

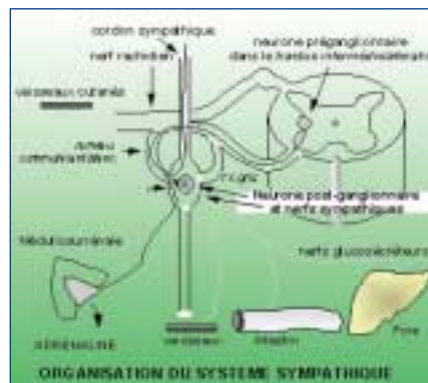
# Il glucosio nella cura della dipendenza tabagica

## Role of glucose in the treatment of tobacco dependence

**F**umare fa perdere un po' di peso in quanto si consuma di più, principalmente a livello di attività muscolare. Soprattutto fa consumare glucosio. È probabile che all'inizio dell'abitudine al fumo, la perdita di peso sia legata ad una inibizione dell'insulina da parte delle catecolamine. Nel tempo il fumatore mantiene le condizioni di sottopeso raggiunte senza aggravarle, nonostante l'aumento del consumo di tabacco. Curiosamente, mentre la sola responsabile di questo effetto sembrerebbe essere la nicotina, nelle ricerche sui ratti (1), l'ossidazione del glucosio aumenta nel fumatore rispetto al non fumatore, anche se non ha fumato dal giorno prima, mentre la nicotinemia è bassa (2). Tuttavia si continua a mangiare di più. La sigaretta è conosciuta come qualcosa che "toglie l'appetito", e chi smette di fumare si ritrova con un maggiore senso di fame, in particolare per alimenti zuccherati. Perciò ingrassano (3). Non si tratterebbe di neo-appetenza per i glucidi, ma di una depressione del gusto per il dolce, che tende a ritornare ai livelli basali dei non fumatori (4).

La nicotina alza rapidamente la glicemia perché stimola i ricettori colinergici nicotinici dei neuroni post-gangliari simpatici dei gangli della catena simpatica. Le fibre postgangliari dei nervi glucosecretori liberano la noradrenalina a contatto con gli epatociti, che producono

Robert Molimar



Organizzazione del Sistema Simpatico.

glucosio rapidamente dal glicogeno. Inoltre alcune fibre pregangliari si articolano direttamente con la midollo-surrenale, l'equivalente di un ganglio simpatico, e liberano adrenalina nella circolazione sanguigna, fornendo così glucosio a partire dal glicogeno epatico, ma anche degli acidi grassi liberi a partire dagli adipociti. Questo innalzamento rapido della glicemia potrebbe essere responsabile dell'effetto a breve termine della sigaretta sull'appetito. Tale stimolazione glicemica, ripetuta molte volte, ha prodotto numerose ricerche sulla relazione tra tabagismo e diabete, a partire dalle congiunzione di questi due fattori e dal rischio di diventare diabetici.

### Diabete e prevalenza del Tabagismo

La prevalenza è identica nei diabetici non insulino-dipendenti e nei non diabetici (5). La percentuale di fumatori, negli adolescenti diabetici, seguiti in consultazione pediatrica specialistica è bassa, ma dopo i 18 anni riprende quel-

la dei non diabetici, malgrado gli sforzi dell'educazione preventiva (6). I diabetici sono bene informati sul fatto che fumare aumenta il rischio cardio-vascolare e renale. In più tendono a mentire, probabilmente per sensi di colpa (7). Questa prevalenza dichiarata potrebbe celare una più grande tendenza dei diabetici a fumare. Ciò è comprovato dalla constatazione che i fumatori hanno più possibilità dei non fumatori di sviluppare un diabete non insulino-dipendente. Una inchiesta su 114.247 infermiere, seguite per 12 anni, ha evidenziato un rischio relativo (RR) di 1,42 in quelle che fumavano 25 sigarette e oltre al giorno (8). Un'altra ricerca prospettica riguardante 7.735 uomini conferma questa tendenza con un RR di 1,5, senza alcuna associazione con le sigarette fumate, mentre gli ex-fumatori avrebbero un RR pari a 1,2 che li differenzia dai non fumatori. Questi rischi sono stati calcolati in seguito alla perequazione di obesità e altri fattori di rischio, specie l'assunzione di alcol, che, a dosi moderate, li diminuisce (9).

### Smettere di fumare nei diabetici

I programmi destinati a scoraggiare i diabetici a fumare non hanno dato finora risultati positivi (10). Non ho trovato statistiche che valutino i risultati del counselling per il Tabagismo nei diabetici. La mia esperienza personale è insufficiente, ma in questi pazienti avverto una grande resistenza a smettere. Le cause potrebbero essere individuate nella negazione del proprio han-

Prof. Robert Molimar

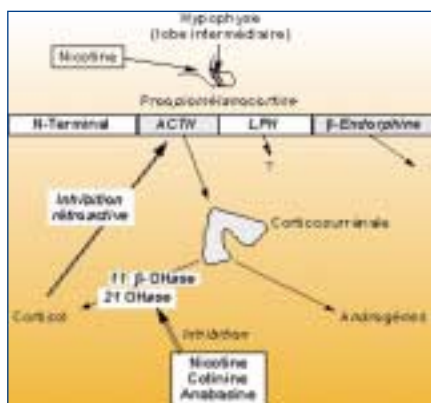
President de la Société de Tabacologie - Directeur de Diplôme InterUniversitaire de Tabacologie Paris XI-Paris XII

dicap in modo da darsi "sicurezze" cercando di vivere il più possibile "come tutti". Ma crediamo vi siano altri motivi che possono essere tirati in causa, come quello biologico.

