

## HIPOGLICEMIILE ALCOOLICE ÎN PRACTICA MEDICALĂ

Cătălina Lionte\*, L. Șorodoc\*, Victorița Laba\*

## REZUMAT

Alcoolismul este una din cele mai frecvente cauze de hipoglicemie, datorită frecvenței mari a consumului de alcool și a posibilității de apariție a hipoglicemiei nu numai la consumatorii cronici de alcool, dar și la cei ocazionali. Hipoglicemia alcoolică este o entitate clinică frecventă în intoxicațiile etilice, de unde necesitatea recunoașterii și tratării prompte, cu atât mai mult cu cât sancțiunea terapeutică este simplă (glucoză i.v.), la îndemâna medicului practician, indiferent de specialitate. Am trecut în revistă câteva date actuale privind metabolizarea alcoolului, mecanisme de apariție a hipoglicemiilor alcoolice, clasificarea, criteriile de diagnostic și măsurile terapeutice indicate în această situație.

**Cuvinte cheie:** hipoglicemie alcoolică, intoxicație acută etilică, alcoolism

## Introducere

Alcoolul este cel mai folosit drog în toată lumea. În Statele Unite este consumat regulat de aproape jumătate din populația adultă și 20-40% dintre pacienții spitalizați au probleme de sănătate legate de alcool. (22) Un studiu retrospectiv pe o perioadă de 10 ani și 15497 pacienți cu intoxicații acute exogene a evidențiat că intoxicațiile acute cu alcool etilic reprezintă 10,33%. (23)

Alcoolul penetrează în toate țesuturile și afectează majoritatea funcțiilor vitale, deoarece este o moleculă mică solubilă atât în apă cât și în lipide. Ficatul este organul cel mai sever afectat în alcoolism. Între consecințele metabolice ale intoxicației acute și cronice cu alcool etilic, sunt de menționat hipoglicemiile alcoolice, entități clinice ce trebuie avute în vedere de toate categoriile de specialiști care tratează patologia asociată consumului de alcool (medicină internă, medicină de urgență, boli de nutriție și metabolice, psihiatrie, medici de familie etc.).

Datele din literatură referitoare la hipoglicemia alcoolică la pacienții nediabetici sunt contradictorii, unele subliniind importanța fenomenului, altele considerând că nu există o diferență semnificativă statistic între ponderea hipoglicemiei în populația generală, nediabetică și populația cu intoxicație acută alcoolică. (24,34,37) Sporer, într-un studiu pe 378 pacienți non-diabetici, cu alcoolemie peste 10 mg/dl, găsește hipoglicemia la doar 1% dintre pacienți. (33) Un studiu retrospectiv asupra hipoglicemiilor de cauză toxică efectuat pe 15497 pacienți nediabetici evidențiază hipoglicemia la 15% din pacienții intoxicați acut cu alcool etilic, indiferent de vârstă sau sex, în condițiile în care fenomenul nu a fost căutat în mod special, pacienții fiind evaluați clinic și biologic doar

## ABSTRACT

**Alcoholic hypoglycemia in clinical practice**

Alcoholism is one of the most frequent causes of hypoglycemia. This is a consequence of the high incidence of alcohol intake and of the occurrence of hypoglycemia not only in heavy drinkers but also in occasionally consumers. Alcohol-induced hypoglycemia is a clinical entity frequent in acute ethanol poisoning, so it's imperative to recognize and treat it promptly, especially as the treatment is simple (i.v. glucose), within every practitioner reach. We present recent data regarding ethanol metabolism, mechanisms involved in appearance of alcoholic hypoglycemia, classification, diagnostic criteria and therapeutic approach.

**Key words:** alcohol-induced hypoglycemia, acute ethanol poisoning, alcoholism.

prin prisma etilismului acut. (27) Studiarea tulburărilor metabolismului glucidic, inclusiv prin efectuarea unui test de toleranță la glucoză orală prelungit pe 6 ore, la pacienții cu etilism cronic dintr-un centru de reabilitare evidențiază importanța fenomenului hipoglicemic, acesta apărând la 88% din pacienți la internarea în centrul de reabilitare. (28) Un studiu prospectiv, care a urmărit hipoglicemia în intoxicația acută și cronică etilică, prin intermediul testului de toleranță la glucoză orală prelungit pe 6 ore, depistează hipoglicemia alcoolică la 27% din pacienții cu etilism acut și la 50% din pacienții cu etilism cronic. (25,26) Hipoglicemia cauzată de alcool are o rată a mortalității de 10% la adulți și 25% la copii. (29)

**Metabolismul hepatic al alcoolului etilic**

Alcoolul nu poate fi depozitat, el fiind obligatoriu oxidat predominant în ficat, un individ sănătos putând metaboliza 160-180 g/zi. Coeficientul de etiloxidare (factorul Widmark), adică rata dispariției alcoolului din sânge, este constant pentru aceeași persoană. (10) În hepatocite, există 3 căi de metabolizare a alcoolului, fiecare situată în alt compartiment subcelular: calea alcool-dehidrogenazei (ADH), situată în citosol; calea sistemului oxidant microsomal (MEOS), situată în reticulul endoplasmic; calea catalazei, situată în peroxizomi. Toate aceste căi duc la formarea de acetaldehidă, metabolit cu înaltă toxicitate pentru hepatocit. (21,31)

Calea ADH reprezintă calea majoră de metabolizare a alcoolului. ADH, enzimă situată în mai multe țesuturi, catalizează conversia alcoolului în acetaldehidă și hidrogen.

