UpToDate table on drugs that cause hypoglycemia)
2. Critical illnesses
Hepatic, renal, or cardiac failure
Sepsis (including malaria)
Inanition
3. Hormone deficiency
Cortisol
Glucagon and epinephrine (in insulin-deficient diabetes mellitus)
4. Nonislet cell tumor
Seemingly well individual
5. Endogenous hyperinsulinism
Insulinoma
Functional beta cell disorders (nesidioblastosis)
Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia
Post gastric bypass hypoglycemia
Insulin autoimmune hypoglycemia
Antibody to insulin
Antibody to insulin receptor
Insulin secretagogue
Other
6. Accidental, surreptitious, or malicious hypoglycemia

Reproduced with permission from: Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:709. Copyright © 2009 The Endocrine Society.

UpToDate®

Tabella 7. Ipoglicemia: interpretazione dei test di laboratorio (Uptodate)

Hypoglycemia: Interpretation of laboratory tests*

Symptoms, signs, or both	Glucose (mg/dL)/ (mmol/L)	Insulin (microU/mL)/ (pmol/L)	C-peptide (nmol/L)/ (ng/mL)	Proinsulin (pmol/L)	Beta-hydroxybutyrate (mmol/L)	Glucose increase after glucagon (mg/dL)/ (mmol/L)	Circulating oral hypoglycemic agent	Antibody to insulin	Diagnostic interpretation
No	<55/3	<3/20.8	<0.2/0.6	<5	>2.7	<25/1.4	No	No	Normal
Yes	<55	>>3	<0.2	<5	≤2.7	>25	No	Neg (Pos)	Exogenous insulin
Yes	<55	≥3	≥0.2	≥5	≤2.7	>25	No	Neg	Insulinoma, NIPHS, PGBH
Yes	<55	≥3	≥0.2	≥5	≤2.7	>25	Yes	Neg	Oral hypoglycemic agent
Yes	<55	>>3	>>0.2 [†]	>>5 [†]	≤2.7	>25	No	Pos	Insulin autoimmune
Yes	<55	<3	<0.2	<5	≤2.7	>25	No	Neg	IGF ^Δ
Yes	<55	<3	<0.2	<5	>2.7	<25	No	Neg	Not insulin (or IGF)-mediated

Neg: negative; Pos: positive; NIPHS: noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome; PGBH: post-gastric bypass hypoglycemia; IGF: insulin-like growth factor.

* Patterns of findings during fasting or after a mixed meal in normal individuals with no symptoms or signs despite relatively low plasma glucose concentrations (ie, Whipple's triad not documented) and in individuals with hyperinsulinemic (or IGF-mediated) hypoglycemia or hypoglycemia caused by other mechanisms.

[†] Free C-peptide and proinsulin concentrations are low.

^Δ Increased pro-IGF-2, free IGF-2, IGF-2/IGF-1 ratio.

Original table modified for this publication to include mmol/L equivalent data. Reproduced with permission from: Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:709. Copyright © 2009 The Endocrine Society.

9. Discussione

L'ipoglicemia iperinsulinemica rappresenta una delle varie complicanze tardive dopo intervento di bypass gastrico, ma vi sono ancora molti quesiti concernenti la fisiopatologia, il depistaggio e il trattamento di tale condizione clinica. Sebbene il rischio relativo d'ipoglicemia nei pazienti operati sia fino a 7 volte maggiore rispetto alla popolazione di controllo, l'incidenza rimane bassa. Occorre però precisare che questa incidenza si riferisce alla diagnosi di ipoglicemia, riferendosi in particolare ad un valore glicemico inferiore a 3.9 mmol/l. Tuttavia, frequentemente, pazienti possono presentare una sintomatologia molto suggestiva ed invalidante, senza tuttavia raggiungere tali valori glicemici, come si è potuto osservare nel caso della nostra paziente. Infatti, la sintomatologia è correlata, non tanto al valore assoluto di glicemia, ma piuttosto alla rapidità di discesa della stessa, indipendentemente dal suo valore. Dopo bypass gastrico il numero di pazienti interessati da una sintomatologia positiva, senza glicemia inferiore a 3.9 mmol/l è molto più elevata con una prevalenza che sale fino al 10-20% [16].

