

Quando l'amore ti fa pensare al diabete. Picchi glicemici postprandiali, balanopostite diabetica e acarbose nel diabete tipo 2 Paziente in trattamento con metformina e basale che ha iperglicemia postprandiale, aggiunta di acarbose

Corrado Artale

Medico di Medicina Generale e Diabetologo, Area Metabolica Nazionale SIMG, Siracusa

OBIETTIVI

- Saper riconoscere i segni clinici di scompenso metabolico in assenza di dati completi di laboratorio
- Conoscere la relazione tra i picchi iperglicemici postprandiali e patologia cardiovascolare
- Ricerca delle chiavi di lettura del progredire della malattia diabetica tramite l'interpretazione dei valori di emoglobina glicata, comprendendone le relazioni con le glicemie a digiuno e postprandiali
- Saper utilizzare i presidi farmacologici adatti a contrastare l'elevazione dei valori glicemici durante il periodo postprandiale nei diversi tipi di diabetici
- Contributi percentuali della glicemia a digiuno e postprandiale sul valore dell'emoglobina glicata

CORRISPONDENZA

CORRADO ARTALE
corrado.artale@gmail.com

1° step: Il diabete, all'improvviso

Fra i più gradevoli pazienti che abbia mai avuto, il signor Giancarlo, irradia simpatia e raccoglie identici sentimenti nei rapporti con gli altri. Figlio di due diabetici tipo due, ora anziani, sempre in discreto sovrappeso (alto 182 cm, pesa 95 kg, *body mass index* 28,7, circonferenza vita = 102 cm), ha conseguito una laurea prestigiosa che l'ha condotto presto a un buon lavoro importante, anche se sedentario.

Si è scoperto diabetico anche lui, come i genitori, durante l'unica malattia seria che abbia mai avuto. Cinque anni orsono, da un'apparente banale virus respiratorio, all'età di quarantasette anni, si sviluppò un'insidiosa broncopolmonite, quasi apiretica, che lo rese debolissimo e prostrato per più di dieci giorni. Forti dosi di steroidi e di antibiotici non procurarono immediatamente un sollievo, anzi divenne sempre più astenico, tossicoloso, deperito.

Proprio in quei giorni si accorse che aveva necessità di urinare quasi ogni ora e di notte si alzava fino a quattro volte, cose mai accadute prima. Aveva sempre la bocca asciutta e doveva bere in continuazione. Scoprì da solo che era in preda ad uno scompenso diabetico: il glucometro dei suoi genitori gli tolse ogni dubbio: 360 mg/dl!

Domande

- Perché un esordio così drastico, grave e improvviso in un soggetto a rischio di diabete per cause genetiche e ambientali?
- Era possibile già da qualche tempo sospettare in questa persona una condizione diabetica misconosciuta?
- È stato un errore non prescrivere prima una curva da carico orale di glucosio? È possibile che fino a pochi mesi prima della broncopolmonite le sue glicemie a digiuno fossero nella norma?

Risposte

- Verosimilmente il paziente già si trovava, senza saperlo, nella condizione di una probabile alterata tolleranza al glucosio (IGT) oppure con una forma di diabete latente, vista l'assenza nell'anamnesi di esami specifici. Annualmente eseguiva dei controlli di laboratorio, richiesti dal datore di lavoro, e non riferisce mai glicemie a digiuno patologiche. La concomitanza di una grave infezione e di un trattamento steroideo a dosi sostenute ha sicuramente svelato una condizione metabolica ancora latente. La terapia steroidea ha la maggiore responsabilità nell'aver determinato lo scompenso glico-metabolico^{1 2 5 6}.
- La sua condizione di predisposizione doveva indurre il suo medico a prescrivere una curva da carico già da qualche anno, proprio per la contemporaneità dei fattori di rischio di questo paziente.
- Volendo porre attenzione al rapporto fra glicemia a digiuno, emoglobina glicata e glicemia postprandiale (*la triade glicemica*), bisogna rilevare come nelle fasi cosiddette pre-cliniche, in cui le glicemie a digiuno sono sostanzialmente accettabili o solo lievemente alterate, è la glicemia postprandiale a determinare il valore dell'emoglobina glicata. Solo con l'aggravarsi della malattia e dello scompenso metabolico, con glicemie > 8%, che le glicemie a digiuno diventano significative per l'incremento del valore numerico dell'emoglobina. Inoltre è fondamentale rilevare come nella ridotta tolleranza al glucosio, prima che sopravvenga il diabete, le glicemie a digiuno appaiono normali mentre le glicemie post-

prandiali possono variare moltissimo, con picchi frequenti oltre il valore soglia di 140 mg/dl.