\* Asist. Univ. Dr. Cătălina Lionte, medic primar medicină internă, medic specialist cardiologie; Conf. Dr. Laurențiu Șorodoc, medic primar medicină internă, medic specialist medicină de urgență; Prep. Univ. Dr. Victorița Laba, medic rezident medicină internă, medic specialist medicină de familie - Clinica Medicală, Spitalul Clinic de Urgență, U.M.F. "Gr.T.Popa", Iași

Acetaldehida este metabolizată de aldehyd-dehidrogenază până la acetat, care este eliberat în mare parte în torentul sanguin, iar surplusul de hidrogen este transferat cofactorului nicotin-adenin-dinucleotid (NAD), convertindu-l în forma sa redusă (NADH). (4,29) În absența consumului de alcool, substratele fiziologice ale ADH sunt reprezentate de: dehidrogenarea steroizilor, oxidarea alcoolilor intermediari ai șuntului căii metabolice a mevalonatului, metabolizarea alcoolului produs prin fermentație în intestin și w - oxidarea acizilor grași. ADH situată în hepatocitele umane este o zinc-metaloenzimă, cu 5 clase de forme moleculare multiple (5 tipuri genetice, ADH1 până la ADH5) care rezultă din asocierea cu 8 tipuri diferite de subunități (a, b1, b2, b3, g1, g2, p și c) în molecule active dimerice. (21) Metabolismul extrahepatic al etanolului este neglijabil, cu excepția stomacului și rinichiului, restul țesuturilor având izoenzime ADH cu afinitate mai mică. ADH gastrică realizează o metabolizare la prima trecere, acționând ca o barieră protectoare față de efectele sistemice, în special când există un consum moderat de alcool. După doze mici de alcool administrate oral, în stomac intervine metabolismul de primă trecere, ceea ce reduce concentrațiile plasmatice, comparativ cu administrarea intravenoasă sau intra-duodenală. Activitatea ADH gastrice este redusă la femei, vârstnici, asiatici, în post, alcoolism cronic și după gastrectomie. Efecte similare au consumul de aspirină și blocanți-H2, cu excepția famotidinei. (11,17,19,21,31) Rezultatul acțiunii ADH asupra alcoolului este generarea în exces a echivalenților reducători, în ficat, în special NADH, generare care depășește capacitatea hepatocitelor de a menține homeostazia redox, apărând următoarele tulburări metabolice: hipoglicemie; hiperlactacidemie; creșterea concentrației de  $\alpha$ -glicerolfosfat; înglobarea acizilor grași cu favorizarea acumulării hepatice de trigliceride, deci steatoză; promovarea sintezei de acizi grași. (29,31)

În catabolismul etanolului intervine și sistemul microzomial MEOS (Microsomial Ethanol Oxidizing System) descoperit de Lieber și De Carti. (4) Principalul component al MEOS este citocromul P 450 2E1, inductibil de către etanol, care este crescut de 4-10 ori în biopsiile hepatice ale subiecților care au consumat recent alcool, cu o creștere corespondentă a mRNA. (3,21,31) Inducția acestei enzime este importantă, deoarece 2E1 este considerată responsabilă pentru inițierea injuriei tisulare ce conduce la hepatopatia alcoolică. (3) De asemenea inducția acestei enzime contribuie la toleranța la alcool ce se dezvoltă la alcoolici (în plus față de toleranța sistemului nervos central) cu posibilitatea implicării și a altor citocromi P450 (1A2, 3A4). (21)

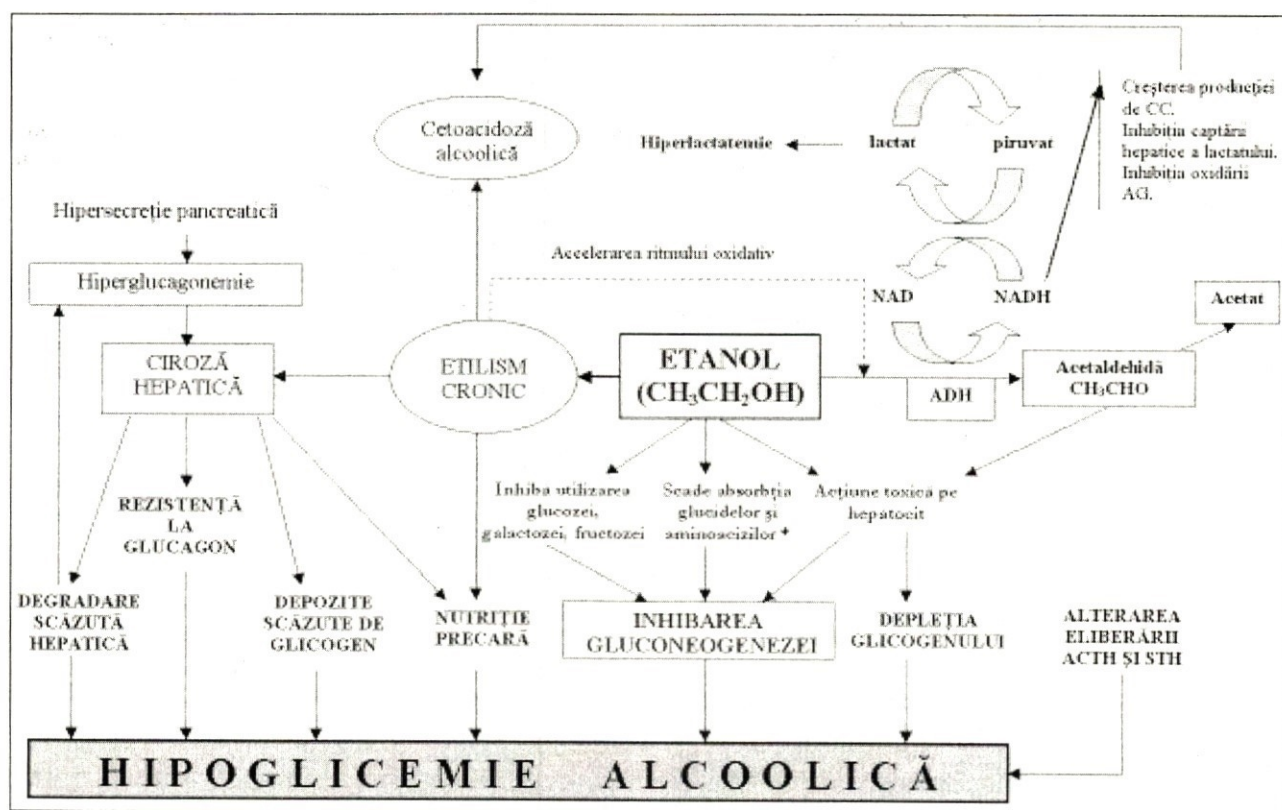
Catalaza este prezentă în aproape toate țesuturile mamiferelor și în particular în hepatocite unde este localizată în principal în peroxizomi. Catalaza, enzima majoră a peroxidării este sintetizată în citosol și apoi transferată în peroxizomi, fiind capabilă să oxideze alcoolul la acetaldehidă cu consum de  $H_2O_2$ . După Lieber, oxidarea alcoolului dependentă de  $H_2O_2$  mediată de catalază ar fi în aceeași proporție cu oxidarea alcoolului prin MEOS. (6,21)

