



Glicemie: *attenzione agli sbalzi*

Per tutte le persone con il diabete, il test dell'emoglobina glicata è un po' la 'prova del nove' dell'equilibrio glicemico raggiunto. «È molto utile perché permette di stimare la qualità media del compenso glicemico nelle 10-12 settimane precedenti il prelievo», conferma Enzo Bonora, docente di Endocrinologia all'Università di Verona. L'emoglobina si 'glica', vale a dire si lega al glucosio nel sangue, tanto di più quanto più alta è la glicemia. Questo parametro è centrale nella terapia del diabete, ma la sua importanza non va sovrastimata. «Ognuno di noi», nota Bonora, responsabile del Servizio di Diabetologia nella Divisione Clinicizzata di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo dell'Azienda Ospedaliera di Verona, «ha una 'sua' capacità di legare glucosio e insulina. Inoltre le correlazioni fra emoglobina glicata e glicemie non sono strettissime. E poi l'emoglobina glicata

Mantenere l'emoglobina glicata entro i limiti fissati è il primo obiettivo nella terapia del diabete di tipo 1 e 2. Ma bisogna raggiungerlo riducendo al minimo i 'picchi' iperglicemici e gli 'abissi' delle ipoglicemie, come spiega il professor Enzo Bonora dell'Università di Verona.

stima la glicemia media del trimestre, ma ogni media nasconde un limite».

Trilussa diceva "se io mangio un pollo e tu digiuni, in media abbiamo mangiato mezzo pollo a testa". È questo il problema?

Direi di sì: se una persona trascorresse ogni giorno 12 ore in ipoglicemia e 12 ore in iperglicemia, la sua emoglobina glicata risulterebbe perfetta. L'emoglobina glicata non descrive le variazioni all'interno di una giornata e non dà informazioni sulla frequenza delle ipoglice-

mie né sui picchi iperglicemici post-prandiali. Ecco perché è sempre più diffusa la convinzione che 'fare la media' delle glicemie non basti e occorra conoscere anche i valori glicemici nei vari momenti della giornata e l'entità delle variazioni glicemiche in occasione dei pasti.

L'emoglobina glicata non sostituisce certo il controllo delle glicemie nella giornata?

Certamente. Senza l'autocontrollo glicemico, non si hanno le informazioni che servono per evitare le ipoglicemie e i picchi iperglicemici post-prandiali, oggi accusati di contribuire alle complicanze del diabete.

Le ipoglicemie a digiuno e i 'picchi' iperglicemici dopo i pasti sono frequenti?

Sì, soprattutto fra gli insulino-trattati e, in misura minore, in chi assume secretagoghi. Abbiamo recentemente pubblicato dati che dimostrano come, nei diabetici di tipo 2, anche fra coloro che hanno un'emoglobina glicata inferiore al 7%, quindi soddisfacente, i picchi post-prandiali siano molto frequenti. Avere informazioni sulle glicemie in vari momenti della giornata a mio avviso è irrinunciabile.

Lei quindi suggerisce che anche i diabetici di tipo 2 facciano autocontrollo glicemico domiciliare, come i diabetici di tipo 1?

Io chiedo a tutti i miei pazienti di fare autocontrollo domiciliare, ma la frequenza dei controlli varia in funzione del tipo di diabete, del trattamento in corso, del livello del compenso e di una serie di altre considerazioni: variazioni dello stile di vita, malattie intercorrenti, eccetera. Se il paziente è in buon compenso, la frequenza dei controlli può essere ridotta, ma la pratica dell'autocontrollo non va interrotta, va personalizzata e contestualizzata. Nello schema dei controlli domiciliari io ritengo molto utili le 'coppie di glicemie' determinate subito prima e due ore dopo un pasto. Non necessariamente a tutti i pasti e tutti i giorni.

Si legge che l'emoglobina glicata è un forte predittore delle complicanze croniche specifiche del diabete (retinopatia, nefropatia, neuropatia), ma non è altrettanto forte nel predire le complicanze cardiovascolari (infarto, ictus, eccetera).

È vero. Sia negli studi osservazionali, dove ci si limitava a registrare lo sviluppo e l'evoluzione delle complicanze del diabete, sia negli studi di intervento, dove si valutava l'effetto di specifiche terapie, si è notato che tanto più alti sono i livelli di emoglobina glicata nel corso dello studio, tanto maggiore è l'incidenza di retinopatia, nefropatia e neuropatia, mentre il rapporto fra emoglobina glicata ed eventi cardiovascolari è decisamente meno stretto. Nel più grande studio di intervento mai eseguito sul diabete tipo 2 (lo UKPDS), il calo dell'emoglobina glicata ottenuto con sulfoniluree e con insulina non ha conseguito un significativo calo degli infarti del miocardio.