Man mano che la malattia diabetica si aggrava, come d'altronde naturale nel suo decorso tipico, si ha, prima, una lunga fase misconosciuta di prevalente alterazione delle glicemie postprandiali, poi la comparsa di glicemie alterate sempre più a digiuno e infine un'iperglicemia notturna.

Pare qui opportuno ribadire che, per valori di emoglobina glicata < 7,3%, il contributo percentuale delle glicemie postprandiali nel determinare questo valore sia del 70%, mentre le glicemie a digiuno contribuiscono per il restante 30%. Si vuol ribadire, perciò, che il valore stesso dell'emoglobina glicata orienta il medico nel discernere quali delle glicemie del paziente siano prevalentemente alterate⁷.

2° step: Un'imbarazzante complicità svela una condizione pericolosa

Chiesto il mio aiuto, accettò di buon grado il consiglio di iniziare un trattamento in urgenza con quattro iniezioni al giorno, tre di un analogo rapido insulinico aspart e una di ritardata glargine. In poche settimane rientrò in un compenso metabolico accettabile e iniziò una terapia combinata con dosi progressive di metformina a partire da 500 mg 3/die, fino a raggiungere in poche settimane 850 mg in tre somministrazioni refratte. Dodici unità di insulina glargine serali costituiscono la sua ulteriore tutela per assicurarsi un compenso accettabile.

- Riacquistato lo stato di salute preesistente, ha cominciato a diradare i nostri incontri e a non rispettare i nostri appuntamenti quadrimestrali per il monitoraggio della sua malattia e delle eventuali complicanze. I suoi diari glicemici mostrano delle glicemie "random" accettabili a digiuno al mattino, con qualche valore sporadico elevato due ore dopo i pasti. L'emoglobina glicata nell'ultimo anno varia tra 6,6, 6,8, 6,5%, la microalbuminuria è assente, nessuna complicità nota della malattia al momento della diagnosi.

Diversi interventi educativi sullo stile di vita, sulla lotta al sovrappeso, sul mantenimento di un minimo programma di attività fisica, hanno determinato un modesto dimagrimento nei primi tempi. Tale progresso si è poi pregiudicato negli ultimi mesi con un ritorno al peso corporeo precedente l'esordio della malattia.

Ultimamente la sua qualità di vita è messa alla prova da un trasferimento per cause di lavoro che lo porta cinque giorni a settimana in una città vicina, dove è costretto a un tenore di vita poco salubre sia dal punto di vista alimentare che motorio.

Ha dovuto assumere una badante per gli anziani genitori e può trascorrere solo i week-end in casa propria. Ecco uno dei motivi che lo porta lontano anche dal medico e dal monitoraggio del suo diabete.

Non tutte le avversità, però, sono venute per danneggiarlo.

È accaduto che una splendida collega, nella nuova sede di lavoro, si sia innamorata di lui e viceversa.

Non si è mai sposato, ha sempre avuto delle fidanzate e delle amiche intime ma mai aveva provato i morsi dell'amore vero.

Questa volta, sarà l'avvenenza indiscutibile della sua collega, i quindici anni di differenza d'età, le opere occulte di Cupido ma il dottor Giancarlo è cotto a puntino.

Ormai ci vediamo per le visite nei periodi festivi e feriali e, proprio durante le vacanze natalizie, ho l'onore e il piacere di conoscere la nuova fidanzata del mio paziente.

Ha tutti i motivi per esserne orgoglioso e me ne rendo conto, la signora è veramente notevole, radiosa, attraente!

Il mio paziente è un po' impacciato dopo i convenevoli, non ha potuto fare gli esami che mi doveva, mi promette che li farà il giorno dopo e in settimana tornerà in visita.

Tre giorni dopo è davanti a me ma è solo.

Avevo percepito una vaga inquietudine la volta precedente e, prima di dare uno sguardo agli esami, lo invito a dirmi se non ci sia qualcosa che lo preoccupi.

Dal momentaneo disagio, tradito dalle sue espressioni non verbali, sono certo che c'entra la sessualità.

Ho indovinato ... ma solo in parte.