## Mecanisme responsabile de apariția hipoglicemiei alcoolice

Glicemia depinde de o serie de factori, în special de aportul exogen de glucide, de variațiile de utilizare, iar în cazul alcoolului și de efectul puternic asupra neoglicogenezei. Ingestia de alcool poate provoca fie o hiperglicemie, fie

dimpotrivă o hipoglicemie. Efectul etanolului asupra neoglicogenezei este în funcție de substratul avut la dispoziție, întrucât ea poate avea la bază diferiți precursori, în special lactatul. Acesta se transformă în glucoză prin oxidarea în piruvat și mai departe, prin carboxilare, în oxalacetat. Acetil-CoA provenită din oxidarea alcoolului se combină cu oxalacetatul, ducând la creșterea citratului. Această reacție, precum și consumul continuu de oxalacetat, de către citratul format prin sporirea cantității de NADH, nu determină totuși scăderea oxalacetatului, care se regenerează permanent. Malatul din citoplasmă participă la generarea de piruvat necesar arderii alcoolului. Piruvatul la rândul său va genera lactat, reoxidând NADH format, în NAD. Pierderile în oxalacetat și piruvat ale hepatocitului au repercursiuni asupra cantității de citrat. Krebs a constatat că în prezența lactatului ca substrat, alcoolul frânează neoglicogeneza în proporție de 2/3, dar dacă se adaugă la medie piruvatul (sau alanina ca sursă de piruvat), inhibiția dispăre. Un nivel scăzut de oxalacetat blochează ciclul acizilor tricarboxilici. Scăderea oxalacetatului ca urmare a lipsei de piruvat împiedică deci neoglicogeneza. Modificarea raportului lactat/piruvat pare să depindă de creșterea NADH. Creșterea NADH inhibă transformarea acidului lactic în acid piruvic, întrucât lactic-dehidrogenaza depinde de NAD. Influența reciprocă a reacțiilor de reducere a piruvatului în lactat și oxidarea NADH în NAD sunt importante în catabolismul alcoolului. (4,29) La alcoolici, datorită excesului de NADH este blocată neoglicogeneza din acid lactic și alanină, astfel explicându-se predispoziția spre hipoglicemie, mai ales când depozitele de glicogen sunt epuizate. (13) Oxidarea etanolului tinde să crească nivelul lactatului prin scăderea utilizării lui de către ficat. Hiperlactacidemia ce rezultă contribuie la apariția unei acidoze și reduce excreția urinară de acid uric. (4) Hipoglicemia, hiperlipemia sau hiperuricemia pot reprezenta modificări tranzitorii la alcoolicii cronici și nu reflectă tulburări permanente lipidice, glucidice sau ale metabolismului purinic. (29) Metabolismul glucidic este influențat și de metabolizii alcoolului, în special acetaldehida. In vitro, acetaldehida (0,2 mM) inhibă gluconeogeneza plecând de la glicerol, de la xilitol și de la sorbitol în hepatocitele izolate de șobolan. Această inhibiție ar fi consecința diminuării raportului NAD/NADH, datorită oxidării acetaldehidei. (4,31)

Activarea axei hipotalamo-pituitar-adrenale de către consumul cronic de alcool și în timpul sevrajului poate contribui la apariția unui număr de tulburări fiziopatologice observate la etanolicii cronici, incluzând printre altele, dezordinile metabolismului carbohidraților. (1) Cel mai frecvent se constată apariția hipoglicemiei, deși în unele situații valorile glicemiei pot fi crescute peste normal. Pot apare de asemenea perturbări în metabolismul galactozei, fructozei și sorbitolului. Acestui mecanism i se asociază depleția de glicogen și instalarea unei disfuncții a sistemului nervos vegetative (fig.1). Ingestia cronică de etanol induce adaptativ o accelerare a ritmului oxidativ. Mecanismul adaptativ constă în reoxidarea NADH redus prin oxidarea alcoolului. Între consecințele metabolice ale oxidării alcoolului (secundare creșterii raportului NADH/NAD) sunt de menționat: inhibiția gluconeogenezei (mecanismul principal al hipoglicemiei alcoolice à jeun); alterarea eliberării ACTH și STH, ca răspuns la hipoglicemia indusă; inhibiția oxidării acizilor grași (cu încărcarea grasă a ficatului și hiperlipidemie); asigurarea unui exces de carbon pentru sinteza acizilor grași; inhibiția captării lactatului de către ficat (apare acidoză lactică); creșterea producției de corpi cetonici



**Figura 1. Mecanisme implicate în apariția hipoglicemiei alcoolice în intoxicația acută și cronică alcoolică.** \* alanină, metionină, leucină, fenilalanină; CC – corpi cetonici; AG – acizi grași.