Un tempo l'efficacia di un farmaco ipoglicemizzante era misurata esclusivamente valutando la capacità di ridurre la glicemia a digiuno. Poi parametro di efficacia è diventato l'emoglobina glicata. Oggi, a parità di efficacia su quest'ultima, ci interessano i 'picchi iperglicemici' e gli 'abissi' ipoglicemici.



I risultati di questi studi sono stati vissuti come una sconfitta?

No, non direi. Del resto se retinopatia, nefropatia e neuropatia sono complicanze 'specifiche' del diabete, le complicanze cardiovascolari invece colpiscono anche i non diabetici, e nella loro genesi l'iperglicemia svolge un ruolo di coprotagonista insie-



Enzo Bonora è nato nel 1953 a Mantova, dove tuttora risiede con una numerosa famiglia. Si è laureato a Pavia e specializzato a Parma in Medicina Interna e a Verona in Diabetologia e in Endocrinologia. È dottore di ricerca in fisiopatologia clinica e professore ordinario di Endocrinologia presso l'Università di Verona dove è responsabile del Servizio di Diabetologia nella Divisione Clinicizzata di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo dell'Azienda Ospedaliera di Verona. Autore di oltre 120 pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali, ha ottenuto diversi riconoscimenti fra cui premi dall'American Diabetes Association e dalla Società Italiana di Diabetologia, di cui è stato segretario ed è attualmente consigliere nazionale. È revisore di lavori per una ventina di riviste internazionali ed è stato organizzatore di numerosi congressi nazionali e internazionali, l'ultimo dei quali sui rischi e la prevenzione nel diabete di tipo 2. È membro della Accademia Nazionale Virgiliana.



me a molti altri fattori di rischio. A questo proposito vale la pena di citare ancora lo UKPDS per dire che quando il trattamento ipoglicemizzante era condotto con metformina, farmaco in grado di ridurre la glicemia ma anche di migliorare l'insulino-resistenza, la riduzione degli eventi cardiovascolari osservata era molto rilevante. Quindi la correzione dell'iperglicemia rende meno probabili le complicanze cardiovascolari ma non è sufficiente.

È stato affermato che le variazioni della glicemia, non solo il loro livello medio, contribuiscono al rischio cardiovascolare. È vero?

Sì: negli ultimi anni noi abbiamo pubblicato lavori che mostrano come, indipendentemente dal valore medio della glicemia misurato dall'emoglobina glicata, i diabetici con maggiore variabilità della glicemia a digiuno hanno una maggiore mortalità per eventi vascolari di quelli che mostrano una stabilità nel corso degli anni. D'altro canto studi in modelli cellulari hanno mostrato che oscillazioni della glicemia sono più deleterie di un'iperglicemia costante, sia per le cellule del mesangio renale, che per quelle della retina e per il rivestimento interno delle arterie.

Insomma forse è meglio avere una glicemia di 150 mg/dl fisso che oscillare fra sotto i 100 e oltre i 200 mg/dl. Studi sperimentali suggeriscono che i picchi iperglicemici hanno un effetto negativo su vari fenomeni biologici che partecipano al processo all'aterosclerosi. E questi picchi, durando poche decine di minuti, a volte non innalzano in maniera apprezzabile l'emoglobina glicata che è più correlata alla glicemia a digiuno e inter-prandiale.

Anche le ipoglicemie fanno male alle arterie?

Non ci sono forti evidenze scientifiche a sostegno di questa affermazione, ma conosciamo da tempo i rischi che alcuni organi possono correre durante un'ipoglicemia, specie se pro-

lungata. Un organismo sano non è messo in grave difficoltà da una ipoglicemia, ma quello del diabetico non è un organismo sano. Spesso le coronarie del diabetico sono in parte occluse e il muscolo cardiaco fa fatica a ricevere il nutrimento necessario. In queste condizioni una ipoglicemia può scatenare un'ischemia e un infarto. Un discorso simile può essere fatto per il cervello, i cui vasi sanguigni sono in genere preda di fenomeni aterosclerotici nel

diabete: il ridotto flusso arterioso insieme all'ipoglicemia può mettere in sofferenza le cellule cerebrali.

Dopo una 'ipo', spesso la glicemia 'rimbalza' e diventa troppo alta. Come può essere evitata questa variazione?

La risposta compensatoria dell'organismo determina spesso un picco iperglicemico nelle ore

successive all'ipoglicemia perché la risposta può andare oltre il necessario. Ciò è più evidente se il paziente assume troppi carboidrati semplici (es. zucchero, frutta, coca-cola) quando percepisce i sintomi dell'ipoglicemia. Ci sono persone che ai primi sintomi dell'ipoglicemia mangiano tutto quello che trovano intorno, mentre l'approccio corretto è usare moderazione, imparando bene quando e come agire. Servono tempestività e razionalità.

E le ipoglicemie notturne?

Le ipoglicemie notturne sono dannose come quelle diurne e sono frequenti nel diabetico perché il nostro armamentario terapeutico non è perfetto. Spesso dobbiamo dare farmaci ipoglicemizzanti orali o insulina a cena o prima che il paziente vada a letto e può capitare che essi agiscano quando non serve più – perché la cena è passata da ore – o non serve ancora – perché la mattina è lontana.

