

## LA SINDROME IPOGLICEMICA DA ANTICORPI ANTI-INSULINA (SINDROME DI HIRATA)

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

La sindrome ipoglicemica da anticorpi anti-insulina (sindrome di Hirata) è più comune di quanto si pensi ed è associata all'aumento dell'utilizzo di integratori alimentari a base di acido lipoico. È conosciuta anche come **sindrome insulinica autoimmune** (*Insulin Autoimmune Syndrome*, IAS) ed è una causa relativamente rara di ipoglicemia spontanea. La sindrome è stata descritta per la prima volta nel 1970 da Yukimasa Hirata in Giappone, paese nel quale è stato successivamente registrato il maggior numero di casi (1). La sindrome è caratterizzata dalla **presenza di elevati livelli plasmatici di insulina senza concomitante aumento del C-peptide, anticorpi anti-insulina endogena** in soggetti non precedentemente trattati con insulina, oltre che dalla **frequente assunzione di sostanze contenenti gruppi sulfidrilici** (metimazolo, glutatione, captopril, acido lipoico). Nella popolazione giapponese gli alleli HLA DRB1\*04:06 e, meno frequentemente, il DRB1\*04:03 conferiscono il più alto rischio di suscettibilità alla IAS.

Uno studio recente, condotto presso l'Ospedale Garibaldi di Catania in collaborazione con studiosi americani, mette in guardia sui rischi di gravi ipoglicemie associate all'uso di integratori a base di acido lipoico (o acido tiottico) (2). Si tratta di una sostanza presente in natura che, a dosi farmacologiche, è dotata di proprietà anti-ossidanti, con un vasto potenziale di utilizzo: dalle malattie neurodegenerative all'avvelenamento da metalli pesanti.

In Italia l'**acido lipoico è presente in moltissimi integratori alimentari per lo sport e per il fitness**, ma viene ampiamente **impiegato anche nelle neuropatie periferiche**, inclusa la neuropatia diabetica. **L'elenco completo dei prodotti è disponibile nel sito del Ministero della Salute, alla voce "Registro degli integratori alimentari"**. Il composto ha un buon profilo di tollerabilità e di sicurezza. Tuttavia in Giappone, già da qualche anno, sono stati segnalati diversi casi di IAS associati all'utilizzo di acido lipoico. Tale evenienza è stata finora considerata rara al di fuori dell'area dell'Estremo Oriente, e ciò è stato attribuito a una diversa suscettibilità genetica nei confronti della malattia.

Lo studio effettuato in Sicilia riporta 6 casi di IAS associata all'uso di acido lipoico. I pazienti erano stati ricoverati per **gravi ipoglicemie a digiuno e/o post-prandiali con sintomi prevalentemente neuroglicopenici**. Nessun paziente era stato trattato in precedenza con insulina. Durante gli episodi ipoglicemici, i livelli mediani di insulinemia e C-peptide erano, rispettivamente, 2.950 (*range* interquartile, IQR 2.098-18.475) IU/mL e 4.95 (IQR 3.65-6.58) ng/mL. **In tutti i pazienti veniva dimostrata la presenza di anticorpi anti-insulina con la tecnica di precipitazione con PEG** (la stessa che si usa per valutare la presenza di macroprolattinemia). L'analisi genotipica evidenziava la presenza di HLA DRB1\*04:03 in 5 pazienti e DRB1\*04:06 in 1 paziente. **I sintomi da ipoglicemia erano comparsi fra 30 e 120 giorni dopo l'assunzione di acido lipoico (600 mg/d)**. Gli episodi di ipoglicemia si riducevano alla sospensione dell'integratore. Oltre alla somministrazione di soluzione glucosata endovena, quasi sempre era stato necessario associare 25 mg/die di prednisone a dosi successivamente scalari, sia per l'effetto immuno-soppressore che di contro-regolazione. In tutti i pazienti i valori di **insulinemia ritornavano alla normalità entro 3 mesi dalla sospensione dell'assunzione di acido lipoico**, con la completa remissione dei sintomi da ipoglicemia.

In Giappone la IAS è tipicamente descritta in pazienti con m. di Graves trattati con metimazolo. È curioso notare come in Italia nella comune pratica clinica difficilmente si osservano casi di grave ipoglicemia associata all'uso di metimazolo. La probabile spiegazione risiede nel coinvolgimento dei geni del sistema HLA nella suscettibilità alla IAS: gli antigeni HLA-DR nei giapponesi con il m. di Graves posseggono anche l'allele DRB1\*04:06 (3), mentre in Italia il m. di Graves è associato con HLA DRB1\*03 (4), rendendo improbabile la comparsa della IAS in tali pazienti.

L'allele DRB1\*04:03 è ampiamente diffuso fra i caucasici e in varie popolazioni ([http://en.wikiversity.org/wiki/HLA/DRB1\\*04:03:01](http://en.wikiversity.org/wiki/HLA/DRB1*04:03:01)). Questo fatto, in combinazione all'utilizzo sempre più diffuso di integratori a base di acido lipoico e ad una maggiore consapevolezza della malattia, probabilmente spiega perché i casi di IAS sono in aumento (5).

In conclusione, l'uso di integratori a base di acido lipoico può raramente causare ipoglicemie gravi, ma reversibili, in soggetti geneticamente predisposti anche al di fuori del Giappone. **Le forme di ipoglicemie autoimmuni sono probabilmente più frequenti di quanto si pensi e dovrebbero essere prese in considerazione nella diagnosi differenziale della sindrome ipoglicemica**, anche per evitare diagnosi erranee di insulinoma.

Infine, questa segnalazione rappresenta un ulteriore esempio della necessità di **procedere con cautela nell'uso di molti integratori** i quali, in quanto "naturali", vengono percepiti spesso come "innocui".

#### Bibliografia

1. Uchigata Y, Hirata Y, Iwamoto Y. Insulin autoimmune disease (Hirata disease): epidemiology in Asia, including Japan. *Diabetol Int* [2010, 1: 21-5](#).
2. Gullo D, Evans JL, Sortino G, et al. Insulin autoimmune syndrome (Hirata Disease) in European Caucasians taking  $\alpha$ -lipoic acid. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2013, doi: 10.1111/cen.12334](#).
3. Uchigata Y, Kuwata S, Tsushima T, et al. Patients with Graves' disease who developed insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) possess HLA-Bw62/Cw4/DR4 carrying DRB1\*0406. *J Clin Endocrinol Metab* [1993, 77: 249-54](#).
4. Petrone A, Giorgi G, Galgani A, et al. CT60 single nucleotide polymorphisms of the cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 gene region is associated with Graves' disease in an Italian population. *Thyroid* [2005, 15: 232-8](#).
5. Bresciani E, Bussi A, Bazzigaluppi E, Balestrieri G. Insulin autoimmune syndrome induced by  $\alpha$ -lipoic acid in a Caucasian woman: case report. *Diabetes Care* [2011, 344: e146](#).