Le difficoltà riscontrate nella gestione terapeutica delle ipoglicemie iperinsulinemiche dipende in parte dal fatto che non sempre sono influenzate dal comportamento alimentare e dalla qualità degli alimenti. Un'anamnesi familiare positiva per diabete di tipo 2, così come un'iperinsulinemia e/o un'intolleranza glucidica, sono spesso presenti preoperatoriamente in pazienti con dumping tardivo. È probabile che in pazienti già predisposti ad un diabete, come nel caso della nostra paziente, uno squilibrio tra secrezione e sensibilità all'insulina sopraggiungano dopo l'intervento chirurgico e la conseguente perdita ponderale.

L'ipoglicemia tardiva è la conseguenza di una risposta inappropriata ed esagerata dell'insulina all'assorbimento rapido di zuccheri a livello dell'intestino tenue. Infatti, da un lato la sensibilità periferica all'insulina aumenta a causa della perdita ponderale, ma la sua secrezione

non diminuisce in risposta alla perdita di peso. Ne consegue una insulinemia in eccesso rispetto ai nuovi bisogni.

I consigli dietetici sono essenziali nel ridurre la frequenza e l'intensità dei sintomi, anche se spesso nella sindrome di dumping tardiva si rende necessaria l'associazione ad una terapia farmacologica. La comprensione del fenomeno da parte del paziente è essenziale per una sua aderenza a lungo termine ad un corretto regime alimentare. In questo senso, la misurazione glicemica continua combinata alla redazione di un diario alimentare e dei sintomi, rappresentano un utile strumento alla comprensione del paziente, permettendogli infatti di correlare i disturbi con l'andamento glicemico e quest'ultimo con i pasti assunti. Da notare anche l'importanza di un corretto comportamento compensatorio in caso di ipoglicemia; infatti il paziente è spesso indotto a correggere rapidamente l'episodio ipoglicemico consumando un alimento ad alto indice glicemico, come lo è stato il caso della nostra paziente; questo comportamento determina tuttavia un effetto rebound, provocando nuovamente una rapida ascesa della glicemia, seguita da una sua rapida e brusca correzione con tendenza all'ipoglicemia. [16].

10. Conclusioni

Malgrado il bypass gastrico abbia un'efficacia dimostrata sulla perdita di peso a lungo termine e sul rischio di complicanze cardio-vascolari e metaboliche, questo tipo d'intervento comporta un disequilibrio tra sensibilità e secrezione insulinica, che è all'origine delle ipoglicemie iperinsulinemiche [16]. Tale quadro si presenta con malesseri a volte invalidanti che, come nel caso della nostra paziente, possono compromettere in maniera significativa la qualità di vita. È quindi essenziale porre una diagnosi tempestiva e impostare una terapia mirata attraverso un approccio pluridisciplinare. Date le differenti implicazioni terapeutiche occorre anche tener presente altre possibili cause di ipoglicemia iperinsulinemica.

Nel nostro caso, malgrado una diagnosi precoce, favorita dal quadro clinico suggestivo di dumping, il tempo necessario a stabilire un trattamento adeguato, in grado di migliorare la sintomatologia della paziente, è stato prolungato (4 anni). Sebbene sia noto che la sindrome di dumping tardiva richieda spesso un approccio farmacologico, occorre tener presente che la dieta rimane un elemento cardine e di primo livello nella gestione della sindrome di dumping tardiva. Nel caso della nostra paziente, la ricerca di un farmaco idoneo ha in parte distolto l'attenzione dal monitoraggio del suo comportamento alimentare, reso difficile dalla sua scarsa aderenza terapeutica. Al fine di garantire una buona compliance occorre verificare che il paziente abbia compreso il fenomeno.

