

Il fenomeno Alba

Basta poco per svegliarsi con la glicemia alta, ma quando le iperglicemie mattutine diventano frequenti è opportuno rivedere lo schema insulinico: ne guadagnano l'equilibrio glicemico e anche la qualità di vita.

Per molti mesi Giuseppe si è svegliato di cattivo umore. O meglio il cattivo umore nasceva poco dopo il risveglio, quando la glicemia, misurata prima di colazione, risultava 240, 250, a volte anche 300 mg/dl. «Un po' per la frustrazione, un po' perché l'iperglicemia mi rende nervoso, me la prendevo con i miei genitori. Mia mamma a sua volta si arrabbiava con me, accusandomi di aver fatto tardi la sera o di aver mangiato qualcosa che non dovevo».

Giuseppe è – o meglio era, perché il problema si è poi risolto – in buona compagnia. «L'iperglicemia al risveglio, classico sintomo del diabete di tipo 2, è molto frequente anche nel diabete di tipo 1, soprattutto tra i pre-adolescenti e gli adolescenti», conferma Raffaella Spadaro, diabetologa presso il Centro di Diabetologia pediatrica del Secondo Policlinico Universitario di Napoli.

La causa di gran lunga più frequente di iperglicemia al risveglio ha il poetico nome di 'effetto alba'. Proprio nelle prime ore del mattino infatti, l'organismo si predispone al risveglio attivando diversi ormoni (cortisolo, adrenalina...) che hanno un effetto iperglicemizzante, in pratica impediscono al glucosio di entrare nelle cellule. «Questo effetto è reso più marcato in età pediatrica per la presenza di ormoni della crescita e altri ormoni legati allo sviluppo sessuale che sono secreti anche essi in misu-

ra maggiore in questa fase della giornata, o meglio della nottata», conferma Adriana Franzese, responsabile del Centro di riferimento regionale di Diabetologia pediatrica della Campania.

Un'iperglicemia al risveglio può anche avere altre cause, per esempio l'effetto 'Somogy' dal nome dell'endocrinologo ungherese che lo ha studiato. «In questo caso l'iperglicemia non è altro che il 'rimbalzo' di un'ipoglicemia che si è presentata magari senza sintomi nelle ore centrali della notte».

Iperglicemie occasionali dipendono invece da 'errori' specifici: «Tipica almeno qui in Campania è l'iperglicemia da pizza': con un alimento del genere o un pasto ricco di fibre tardi la sera, il glucosio arriva nel sangue quando l'effetto dell'insulina è ridotto ed ecco che la glicemia sale», commenta la Spadaro.

Più rare per fortuna le iperglicemie dovute a un'errata o mancata assunzione dell'insulina la sera prima.

Nel caso di Giuseppe, il fenomeno si presentava con regolarità, «il che ci ha fatto subito pensare a un effetto alba», continua Raffaella Spadaro, «anche

Tanti perché per un'iperglicemia

Un riscontro occasionale di iperglicemia la mattina prima di colazione può avere sostanzialmente tre cause: 'errori' nella somministrazione di insulina la sera prima (meno unità del previsto, insulina diversa da quella prevista, iniezione fatta in un sito non adatto); un pasto serale ritardato o ad alto indice glicemico oppure il rimbalzo dovuto a un'ipoglicemia notturna.

Se l'iperglicemia si riscontra di frequente la causa più probabile è l'effetto alba (gli ormoni naturalmente secreti nelle prime ore del mattino impediscono l'azione dell'insulina). Non si può escludere un 'effetto Somogy', vale a dire il predetto rimbalzo di un'ipoglicemia.

Le ipoglicemie notturne danno spesso sintomi: incubi, sonno agitato, sudore durante la notte, senso di confusione e stanchezza la mattina. Quale che sia la causa, se l'iperglicemia si presenta spesso, è opportuno valutare insieme al diabetologo se rivedere lo schema insulinico.



L'autocontrollo della glicemia. Oggi.





Adriana Franzese
responsabile
del Centro di
riferimento
regionale di
Diabetologia
pediatrica della
Campania.