(cetoacidoză alcoolică); inhibarea metabolismului galactozei și transformarea sorbitolului în fructoză. (29,30,32)

Evidențierea statusului hipoglicemic în ciroza hepatică indiferent de etiologie, antrenează probleme complexe de interpretare a mecanismului patogenic: hipoglicemia este rezultatul depleției depozitelor de glicogen, glucagonul nemaivând substratul fiziologic asupra căruia să acționeze sau hipoglicemia este consecința unei rezistențe hepatice la glucagon, acesta fiind crescut în boala hepatică cronică. (13) Experimental, s-a demonstrat că inducerea unei hipoglicemii alcoolice (datorată inhibării gluconeogenezei) este urmată de o hipersecreție de glucagon și cortizol și o scădere a insulinei plasmatică, ceea ce pot reprezenta mecanisme protective pentru hipoglicemia alcoolică. (35)

În intoxicația acută cu etanol, ADH este saturată la o concentrație de etanol de 46 mg/dl plasmă. Ritmul oxidării etanolului (10 g etanol/oră pentru un adult de 70 kg) este constant cât timp concentrația lui plasmatică se află la/sau peste această limită și este decis de ritmul de transformare a NADH în NAD (reoxidarea NADH format în cursul oxidării etanolului). (29)

Hiperuricemia, hiperlactacidemia și hipoglicemia au fost legate și de deficitul de glucoză-6-fosfatază (G-6-F). Ingestia de alcool are ca rezultat accelerarea degradării ATP. Acidemia lactică este obișnuit asociată cu deficitul de G-6-F, reflectând probleme în gluconează și gluconeogenează. Etapa G-6-F este pasul final necesar pentru eliberarea glucozei din procesul de gluconeogenează. Astfel, inhibiția acestei enzime poate ca ușurință cauza o acumulare a piruvatului din aminoacizii gluconeogenetici (incluzând serina, cisteina, alanina) și

reducerea consecutivă a piruvatului în lactat. Acetaldehida este o moleculă înalt reactivă care este produsul primar al metabolismului alcoolului. Ea circulă liber și reversibil legată în sângele alcoolicii. Inhibiția activității G-6-F prin acetaldehidă conduce la ipoteza că observarea hiperuricemiei, acidozei lactice, scăderea gluconeogenezei și hipoglicemia pot rezulta, parțial, din inactivarea acestei enzime - cheie, ca o consecință a alcoolismului. (5,7)

### Hipoglicemiile alcoolice – clasificare, criterii de diagnostic, tratament

Hipoglicemia indusă de alcool nu este o raritate, existând și come mortale, mai ales la cei subnutriți. Ingestia concomitentă de substanțe hipoglicemiante și alcool determină cele mai severe forme clinice de hipoglicemie. Principalele clase de hipoglicemii alcoolice sunt reprezentate de:

1. Hipoglicemia alcoolică à jeun.
2. Hipoglicemiile reactive:
  - a. hipoglicemia reactivă esențială;
  - b. hipoglicemia reactivă indusă de alcoolul etilic.
3. Hipoglicemia din sindromul de "beție uscată" a alcoolicii.
4. Hipoglicemia din cetoacidoza alcoolică.
5. Hipoglicemiile medicamentoase potențate de alcoolul etilic.

## 1. Hipoglicemia alcoolică à jeun.

Dintre formele de hipoglicemie care apar la alcoolici, cea care apare à jeun este cea mai importantă, atât ca frecvență, cât și ca gravitate. Hipoglicemia à jeun, indusă de alcool poate fi produsă la persoanele sănătoase, dacă consumul de alcool are loc după 36-72 ore de post și apare la 6-36 ore după ingestie, când bolnavul poate să nu mai aibă nivele mari sau măsurabile ale alcoolemiei. Consumul unei cantități importante de alcool (1,5g/kg corp) la masa de seară de către o persoană sănătoasă se însoțește dimineața de o valoare glicemică mai mică decât cea întâlnită obișnuit. Susceptibilitatea este mai mare la persoanele denutrite, la persoanele aflate pe diete hiperproteice și hipoglicidice, precum și la copii, în timp ce obezii prezintă un grad variabil de rezistență. (14, 29)

Diagnosticul hipoglicemiei alcoolice à jeun poate prezenta dificultăți în absența cunoașterii circumstanțelor în care a apărut. Tabloul clinic cel mai obișnuit este al unui pacient comatos, bolnavul fiind eventual malnutrit. (Tabelul I) La pacienții cu hipoglicemie à jeun recidivantă, indusă de alcool, diagnosticul diferențial față de alte hipoglicemii spontane necesită determinarea insulinemiei plasmatice și a peptidului C, scăzute la alcoolici, crescute în insulinom sau în hipoglicemiile reactive. (29)

### Tabelul I. Criterii de diagnostic în hipoglicemia alcoolică à jeun (după 29)

1. Hipoglicemia apare după 6-24 ore de la ingestia unei cantități moderate (50-100 g) sau mari de etanol.
2. Semne de neuroglicopenie, la care se adaugă tahicardie cu puls amplu, transpirații profuze, hipotermie, trismus, halenă de alcool.
3. Hipoglicemie (< 50mg/dl); alcoolemie crescută dar <1g/l; acidoză metabolică, hiperlactacidemică și hipercetonemică.
4. Cetonuria este modestă (prin acetoacetat).
5. Insulinemie plasmatică scăzută asociată cu creșterea glucagonului.

În ce privește tratamentul hipoglicemiei alcoolice à jeun, glucagonul exogen nu are efect de creștere a glicemiei, motiv pentru care nu va fi utilizat în vederea restabilirii stării de conștiență. Hipoglicemia se corectează cu glucoză hipertona administrată intravenos (la care se poate asocia hemisuccinat de hidrocortizon), mai ales dacă tratamentul se aplică precoce. O comă prelungită prezintă o rezistență marcată la recuperare și unii bolnavi mor înainte de a se putea interveni terapeutic în mod eficient.

## 2. Hipoglicemiile reactive

Hipoglicemia reactivă se numește astfel pentru a sublinia relația sa cauzală cu aportul alimentar. Criteriile de includere a hipoglicemiilor printre tulburările "reactive la un aport exogen" sunt redată în tabelul II.