## La regolazione glicemica nel fumatore

### L'insulina

Numerosi studi concordano sul fatto che vi sia una resistenza all'insulina nei fumatori. L'insulinemia di base, così come il C-peptide, sono più elevati che di norma; la risposta insulinica alla carica orale in glucosio è maggiore (11, 12).



Azione della nicotina sull'asse ipofisi-surrene.

Questa resistenza potrebbe risultare dalla secrezione di ormoni iperglicemizzanti, perché il cortisolo basale è più elevato nei fumatori. La loro risposta di ACTH e di cortisolo all'iperglicemia orale provocata è normale, ma la stimolazione dell'ACTH mostra in loro un aumento marcato degli androgeni, che suggerisce l'inibizione della 21-idrossilasi, la quale potrebbe contribuire all'insulino-resistenza e alla dislipidemia (13). Gli alcaloidi del tabacco ne sono responsabili, perché la Nicotina e l'Anabasina inibiscono la 21-idrossilasi surrenale del ratto e, in rapporto al Metapirone®, riducono la 11-idrossilasi a concentrazioni molecolari relative a 1,62 per l'Anabasina, 1,3 per la Nicotina e 0,4 per la Cotinina, che è dunque 2,3 volte più attiva della sostanza di riferimento per inibire la sintesi del cortisolo (14). Nel ratto, maschio o femmina, la Nicotina riduce il peso corporeo, ma anche - contrariamente a ciò che si osserva nel fumatore - l'insulinemia (15). Gli effetti della nicotina sull'assun-

zione di alimenti e il peso corporeo del ratto potrebbero essere in parte legati alla sua azione sulle cellule sensibili alla glicemia dell'ipotalamo laterale (16) e del nucleo del tratto solitario. Questo effetto sarebbe parzialmente indiretto, legato alla stimolazione dei neuroni centrali afferenti (17).

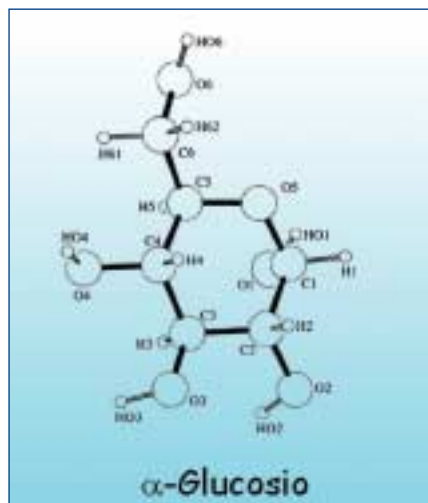
### La glicemia

Nonostante alcune divergenze, che derivano forse dall'abitudine di fumare a digiuno, la glicemia a digiuno sembra più bassa nei fumatori. Questo è il risultato dimostrato da uno studio condotto su 1.379 uomini, mentre l'emoglobina glicosilata è più elevata, in relazione con un'elevazione glicemica prolungata nel corso della giornata, sotto l'effetto della Nicotina (18). Allo stesso modo, le donne fumatrici verso la fine della gravidanza hanno una glicemia più bassa, a digiuno e dopo glucosio intravenoso (19).

## Il glucosio e la dipendenza tabagica.

Tutti gli studi sopraccitati prendevano in esame le relazioni fra il tabagismo e il metabolismo glucidico, per tentare di capire meglio le complicazioni metaboliche del tabagismo e l'aumento di peso quando si smette di fumare, principale ostacolo ai tentativi di smettere, soprattutto fra le donne. Tuttavia, è possibile un'altra interpretazione, e si possono analizzare i legami che potrebbero esistere fra il glucosio e il fenomeno della dipendenza. Una grossa similitudine vi è tra il comportamento tabagico e quello alimentare. Il desiderio di fumare