"Da più di un mese avverto un fastidioso bruciore misto a prurito alla base del glande, avere rapporti sessuali mi procura dolore e fastidio e, se mi consente, le faccio vedere che brutto aspetto desquamato ha questa parte del mio pene. Mi vergogno di questa cosa! Mai avuto nessuna malattia sessuale in vita mia, proprio in questo periodo mi doveva venire?"

Il caro dottor Giancarlo ha tutte le ragioni per allarmarsi, il suo solco balano-prepuziale è arrossato, desquamato, fissurato, anche il glande è interessato da chiazze eritematose di varia forma e qualche lieve fissurazione.

Da qualche mese si è accorto che ha necessità di urinare più spesso e in maniera più abbondante, a volte è costretto a svegliarsi due volte per notte. Non accade tutti i giorni ma questo fatto lo aveva già inquietato.

Il suo peso, 97 kg, è cresciuto e ha superato quello alla diagnosi, così anche la sua circonferenza vita, 104 cm.

Confessa che non solo ha omesso i controlli quadrimestrali dei suoi parametri di laboratorio ma non ha più fatto alcuna determinazione di glicemia capillare da quando si è dovuto trasferire per lavoro.

Mentre registro sulla sua cartella clinica gli esami che finalmente mi porta, gli spiego il nesso di alcuni parametri con questo suo nuovo imbarazzante disturbo.

Glicemia a digiuno = 123 mg/dl.

Creatininemia = 0,99 mg/dl.

Emoglobina glicata = 7,5%.

Trigliceridi = 203 mg/dl.

Colesterolo totale = 208 mg/dl.

Colesterolo HDL = 49 mg/dl.

Colesterolo LDL = 118,4.

Microalbuminuria = assente.

Esame delle Urine = glicosuria: +---.

"Come vede, dottore, non è poi così terribile la mia glicemia a digiuno, perché dice che c'entra il diabete con questa imbarazzante situazione? Perché questa glicata è così alta quando altre volte con glicemie simili non lo era?"

"È una risposta che daremo insieme: determini le glicemie due

ore dopo ogni pasto per una settimana durante queste ferie natalizie e mi porti un diario con i risultati.”

Nel frattempo do una serie di consigli igienici e terapeutici per soccorrerlo nelle parti intime.

Domande

- È corretto l'approccio terapeutico durante l'episodio acuto di scompenso e quello successivo?
- È verosimile che le glicemie postprandiali divenissero sempre più un problema in un diabetico di questo tipo?
- È vero che le glicemie postprandiali elevate sono un fattore di rischio additivo per complicanze vascolari nei diabetici e nelle persone con IGT?

Risposte

- Entrambe le strategie di cura sono corrette. La prima era dettata dalle condizioni di post-acuzie infettiva e dallo scompenso indotto dagli steroidi e obbedisce a tutte le linee guida esistenti per un diabete che esordisca con uno scompenso acuto (glicemie random comprese fra 270 e 370 mg/dl).
- La terapia post scompenso si è dimostrata adeguata al controllo della malattia, supportando il paziente sia dal lato della resistenza insulinica con la metformina, sia nella sua comprovata deficienza d'incremento insulinica come l'episodio di scompenso aveva svelato.
- Il punto debole della strategia usata (metformina 2,5 g/die - insulina glargine basale dodici unità) è proprio quello di non poter supportare il paziente nell'affrontare i picchi glicemici postprandiali, sia per il deficit incretino che per lo sfasamento temporale dei due picchi (insulinemico e glicemico). Se a questo si aggiunge la non aderenza del paziente alle prescrizioni dietetiche e dello stile di vita, si comprende come spesso nella fase postprandiale si verificassero glicemie che, superando la soglia renale, causavano glicosuria.
- Si stima che la diagnosi clinica di diabete sia mediamente preceduta da una fase asintomatica della durata di circa sette anni, durante i quali l'iperglicemia esercita la sua azione patologica a livello dei tessuti bersaglio, così che alla diagnosi clinica sono spesso già presenti le complicanze della malattia. Da circa trenta anni vi è ampia letteratura in questo senso^{8,9}.

Infatti, è frequente che i pazienti presentino già complicanze croniche della malattia al momento in cui viene posta la diagnosi.