### a. Hipoglicemia reactivă esențială

Hipoglicemia reactivă esențială se întâlnește mai frecvent la alcoolici decât la persoanele normale și poate fi evidențiată prin valorile scăzute în cursul testului de încărcare orală cu glucoză. Mecanismul poate fi legat de: afectarea hepatică consecutivă; de creșterea ritmului de golire gastrică; de răspunsul scăzut al hormonilor de contrareglare. (29)

### Tabelul II. Criterii de diagnostic în hipoglicemiile alcoolice reactive (după 19, 29)

1. Apariția simptomelor sugestive pentru hipoglicemie după 2-6 ore postprandial.
2. Concordanța simptomelor cu momentul minimumului glicemic situat sub 50 mg/dl.
3. Alcoolemie între 0,5-1 g/l.
4. Înregistrarea unei valori glicemice < 50 mg/dl și a simptomelor sugestive în cursul testului oral de toleranță la glucoză.
5. Absența simptomelor în perioadele normoglicemice.
6. Corectarea simptomelor și a hipoglicemiei prin aport glucidic.
7. Prevenirea apariției simptomelor hipoglicemice prin excluderea glucidelor concentrate, prezența proteinelor în dietă și asigurarea unor mese la intervale regulate, nedepășind 3 ore în cursul zilei.

Hipoglicemia reactivă postprandială poate rezulta datorită: răspunsului insulinic exagerat, fie legat de insulinorezistență, fie de creșterea peptidului-1 glucagon-like; glicozuriei renale; defectelor în răspunsul glucagonului; sensibilității crescute la insulină, probabil cea mai frecventă cauză (50-70%), care nu este adecvat compensată de hipoinsulinemie și astfel nu poate fi măsurată prin indicele sensibilității la insulină. Aceste situații sunt frecvente la persoanele foarte slabe, sau după reducerea masivă a greutateii corporale, sau la femei ușor supraponderale. Hipoglicemia reactivă postprandială este influențată de obiceiurile alimentare ale pacientului (dietă bogată în carbohidrați, săracă în grăsimi, ingestia de alcool). (8)

Printre măsurile de tratament a hipoglicemiilor reactive sunt de menționat: evitarea alcoolului, dietă adecvată, inhibitori de alfa-glucozidază (care reduc absorbția glucidelor în intestin) și alte medicamente. (8, 29)

### b. Hipoglicemia reactivă indusă de alcoolul etilic.

Alcoolul pe lângă celelalte mecanisme hipoglicemizante, are capacitatea de a crește răspunsul insulinemic la o încărcare cu glucoză, accentuând tendința hipoglicemiei de rebound. Acest mecanism explică foamea resimțită de consumatorii de alcool, care asociază băuturi îndulcite. Se apreciază că 10-15% din persoanele sănătoase dezvoltă hipoglicemie reactivă și semne de neuroglicopenie în aceste circumstanțe. Alimentele nu conferă totdeauna o protecție împotriva hipoglicemiei induse de alcool. Astfel, glucidele cu absorbție rapidă pot accentua tendința la hipoglicemie reactivă. Mecanismul hipoglicemiant reactiv, este legat de efectul de hiperstimulare insulinică (de două ori normalul) atunci când alcoolemia se află între 0,5-1 g/l. Concentrațiile sub 0,5 g sunt fără efect, iar cele peste 1 g/l pot induce chiar inhibiția secreției de insulină. (29)

## 3. Hipoglicemia din sindromul de „beție uscată” a alcoolului

În încercarea de a explica simptomele de hipoglicemie ca un fenomen psihologic, specialiștii anglo-saxoni în sănătate mentală au dezvoltat un concept denumit „sevraj tardiv” sau sindromul de „beție uscată” („dry-drunk syndrome”). Această denumire conține două cuvinte semnificative pentru un

alcoolic. „Dry” (uscat, reținut, rezervat) se referă la abținerea de la alcool, în timp ce „drunk” (beat, îmbătat) semnifică o condiție patologică rezultată din folosirea alcoolului în trecut. Luată împreună, aceste două cuvinte sugerează o intoxicație, fără alcool. Cum termenul de intoxicație vine din termenul grecesc pentru otrăvă, „beție uscată” implică o stare de spirit și un mod de comportament care sunt „otrăvitoare” pentru starea de bine a alcoolicului. (28)

Gogek definește acest sindrom ca o suită de „simptome de sevraj tardiv care includ iritabilitate, depresie, insomnie, astenie, neliniște, senzație de singurătate și zăpăceală”. (16) Alt cercetător, E.M.Jellinek, definește sindromul „dry-drunk” ca o manifestare a simptomelor de sevraj tardiv, pe care el le vede ca fiind un indiciu de „adaptare insuficientă, la nivel simbolic, la o viață lipsită de alcool”. (20)

Aceste explicații psihologice pretențioase ignoră faptul că simptomele sunt cauzate de o condiție fizică – hipoglicemia, care determină modificări metabolice severe care alterează dispoziția, gândirea și comportamentul. Mark Worden într-un articol din 1980 din *Journal of Orthomolecular Medicine*, compară simptomele raportate obișnuit ca fiind determinate de sindromul „beției uscate” cu cele cauzate cum se știe de hipoglicemie. (36)

Diagnosticul hipoglicemiei din sindromul de „beție uscată” a alcoolicilor este prezentat în tabelul III. Fluctuațiile continue ale glicemiei sub limitele necesare creierului pentru o funcționare stabilă sunt o explicație mai logică a simptomelor acestui sindrom, decât orice concept psihologic. Atât cofeina cât și nicotina, înlocuite cu cereale, sfeclă și trestie de zahăr pot contracara descărcarea de adrenalină care crește temporar glicemia, așa cum o fac dulciurile, prăjiturile și alimentele ce conțin zaharuri rafinate. Controlul hipoglicemiei în această situație nu se poate face peste noapte, dar cu o dietă adecvată, în câteva săptămâni, fenomenele dispar. Alături de o dietă echilibrată sunt utile și suplimentele nutritive. (28)