11. Elementi di apprendimento

Il successo di un intervento bariatrico si fonda soprattutto sulla selezione e preparazione attenta del paziente. Una buona conoscenza delle implicazioni che comportano l'intervento, permette di agevolare i cambiamenti del comportamento alimentare e di conseguenza di ridurre le complicanze e i disturbi alimentari. La selezione, l'educazione e il follow-up dei pazienti candidati all'intervento necessitano di un approccio e di un'equipe pluridisciplinare (endocrinologo, dietista, psicologo, chirurgo) allo scopo di ridurre, non solo il rischio operatorio e le complicanze metaboliche, ma anche di migliorare la tolleranza alimentare e la qualità di vita postoperatoria. L'intervento non deve ridursi ad un gesto operatorio, si tratta di un passo che implica importanti cambiamenti delle abitudini alimentari di tipo sia quantitativo che qualitativo e questo a vita. L'intervento può essere considerato riuscito soltanto se il paziente trova un equilibrio tra peso, presa alimentare e stato psicologico[4].

12. Letteratura/Referenze

- 1) Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, et al. Metanalysis: Surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142: 547-59.
- 2) Suter M, Paroz A, Calmes JM, Giusti V. European experience with laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in 466 obese patients. *Br J Surg* 2006; 93: 726-32.
- 3) Rodieux F, Giusti V, D'Alessio D, et al. Effect of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release. *Obesity* 2008; 16: 298-305.
- 4) V.Di Vetta, A.Kraytem, V.Giusti. Bypass gastrique: prise en charge des complications et désagrément alimentaires. *Rev Med Suisse* 2008 ;4 :836-42.
- 5) Ukleja A. Dumping syndrome: pathophysiology and treatment. *Nutr Clin Pract* 2005; 20:517.
- 6) Van Beek AP, Emous M, Laville M, Track J, Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management. *Obes Rev* 2017; 18: 68-85.
- 7) Laurenus A, Olbers T, Naslund I, Karlsson J. Dumping syndrome following gastric bypass: Validation of the dumping symptom rating scala. *Obes Surg* 2013; 23: 40-55.
- 8) MATHEWS DH, LAWRENCE W Jr, POPPELL JW, et al. Change in effective circulating volume during experimental dumping syndrome. *Surgery* 1960; 48:185.
- 9) Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, Naslund E, Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986-2006 in Sweden. *Diabetologia* 2010;53:2307-11.
- 10) Ritz P, Vaurs C, Barigou M, Hanaire H. Hypoglycemia after gastric bypass: mechanism and treatment. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18:2017-23.
- 11) Eisenberg D, Azagury DE, Ghiassi S, et al. ASMBS Position Statement on Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia after Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2017; 13:371.
- 12) Milone M, Di Minno MN, Leongito M, Maietta P, Bianco P, Taffuri C et al. Bariatric surgery and diabetes remission: sleeve gastrectomy or mini-gastric-bypass? *World J gastroenterol* 2013; 48: 2236-40.
- 13) Service GJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005; 353: 249.
- 14) Clancy TE, Moore FD Jr, Zinner MJ. Post-gastric bypass hyperinsulinism with nesidioblastosis: subtotal or total pancreatectomy may be needed to prevent recurrent hypoglycemia. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1116.
- 15) Patti ME, McMahan G, Mun EC, et al. Severe hypoglycemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia* 2005; 48:2236.

- 16) Favre L, Giusti V. Gestion des hypoglycémies après le bypass gastrique Rev Med Suisse 2011; 7: 706-710.
- 17) Spanakis E, Gragnoli C. Successful medical management of status post-roux-en-Y-gastric-bypass hyperinsulinemic hypoglycemia. *Obes Surg* 2009;10:1333-4.
- 18) Abrahamsson N, Engström BE, Sundbom M, et al. GLP1 analogs as treatment of postprandial hypoglycemia following gastric bypass surgery: a potential new indication? *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 885–9.
- 19) Tack J, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 583-90.