Nei pazienti in cui c'è uno spiccato fenomeno alba è bene prescrivere farmaci ad azione prolungata prima di dormire, ma spesso l'effetto ipoglicemizzante si realizza a metà della notte

“ L'emoglobina glicata è fondamentale ma non descrive le variazioni all'interno di una giornata.

Ecco perché è sempre più diffusa la convinzione che 'fare la media' delle glicemie non basti e occorra conoscere anche i valori glicemici nei vari momenti della giornata. ”

e si determina un'ipoglicemia. Il fenomeno è tipico con le insuline intermedie del tipo isofano. Anche l'ipoglicemia notturna determina un successivo rimbalzo e spiega un certo numero di iperglicemie del risveglio. Se poi il rimbalzo si associa al fenomeno alba l'iperglicemia del mattino è particolarmente evidente. **Cosa significa tutto questo in termini di scelte terapeutiche?**

La correzione delle iperglicemie post-prandiali, quando presenti, richiede l'uso di farmaci secretagoghi non sulfonilureici come la repaglinide o la nateglinide (quest'ultima non in commercio in Italia) che hanno una azione rapida e che meglio controllano la glicemia nel periodo post-prandiale. Una valida alternativa è l'acarbiosio. A volte anche secretagoghi sulfonilureici come la gliclazide sono efficaci. Nel caso dell'insulina, eccellenti risultati sui picchi post-prandiali sono ottenuti con analoghi come Lispro e Aspart.

Cosa fare invece per ridurre le ipoglicemie?

L'uso degli analoghi a rapida azione riduce i livelli insulinemici nella fase inter-prandiale tardiva e quindi il rischio di ipoglicemia. Chi non ha una secrezione residua di insulina rischia però di incontrare il problema nel tardo pomeriggio. A quel punto è indispensabile l'associazione agli analoghi rapidi di piccole dosi di insulina intermedia (in genere a pranzo). L'alternativa è cercare di riprodurre una secrezione basale di insulina con insulina a lunga durata d'azione come l'ultralenta o la glargine. Quest'ultima, in particolare, sembra fornire livelli più costanti e riproducibili, anche se in certi casi sono necessarie due iniezioni giornaliere.

Termini come 'basale' e 'bolo' mi fanno venire in mente i microinfusori. Questa modalità di somministrazione dell'insulina è stata associata in diversi studi a una minore frequenza e gravità delle ipoglicemie.

Il microinfusore consegue in genere un controllo glicemico migliore ed è ancora poco utilizzato in Italia relativamente ad altri Paesi. Anche il microinfusore, però, non è la bacchetta magica in grado di risolvere tutti i problemi.

Ma qual è la bacchetta magica?

La bacchetta magica non esiste e non esisterà mai. I pazienti sono molto eterogenei e servirebbero molte bacchette magiche. Bisogna accettare l'idea che non esisterà mai un unico schema terapeutico adatto a tutti i diabetici. Per questo la terapia va personalizzata. Non esistono regole fisse o dogmi: anche i farmaci orali meno recenti e le insuline tradizionali possono conseguire eccellenti risultati.

Negli ultimi anni i diabetologi sono divenuti più esigenti rispetto ai farmaci ipoglicemizzanti, non è vero?

Un tempo l'efficacia di un farmaco ipoglicemizzante era misurata esclusivamente valutando la capacità di ridurre la glicemia a digiuno. In anni recenti il parametro di efficacia è diventato l'emoglobina glicata.

Oggi, a parità di efficacia su quest'ultima, siamo anche interessati all'efficacia del farmaco sulle glicemie post-prandiali e sulla frequenza delle ipoglicemie durante il trattamento. Oggi, ci interessano i 'picchi' iperglicemici e gli 'abisssi' ipoglicemici. Siamo sempre più convinti che la media – l'emoglobina glicata – non descriva tutto e che il ripristino di profili glicemici vicini alla fisiologia, gli unici che minimizzano il rischio di complicanze croniche, necessiti della valutazione di più parametri glicemici.

IN SINTESI

- Nei diabetici tipo 2, anche fra coloro che hanno un'emoglobina glicata soddisfacente, le iperglicemie post-prandiali sono molto frequenti.
- I picchi iperglicemici hanno un effetto negativo su vari aspetti del processo di aterosclerosi.
- Le ipoglicemie sono frequenti nel diabetico e possono contribuire ad aggravare la scarsa nutrizione dei tessuti.
- L'emoglobina glicata rimane un parametro chiave, ma non dà informazioni sulla frequenza delle ipoglicemie né sui picchi iperglicemici.
- Anche nei pazienti 'che vanno bene' occorre una griglia fitta di controlli della glicemia.
- Le terapie devono essere ancora più 'esigenti' e garantire in ogni momento il compenso glicemico.