**Tabelul III. Criteriile diagnostice în hipoglicemia alcoolică din sindromul de „beție uscată” (după 28, 36)**

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Elemente comune hipoglicemiei și sindromului „beției uscate”: iritabilitate, depresie, agresivitate, insomnie, oboseală, neliniște, confuzie, dorință de a bea, nervozitate.</li> <li>2. Simptomele apar la alcoolicul recent abstinent, care încearcă să-și depășească disconfortul emoțional și fizic prin fumat excesiv și ingerarea unor cantități mari de cafea îndulcită.</li> <li>3. Dietă bogată în alimente ce conțin zaharuri rafinate și săracă în proteine de calitate: legume, cereale și fructe.</li> <li>4. Dulciurile rapid absorbabile corectează pe moment simptomele, fiindcă un val de insulină aduce repede sub normal nivelul glicemiei, cauzând simptomele neplăcute și nevoia de ceva dulce din nou.</li> </ol> |
|---|

#### 4. Hipoglicemia din cetoacidoza alcoolică.

Cetoacidoza alcoolică (CA) este o condiție patologică neobișnuită și frecvent scapă diagnosticului. Multe dintre semnele și simptomele CA sunt prezente alături de alte condiții asociate abuzului de alcool etilic. CA apare de regulă

la alcoolici între 20-60 ani, cu egală distribuție la cele două sexe, rar fiind observată la cei care consumă ocazional alcool, după un abuz. (2) CA apare cel mai frecvent când alcoolicul oprește ingestia de alcool brusc, după un abuz alimentar și de alcool. În această situație există un minim aport alimentar datorită senzației de sațietate, a durerilor abdominale, grețurilor sau din alte cauze. Pacientul se află în post, dezvoltând o cetoză prin descompunerea acizilor grași, complicată de deshidratare prin aport lichidian redus și vărsături.

Ca patogenie, CA rezultă dintr-o interacțiune complexă între metabolismul alcoolului, aportul caloric scăzut, depleția volumică și hormonii de contrareglare (cortizol, glucagon). Fiziopatologia CA poate fi simplificată la 3 mecanisme principale, care au ca rezultat o deficiență relativă a insulinei, respectând glucagonul. În primul rând, scăderea aportului alimentar are ca rezultat depleția depozitelor de glicogen. Răspunsul organismului la post include o eliberare a hormonilor de contrareglare (epinefrină, cortizol, hormon de creștere), o scădere a insulinei serice și o creștere a nivelului seric de glucagon. În al doilea rând, depleția volumică poate induce hormonii de contrareglare, crescând nivelul glucagonului și supresând insulina. În al treilea rând, oxidarea etanolului produce acetaldehidă, oxidată ulterior în acetat. Ambele etape ale acestui proces convertesc NAD în forma sa redusă, NADH, crescând raportul NADH/NAD. Aceasta reduce gluconeogeneza hepatică, cu scăderea ulterioară a nivelului glicemic. Prin urmare, insulinemia rămâne redusă și nivelul seric al glucagonului rămâne ridicat. Producerea de corpi cetonici este secundară scăderii insulinemiei ce favorizează lipoliza și mobilizarea acizilor grași. Creșterea glucagonului stimulează indirect carnitin-aciltransferaza mitocondrială, care transportă acizii grași în mitocondrie pentru beta-oxidare. De asemenea, creșterea raportului NADH/NAD inhibă intrarea acizilor grași în ciclul acizilor tricarboxilici. Acizii grași vor fi șunțați pe calea beta-oxidării. Raportul crescut NADH/NAD favorizează și producerea de beta-hidroxibutirat (b-OHB), în ciuda acetoacetatului (AcA), făcând din b-OHB corpul cetonc predominant în CA. Formarea b-OHB este preferențială față de AcA (în raport de 5:1). Clearance-ul corpiilor cetonici este împiedicat de hipovolemie și insulinemia scăzută (care favorizează sinteza lor). (2,15,18)

Clinic, CA se instalează când un etanolic cronic, cu un status nutrițional deficient, face un nou abuz prelungit de băuturi alcoolice (o intoxicație etanolică acută). Aportul alimentar sărac consecutiv acestui abuz, explicat de sațietate sau grețuri și vărsături are ca rezultat producerea de corpi cetonici. Aceștia exacerbează greața, reduc aportul alimentar și conduc la cetoacidoză. Pacienții ajung de obicei la spital la 24-48 ore după ultima ingestie de alcool (tabelul IV). Starea de conștiență poate fi afectată. Mirosul de acetonă poate fi prezent în respirația pacientului (halenă de mere verzi). Diagnosticul diferențial al CA trebuie să ia în discuție alte intoxicații acute (intoxicația etilică simplă, cu etilenglicol, metanol, alcool izopropilic, salicilați), boli metabolice (acidoză metabolică de alte cauze, cetoacidoză diabetică), afecțiuni medicale (esofagită, gastrită, ulcer peptic, hepatită etc.) sau chirurgicale (pancreatită, ocluzia intestinului subțire, ischemia mezenterică etc.) sau patologii psihiatrice (encefalopatia Wernicke, psihoza Korsakoff, delirium tremens, sindroamele de sevraj). Prognosticul acestei entități este bun, dacă diagnosticul se pune în timp util iar intervenția terapeutică este rapidă și agresivă. (2,18)

Tabelul IV.