Si vuole qui riportare quanto dichiarato sulle “Linee guida per la gestione della glicemia postprandiale” dell’“International Diabetes Federation” per quanto riguarda le raccomandazioni nel 2007:

- l'iperglicemia postprandiale e dopo carico orale con glucosio è fattore di rischio indipendente per la malattia macrovascolare. Livello 1+;
- l'iperglicemia postprandiale è correlata a un aumento dello spessore intima-media della carotide (IMT). Livello 2+;
- l'iperglicemia postprandiale causa stress ossidativo, infiammazione e disfunzione endoteliale;
- l'iperglicemia postprandiale è dannosa e va corretta; il glucosio plasmatico a due ore dopo i pasti non dovrebbe superare 140 mg/dl, evitando comunque il rischio d'ipoglicemia;
- l'auto-monitoraggio della glicemia va tenuto in considerazione,

poiché ora è il metodo più pratico per monitorare la glicemia postprandiale;

- l'efficacia dei regimi terapeutici andrebbe monitorata con la frequenza necessaria a guidare la terapia verso il raggiungimento del target del glucosio plasmatico postprandiale⁷.

3° step: Il diabete ha fatto bene a quest'amore!

Dopo una settimana il dottor Giancarlo arriva preoccupato in studio con il diario glicemico.

Sebbene sostiene di aver osservato una dieta attenta ai criteri e quantità concordati, buona parte delle glicemie postprandiali superano i 160 mg/dl, con sei valori > 200 mg/dl.

Mentre gli spiego che la causa della sua balanopostite sta lì e che quei dati spiegano il valore della glicata di 7,5%, gli fornisco i presupposti scientifici per comprendere che il tipo di terapia che ha praticato sinora con la metformina e l'insulina basale la sera, non può mai riportare alla normalità il deficit incretino insulinico tipico del diabete tipo due nella fase precoce postprandiale. Il glucosio non utilizzato dalle cellule rimane in circolo e viene eliminato per via urinaria, aumentando le minzioni per il suo effetto osmotico e, depositandosi nel solco balano-prepuziale in piccolissime quantità, favorendo lo sviluppo di germi e miceti: da qui la sua fastidiosa complicanza.

Decidiamo di aggiungere alla metformina (2,5 g in tre somministrazioni refratte) e all'insulina basale glargine (16 unità prima di dormire) acarbose da 50 milligrammi in compresse all'inizio di ogni pasto principale.

Conoscendo il livello culturale del mio paziente, so che comprenderà pregi e limiti di questo farmaco. Tanto per evitargli ulteriori imbarazzi nell'intimità con la nuova amatissima compagna, prudentemente lo invito ad aumentare gradualmente la quantità del farmaco nuovo per studiarne la tollerabilità. L'eventualità di soffrire di flatulenza o diarrea diventa più probabile se si consumano cibi contenenti zuccheri in discreta quantità. La nuova medicina, infatti, evita che questi zuccheri siano assorbiti e li lascia a fermentare nell'intestino, da qui i disturbi, da una parte e i pregi, dall'altra. Il farmaco favorirà un ulteriore dimagrimento e lo terrà lontano dai piccoli abusi di dolci, puniti dopo alcune ore da flatulenza e diarrea, eventi sicuramente aborriti dal dottor Giancarlo. L'amore fa sempre miracoli.

Così, già dopo quarantacinque giorni, il dottor Giancarlo ritorna dalla città vicina alla nostra, dove lavora, apposta per commentare il diario glicemico. Non ci sono più glicemie postprandiali maggiori di 140 mg/dl, ha perso tre chilogrammi, trova ogni giorno il tempo di fare una passeggiata a passo svelto, la sua balanopostite è scomparsa.

Rinuncio ad aumentare l'acarbose a cento milligrammi tre volte al giorno, come mi ero ripromesso, e lo invito a rideterminare l'emoglobina glicata per le prossime vacanze pasquali.

Proprio per Pasqua ritorna con la sua deliziosa fidanzata: la felicità, come il sole, non si può oscurare e qui proprio brilla agli occhi di tutti.

Il mio caro amico e paziente ora pesa novanta chili, cinque chili

in meno dalla diagnosi e sette meno dall'ultimo anno, ha riacquisito tutta la sua contagiosa bonomia e simpatia.

Mi consegna orgoglioso il suo 5,9% di glicata insieme all'invito alle sue nozze di lì a due mesi.

Che bella cosa: se è vero che, a volte, l'amore fa pensare al diabete, il diabete ha fatto bene a quest'amore!