“Nelle prime ore del mattino, l’organismo si predispone al risveglio attivando ormoni che ostacolano l’ingresso del glucosio nelle cellule. Questo effetto è più marcato in età pediatrica”

perché nelle altre ore della giornata Giuseppe riusciva sempre a mantenere un ottimo controllo». Eppure quei 250-300 mg/dl la mattina «erano sufficienti a rovinarmi la giornata. Tutta la mattina a scuola mi sentivo svogliato, stanco», racconta il diciassettenne studente napoletano; «basta un esempio: al cambio d’ora tutti miei compagni si alzavano per chiacchierare o uscire un attimo dall’aula. Io no, me ne stavo al mio banco senza avere la forza di muovermi», racconta Giuseppe.

Correggere le iperglicemie. A Giuseppe era stato insegnato come correggere un’iperglicemia: «Se la glicemia è intorno a 300 mg/dl si può correggere aumentando del 20% la dose prevista la mattina, se è di 250 mg/dl basta aumentarla del 10%. Se è inferiore a 200, meglio lasciar stare: se è possibile si rimanderà di poco la colazione», spiega Adriana Franzese.

Soprattutto bisogna stare attenti a non eccedere «altrimenti si rischia un’ipoglicemia, alla quale fa seguito un rimbalzo naturale e dovuto agli zuccheri assunti, che magari porta a una nuova iperglicemia e... non si finisce più», commenta Raffaella

Spadaro. Quando il fenomeno alba si presenta con regolarità è necessario intervenire sullo schema insulinico: «Consigliamo sempre ai nostri pazienti e ai genitori di chiedere un incontro quando notano frequenti iperglicemie al risveglio», ricorda Pietro Buono, diabetologo pediatrico e autore con Adriana Franzese di *Vivere con il diabete*, un manuale semplice e discorsivo per bambini e ragazzi con diabete. Nel caso di Giuseppe è bastato sostituire la miscelata 20/80 rapida e NPH che faceva prima di andare a dormire con un analogo lento.

«Una meraviglia», ricorda Giuseppe, «da un giorno all’altro il problema è sparito». La glargine infatti permette di tenere una buona ‘copertura insulinica’ nelle ore in cui si manifesta il fenomeno alba. Caso chiuso quindi per Giuseppe, che comunque con questa sola variazione ha visto scendere la sua glicata da 8,6 a 7,5% «e la mattina è tonico e sereno», commentano i genitori del diciassettenne napoletano.

Non sempre le cose sono così semplici. Con Annalisa, dodici anni, con diabete da quando aveva meno di un anno, l’analogo lento serale si è rivelato





mamma di Annalisa, infatti ha misurato la glicemia alla figlia molte volte al giorno e almeno due, spesso tre o quattro volte ogni notte e non per eccesso di ansia. «Annalisa soffriva di lunghe e serie ipoglicemie notturne completamente prive di sintomi», commenta Maria Luisa, «praticamente non ho fatto una notte di sonno filata per dieci anni». Nel caso di Annalisa l'iperglicemia al risveglio, più spesso 300 che 250, era dovuta «sia alla controregolazione fisiologica, al rimbalzo insomma dell'ipoglicemia notturna, sia allo zucchero che veniva usato per correggerla, sia agli ormoni dell'effetto alba», spiega Adriana Franzese che ha seguito con molta attenzione il caso. La soluzione per Annalisa è stata il ricorso al microinfusore: «Conoscendo assai bene l'andamento glicemico della bambina, abbiamo impostato uno schema a cinque velocità

“Le iperglicemie possono essere corrette con piccole dosi di insulina ma attenti a non eccedere, altrimenti si rischia un'ipoglicemia, alla quale fa seguito un rimbalzo naturale e... non si finisce più”

inutile e non solo quello, «abbiamo provato ogni possibile schema», commenta Adriana Franzese, «contando anche sull'incredibile disponibilità dei genitori che ci hanno messo a disposizione un enorme numero di rilevazioni». Maria Luisa,

basali differenti per ciascuna fase del giorno e della notte che si è rivelato in grado di correggere sia le ipoglicemie notturne che le iperglicemie al mattino e ha normalizzato anche l'andamento nel resto della giornata», commenta Adriana Franzese. La glicata, che superava il 10%, sta avvicinandosi a valori più desiderabili. In una paziente «i cui test si rivelano estremamente insulinoresistenti nonostante un BMI normale, siamo riusciti col microinfusore anche a ridurre di un quinto il fabbisogno insulinico prima molto alto» (da 1,7 a 1,4 unità per chilo di peso).