## Elemente de diagnostic în CA (după 2, 15)

Semne și simptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>- grețuri, vărsături, hematemeză și/sau dureri abdominale (60-70% din cazuri);</li> <li>- tahicardie, tahipnee și sensibilitate abdominală (30-40% din cazuri);</li> <li>- dispnee, tremurături amețeli și/sau hematemeză (10-20% din cazuri);</li> <li>- dureri musculare, febră, diaree, sincopă, convulsii și/sau melenă (1-8% din cazuri);</li> <li>- hepatomegalie, hipotensiune arterială, distensie abdominală, dureri abdominale, ascită, hipotermie (mai puțin frecvente).</li> </ul>
Explorările paraclinice	<ul style="list-style-type: none"> <li>- scăderea pCO<sub>2</sub>, a bicarbonatului și pO<sub>2</sub> normală;</li> <li>- acidoză metabolică (prin corpi cetonici, hiperlactacidemie) cu gaură anionică crescută, alcaloză metabolică (secundară vărsăturilor și depleției volumice), alcaloză respiratorie (secundară hiperventilației);</li> <li>- hipoglicemie; glicemia poate fi și normală sau ușor crescută (ajută la diagnosticul diferențial cu cetoacidoza diabetică).</li> <li>- diselectrolitemii (hiponatremie, hipokaliemie, fosfatemie scăzută, normală sau crescută);</li> <li>- ureea și creatinina pot fi crescute;</li> <li>- alcoolemia poate fi absentă, datorită anorexiei și scăderii consumului etanolic în ultimele 1-3 zile, înaintea internării;</li> <li>- pentru diagnostic diferențial se vor determina alți alcooli ce pot determina acidoză cu gaură anionică crescută (metanol, etilenglicol).</li> </ul>

Tratamentul CA constă în administrare de glucoză i.v., reechilibrare hidroelectrolitică și acidobazică și administrare de vitamina B1. Administrarea de glucoză (sub formă de soluție 5%) și fluide crește nivelul insulinei serice și suprimă eliberarea hormonilor de contrareglare și a glucagonului. Glucoza stimulează oxidarea NADH și ajută la normalizarea raportului NADH/NAD. Doar reechilibrarea hidrică (cu soluții saline) nu corectează CA la fel de repede ca asocierea lor cu glucoză. Administrarea de tiamină se face pentru profilaxia encefalopatiei Wernicke. Reechilibrarea electrolitică se va face prin administrare în special de potasiu și magneziu, calciul și fosforul fiind rar necesare. Administrarea de bicarbonat se va lua în considerare în prezența unei acidoze severe (pH < 7,10), care nu răspunde la reechilibrare volemică. (15)

Odată cu tratarea acestei afecțiuni, este posibil ca formarea corpi cetonici să se facă preferențial sub formă de AcA, astfel că cetonemia va crește, deși nivelul bOHB (principalul corp cetonc al CA) scade de fapt. (2) bOHB este propus ca marker pentru moartea subită datorată hipoglicemiei la alcoolici, acesta fiind indicatorul CA, care se asociază frecvent ante-mortem cu hipoglicemie. bOHB poate fi determinat post-mortem în urină sau umoarea vitrosă, alături de celelate teste toxicologice efectuate cu ocazia necropsiei. (12)

## 5. Hipoglicemia medicamentoasă potențată de către alcoolul etilic

Asocierea dintre alcool și excesul insulinic la diabetici induce cele mai severe forme de hipoglicemie. Ele se asociază cu o mortalitate crescută și cu apariția semnelor de afectare cerebrală ireversibilă. Studii experimentale au arătat că o cantitate mică de alcool poate întârzia în mod marcat revenirea dintr-o hipoglicemie indusă prin administrarea i.v. a 0,1 U insulină/kgcorp la persoanele sănătoase. (29) Efecte aditive se înregistrează și la hipoglicemiile induse de alcool și sulfonilureice, deși gravitatea lor este mai mică. Se pare că doze mici de etanol predispun pacienții vârstnici cu diabet de

tip 2 la apariția hipoglicemiei severe, chiar într-un interval foarte scurt de post alimentar. Acesta este unul din mecanismele care pot explica hipoglicemia la cei care fac tratament cu sulfonilureice. (9)

Un efect de potențare a acțiunii hipoglicemiante de către alcool se înregistrează la persoanele la care consumul periferic de glucoză este crescut ca urmare a efortului fizic. Observația este importantă, pentru prevenirea unei hipoglicemii la alpinști în condiții de temperaturi scăzute și care obișnuiesc la sfârșitul unui marș prelungit un consum de alcool ce se dorește a fi "reconfortant". Cauza hipoglicemiei la aceste persoane pare a fi legată de o blocare a gluconeogenezei, fără a exista în acest sens suficiente date. (9,29)

## BIBLIOGRAFIE

1. **Adinoff B.H.:** Pituitary-adrenal axis disturbances in alcohol dependence, Alcohol Health & Research World, 1998; 1: 67-72.
2. **Alson R., Jobe D.:** Alcoholic Ketoacidosis from Emergency Medicine/Endocrine and Metabolic, eMedicine Journal, 2001; Vol. 2, Nr. 5.
3. **Badger TM, Ronis MJJ, Hierd G, Cimino C, Hakkak R, Korourian S, Rowlands C, Bottje W:** GSH, GSSG and Alcohol-Induced Liver Damage in Male Rats. FASAB J. 2000; 14(4): 351-3.
4. **Beliș V.:** Aspecte toxicologice, clinice și medico-legale în etilism, Ed. Medicală, 1988, 25 – 50.
5. **Bertone G., Dianzani M.U.:** Inhibition by aldehydes as a possible further mechanism for glucose-6-phosphatase inactivation during CCl<sub>4</sub> poisoning, Chem.Biol.Interact. 1977; 19: 91-100.
6. **Boișteanu P., Chiriță V., Șelaru M., Cotrău M., Astărăstoae V., Scripcaru Ghe.:** Rolul peroxizomilor în metabolismul alcoolului pe calea non-ADH. Activitatea enzimei catalază la alcoolici și nealcoolici, în Psihiatria și condiția umană – evocări, bioetică, alcoolism – implicații biopsihosociale, Ed. Psihomnia, Simpozion Socola 1905-1995.