Domande

- È indicato l'acarbose in un paziente trattato con metformina e un'insulina ritardata basale?
- Vista la relazione tra glicemie postprandiali elevate e alterazioni dell'endotelio intimale, questo farmaco può avere azioni positive sul rischio cardiovascolare dei diabetici?

Risposte

- L'acarbose è indicato per correggere l'iperglicemia postprandiale nei diabetici di tipo due, anche in associazione a metformina e insulina. L'acarbose (un oligosaccaride di origine microbica in commercio in Italia dal 1995) è un antidiabetico orale con un peculiare meccanismo d'azione. Esso, infatti, inibisce l' α -glucosidasi dell'orletto a spazzola intestinale, enzima deputato alla degradazione degli oligo- e polisaccaridi presenti nella dieta. L'inibizione di questo enzima comporta un ritardo dose-dipendente nella digestione dei carboidrati, per cui il glucosio da essi derivante è liberato e assorbito più lentamente nel circolo sanguigno. Gli effetti farmacologici dell'acarbose, pertanto, sono i seguenti:
 - Riduzione prevalente della glicemia postprandiale.
 - Miglioramento dell'HbA_{1c}: in media -0,86% (range 0,6-1,4%).
 - Assenza d'ipoglicemia (in caso d'ipoglicemia causata da altri antidiabetici associati, non utilizzare saccarosio ma glucosio o fruttosio).

L'acarbose si può associare con qualsiasi altro ipoglicemizzante e in alcuni studi è stato associato anche all'insulina, laddove vi erano difficoltà a raggiungere il target della glicemia postprandiale¹¹.

Molto interessanti sono, da questo punto di vista, i risultati del già citato studio STOP-NIDDM relativamente agli end-point secondari, rappresentati dagli eventi cardiovascolari (CV) maggiori e dall'ipertensione. Nel gruppo trattato con acarbose, rispetto al gruppo placebo, si è osservata una riduzione del rischio d'infarto acuto del miocardio del 91%, una minore incidenza della comparsa d'ipertensione e, in generale, una riduzione di tutti gli eventi CV¹².

Una metanalisi di sette studi randomizzati, controllati con placebo, in doppio cieco, con durata minima del trattamento di cinquantadue settimane, ha dimostrato una significativa riduzione del rischio per tutte le categorie di eventi CV (infarto e altri eventi CV) nei pazienti con DMT2 trattati con acarbose^{12,13}. In un sot-

togruppo (n = 132) di soggetti facenti parte sempre dello studio STOP-NIDDM, è stata effettuata un'analisi per verificare l'efficacia dell'acarbose nel far diminuire la progressione dello spessore dell'intima-media carotidea¹⁰.

Bibliografia

- 1 Bartolozzi G. *I meccanismi di azione dei corticosteroidi*. Medico e Bambino pagine elettroniche 2005;8(10) - http://www.medicoebambino.com/_glicocorticoidi_inflammatione_recettori_mapk
- 2 *Metabolismo del cortisolo e l'intolleranza al glucosio*. Diabetes Res Clin Pract 2002;58:87-96 [J Clin Endocrinol Metab 2003].
- 3 Funnell MM, Anderson RM. *MSJAMA: the problem with compliance in diabetes*. JAMA 2000;284:1709.
- 4 Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*.
- 5 Grimble RF. *Inflammatory status and insulin resistance*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2002;5:551-9.
- 6 Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, et al. *Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review*. Arch Intern Med 2002;162:2527-36.
- 7 Ceriello A, Colagiuri S. *International Diabetes Federation guidelines for management of postmeal glucose: a review of recommendations*. Diabet Med 2008;25:1151-6.
- 8 Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. *Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:813-9.
- 9 Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, et al. *The relation of fasting and 2h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature*. Diabetes Care 2005;28:2626-32.
- 10 Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, et al. *The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*. Diabetes Care 1998;21:1720-5.
- 11 Kelley DE, Bidot P, Freedman Z, et al. *Efficacy and safety of acarbose in insulin-treated patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 1998;21:2056-61.
- 12 Hanefeld M, Gagatay M, Petrowitsch, et al. *Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetes patients: metanalysis of seven long-term studies*. Eur Heart J 2004;25:10-6.
- 13 Hanefeld M, Chiasson JL, Koeler C, et al. *Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance*. Stroke 2004;35:1073-8.