«Sono molto più serena anche per quel che riguarda il futuro», commenta Maria Luisa. Annalisa oggi ha dodici anni, fa una vita regolare, va a scuola, torna a casa per pranzo, esce con le amiche, studia, è un'acqua cheta insomma. Ma presto i suoi ritmi di vita diventeranno più imprevedibili e il microinfusore le ha dato l'autonomia (per la prima volta da quando ha il 'micro', Annalisa fa le glicemie da sola e discute con la mamma i boli) e la libertà necessaria per affrontare la vita. «E io finalmente posso dormire più tranquilla», conclude Maria Luisa.

Raffaella Spadaro
diabetologa
presso il Centro
di Diabetologia
pediatrica
del Secondo
Policlinico
Universitario
di Napoli.





Una nuova soluzione: intervenire su GH e IGF

Nel diabete di tipo 1 la pubertà e l'adolescenza sono una tempesta in cui soffiano violenti gli ormoni del cambiamento, primi fra tutti quello della crescita o somatotropo (GH o STH). Queste sostanze hanno – fra le altre cose – un marcato effetto sulla glicemia: la difficoltà a mantenerla in equilibrio durante la prima parte del mattino è legata in buona parte all'azione del GH. E allora perché non intervenire sul GH o meglio sul suo mediatore che è l'IGF con l'obiettivo di riportare sotto controllo le glicemie?

Questa la direzione di ricerca intrapresa da Carlo Acerini, italiano solo di nome, convenor del convegno Ispad tenuto a Cambridge questo settembre, ricercatore e docente presso la facoltà di Pediatria dell'Università di Cambridge.

Aumentare il dosaggio insulinico durante l'adolescenza non è sufficiente a garantire un buon controllo metabolico, senza considerare il fatto che spesso è accompagnato da aumento di peso e maggiore rischio di ipoglicemie.

È così, la chiave per capire il metabolismo degli adolescenti è la risposta delle cellule all'insulina. C'è una fase di aumentata insulino-resistenza legata alle variazioni dell'ormone della crescita (GH) e del suo principale mediatore che è IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1).

Nell'adolescenza dei ragazzi e delle ragazze con DM1, l'asse GH/IGF-1 viene profondamente alterato. Si osserva una riduzione di IGF-1 e un aumento di GH, più accentuato nelle ragazze. Questa alterazione era nota sin dalla fine degli anni '70, ma solo a partire dalla fine degli anni '90, con la disponibilità di IGF-1 ricombinante (rhIGF-1), è stato possibile dimostrare che la normalizzazione dell'asse GH/IGF-1 si associava a una riduzione dell'insulino-resistenza e un miglioramento del controllo metabolico.

Le adolescenti con DM1 sono più 'difficili' da trattare dei ragazzi. Perché?

Le alterazioni dell'asse GH/IGF-1 sono più marcate. Non conosciamo con esattezza le ragioni di questo dimorfismo sessuale, ma potrebbero essere legate agli effetti sulla funzione ovarica e allo sviluppo di un certo grado di iperandrogenismo nelle ragazze con DM1. Se facciamo un'ecografia ovarica a adolescenti con e senza DM1 vediamo che nel primo gruppo l'incidenza di ovaio policistico è maggiore. Inoltre, i livelli di SHBG (Sex Hormone Binding Protein) e di androgeni sono più elevati. Questa condizione di iperandrogenismo può condizionare la sensibilità all'insulina, sia direttamente che indirettamente, aumentando la produzione di GH.

Le alterazioni dell'asse GH/IGF-1 sono caratteristiche dell'adolescenza?

No, esiste anche una variabilità intragiornaliera o circadiana che probabilmente è alla base del fenomeno alba.

Questo offre delle possibilità di intervento.

Certamente, normalizzare l'asse GH/IGF-1 può essere un approccio risolutivo a questo problema particolarmente acuto nell'adolescenza. Rispetto a dieci anni fa, quando abbiamo cominciato a studiare gli effetti del trattamento con rhIGF-1, l'approccio è stato perfezionato, rhIGF-1 ha un intervallo terapeutico troppo stretto per essere utilizzato da solo. Per questo, oggi, stiamo valutando gli effetti di un trattamento combinato con rhIGF-1 e rhIGFBP-3, la principale delle proteine leganti l'ormone. Questa associazione aumenta sensibilmente l'emivita della molecola e consente di utilizzare dosaggi più bassi.



Presidente del convegno Ispad tenuto in settembre a Cambridge, Carlo Acerini ha intrapreso una direzione di ricerca innovativa per contrastare il fenomeno alba: intervenire sugli effetti iperglicemizzanti dell'ormone della crescita.