7. **Brecher A.S., Melissa D. Lahti**: A hypothesis linking hypoglycemia, hyperuricemia, lactic acidosis and diminishing of neoglucogenesis in alcoholics with inactivation of glucose-6-phosphatase by acetaldehyde, *Alcohol*. 1996; 13(6): 553-557.
8. **Brun J.F., Fedou C., Mercier J.**: Postprandial reactive hypoglycemia, *Diabetes Metab*. 2000; 26(5):337-51.
9. **Burge M.R., Ziese T.M., Sobhy T.A., Rassam A.G., Schade D.S.**: Low-dose ethanol predisposes elderly fasted patients with type 2 diabetes to sulfonylurea-induced low blood glucose, *Diabetes Care*. 1999; 22(12): 2037-43.
10. **Cornuțiu G.**: Patologia alcoolică psihiatrică, Ed. M.Eminescu, Oradea, 1994, 47 - 65.
11. **Czyzyk A., Lao B., Szutowski M., Szczepanic Z., Muszynski J.**: Enhancement of alcohol-induced hypoglycaemia by H2-receptor antagonists, *Arzneimittelforschung*. 1997; 47(6):746-749.
12. **Denmark L.N.**: The investigation of beta-hydroxybutyrate as a marker for sudden death due to hypoglycemia in alcoholics, *Forensic Science International*. 1993; 62(3):225-32.
13. **Dincă Mihaela, Georgescu E.F.**: Homeostazia glicemică în boala cronică hepatică, *Fundația Scrisul Românesc*, 1999, 59 - 173.
14. **Ellenhorn J.M.**: Chemicals, Alcohols in *Ellenhorn's Medical Toxicology*, 2<sup>nd</sup> Ed. 1997, Williams & Wilkins, 1127-66.
15. **Gaches F., Freneau E., Le Gall S., Le Moullec N., Evrin M., Schwager J.C.**: Clinical, biological and developmental aspects of alcoholic ketoacidosis, *Presse Med*. 1996; 25(20): 924-928.
16. **Gogek E.B.**: The dry drunk syndrome: subtype of depression? *Am J Psychiatry*. 1994; 151(6):947-8.
17. **Grigorescu M., Pascu O.**: *Tratat de gastroenterologie clinică*, vol.2, Ed. Tehnică, 1997.
18. **Hitender Jain, Sushil Beriwal, Shailender Singh**: Alcohol induced ketoacidosis, severe hypoglycemia and irreversible encephalopathy. *Med Sci Monit*. 2002; 8(11):CR77-79.
19. **Ionescu-Târgoviște C.**: Hipoglicemiile în Gherasim L. (sub red.) - *Medicină internă. Bolile cardiovasculare și metabolice*, vol.2, Ed. Medicală, 1996, 1307 - 1322.
20. **Jellinek E.M.**: The withdrawal syndrome in alcoholism. *Can Med Assoc J*. 1959; 81:536-41.
21. **Lieber C.S.**: Alcohol: its metabolism and interaction with nutrients, *Annu Rev Nutr*. 2000; 20: 395-430.
22. **Lieber C.S.**: Medical Disorders of Alcoholism, *Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston, N Engl J Med*. 1995; 333 (16): 1058-1065.
23. **Lionte Cătălina**: Hipoglicemiile în practica medicală și toxicologică, Editura Junimea Iași, *Colecția Esculap*, nr.101, 2004, 225-275.
24. **Lionte Cătălina, Bologa Cristina, Petriș O., Frasin M.**: Hipoglicemia în intoxicația acută cu alcool etilic. *Revista Fiziologia*. 2000; 10, supl.1, pg.98-99.
25. **Lionte Cătălina, Hurjui J.**: Studiul hipoglicemiei în intoxicația acută cu etanol, *Rev Med Chir Soc Med Nat Iași*. 2003; 107(1), Supl. 1: 277-281.
26. **Lionte Cătălina, Șorodoc L., Hurjui J.**: Ficatul alcoolic și hipoglicemia, *Rev Med Chir Soc Med Nat Iași*. 2004; 108(1), Supl.1: 276-280.
27. **Lionte Cătălina, Șorodoc L., Laba Victorița**: Toxic-induced hypoglycemia in clinical practice, *Rom J Intern Med*. 2004; 42(2): 447- 455.
28. **Mathews Larson Joan**: Hypoglycemia and Alcoholism, *Seven Weeks to Sobriety: The Proven Program to Fight Alcoholism through Nutrition*. Ballantine Books, Revised edition, 1997.
29. **Mincu I., Ionescu-Târgoviște C.**: Hipoglicemiile, Edit. Medicală, 1990.
30. **Mogoș V.T.**: Mică enciclopedie de urgențe metabolice, Edit. Enciclopedică, 1991, 132-147.
31. **Oproiu Al., Pițigoi D.**: Ficatul alcoolic în Gherasim L. (sub red.) - *Medicină internă. Bolile digestive hepatice și pancreatice*, vol.3, Ed. Medicală, 1999, 848 - 885.
32. **Sherlock S., Dooley J.**: *Diseases of the Liver and Biliary System*, 9<sup>th</sup> Edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1993, 370-389.
33. **Sporer K.A., Ernst A.A., Conte R. Et al.**: The incidence of ethanol-induced hypoglycemia. *Am J Emerg Med*. 1992; 10: 403-5.
34. **Sucov A, Woolard RH**: Ethanol-associated hypoglycemia is uncommon. *Academic Emerg Med*. 1995; 2(3): 185-9.
35. **Tiengo A., Fedele D., Dolzani L., Ancona E., Muggeo M., Crepaldi G.**: Hormonal counterregulation in ethanol-induced hypoglycemia - Glucagon and cortisol secretion in pigs, *Horm Metab Res*. 1976; 6: 106-11.
36. **Worden M, Rosellini G.**: The Dry Drunk Syndrome. A Toximolecular interpretation. *Journal of Orthomolecular Psychiatry*. 1980; 9(1): 48.
37. **Yang C.C., Yang L.Y., Deng J.F.**: Hypoglycemia following ethanol ingestion in children: report of a case; *J of the Formosan Med Assoc*. 1995; 94(5): 267-70.