viene avvertito come una vera e propria "fame" di sigaretta, che spinge ossessivamente alla ricerca di un prodotto, la cui consumazione produca soddisfazione e interrompa tale desiderio, inaugurando quindi un periodo di sazietà che dura fino ad una nuova manifestazione del bisogno. Sebbene sia modulato dalle influenze ambientali, così come l'assunzione alimentare, questo fenomeno ciclico di bisogno, comportamento ricompensato dal piacere-soddisfacciamento-sazietà, è alla base della dipendenza tabagica. Le interazioni fra i due comportamenti sono evidenti. Se la sigaretta spezza la fame, le compresse di glucosio spezzano il desiderio di fumare in coloro che smettono, mentre uno zucchero non assorbito come il sorbitolo non ha effetto (20). D'altronde vengono stranamente evocati, fra le manifestazioni da astinenza tabagica, anche disturbi legati all'ipoglicemia. Alcuni effetti psicoattivi della nicotina, considerati come legati allo stabilimento ed al mantenimento del fenomeno della dipendenza, potrebbero semplicemente essere collegati all'azione iperglicemizzante della nicotina, che aumenta la disponibilità di glucosio per l'utilizzo da parte del cervello. Infatti, fra i prodotti che non facilitano le prestazioni cognitive, alcuni non superano la barriera ematoencefalica (adrenalina), altri sono attivi solo per via sistemica, e non per iniezione intracerebrale (amfetamina, piracetam), molti non sono efficaci dopo surrenalectomia (21). La somministrazione orale del glucosio migliora le prestazioni mnestiche, mentre la saccarina non lo fa. Queste prestazioni sono inversamente collegate, in particolare modo nei soggetti anziani, all'importanza del picco di glicemia seguente all'ingestione (22). Il semplice fatto di non fare colazione deteriora le prestazioni mnestiche (23). È attraente l'ipotesi secondo cui alcuni individui particolarmente dipendenti siano in effetti degli ipoglicemici, che hanno trovato nel tabacco un modo di alzare velocemente una glicemia zoppicante. A sostegno di tale ipotesi è data la constatazione di una glicemia a digiuno più bassa nei fumatori. Sarebbe interessante sapere se il punteggio all'item 5 del test di



Fagerström (l'ora alla quale si accende la prima sigaretta in relazione al risveglio, particolarmente significativo per la dipendenza farmacologica) non fosse inversamente collegato alla glicemia al momento del risveglio. Purtroppo, negli studi che abbiamo condotto nei centri

l'astinenza totale nei 15 giorni precedenti alla valutazione, e prendendo in esame solo il gruppo cui era stato dato un cerotto placebo, si nota che gli individui che avevano smesso avevano una glicemia iniziale più elevata (Tabella I). Anche nei soggetti cui era stato dato un

vano una glicemia più elevata rispetto alle donne, gli ex-fumatori erano di età un po' superiore rispetto ai fumatori - il che è logico - e il loro indice di peso corporeo era più alto. Tuttavia, correggendo i dati secondo l'influenza di queste variabili disorientanti (perequazione), si scoprì che gli ex-fumatori avevano malgrado tutto una glicemia più elevata rispetto agli altri gruppi. Ci si può sempre porre la domanda del "primum movens": smettere di fumare provoca l'innalzamento della glicemia, o una glicemia poco elevata permette di smettere di fumare più facilmente, per lo meno in certi soggetti?

**Elevare la glicemia può aiutare a smettere di fumare?** Forse è così che agisce la nicotina. In quest'ottica, consigliare di sopprimere il caffè, i cui effetti catecolaminergici potrebbero essere benefici, potrebbe essere un errore. Raccomandare di mangiare caramelle non sarebbe certo un consiglio ben accetto dai pazienti, ma mangiare dello zucchero nei momenti di un accesso di bisogno di fumare, potrebbe essere un consiglio da dare agli uomini magri. La dieta senza zuccheri a rapido assorbimento, che di

Trattamento	Fallimento a 12 sett.	Successo a 12 sett.	p
Placebo	n=101 0,83±0,01	n=25 0,90±0,03	<0,05
Nicotina	n=192 0,86±0,01	n=55 0,92±0,05	<0,07

Tabella I: Glicemia a digiuno prima del trattamento (g/l). M±esm.

d'esame della salute citati più sotto, è molto probabile che i fumatori abbiano fumato prima del prelievo del sangue, in quanto il loro test di Fagerström era elevato. In tal modo essi hanno elevato artificialmente la loro glicemia rendendo i risultati non interpretabili. Non è escluso che l'associazione ben conosciuta fra caffè e tabacco, possa essere interpretata come una ricerca dell'effetto sinergico iperglicemizzante di due "consumazioni" catecolaminergiche, utile a colazione, ma in grado di opporsi, dopo il pranzo di mezzogiorno, all'ipoglicemia legata alla secrezione riflessa pre-assorbitiva di insulina, quando ancora i glucidi del pasto non hanno lasciato lo stomaco. Il bisogno di favorire la penetrazione di un po' più di glucosio nella cellula potrebbe spiegare anche l'attaccamento un po' paradossale dei diabetici al tabacco?

Ho esaminato le glicemie praticate a titolo di controllo sistematico in uno studio multicentrico in doppio cieco di un cerotto alla Nicotina, che avevo coordinato in Francia. Una glicemia a digiuno veniva praticata il giorno in cui si smetteva di fumare, un attimo prima dell'applicazione del primo cerotto; il soggetto non aveva fumato dalla sera del giorno prima. Una seconda glicemia a digiuno veniva praticata alla fine delle 6 settimane di trattamento, e l'applicazione dell'ultimo cerotto risaliva ad almeno 24 ore prima. Negli individui che avevano fallito il loro tentativo, il fatto che avessero fumato prima del prelievo del sangue non era precisato. I risultati dello svezzamento erano valutati alla 6° settimana e alla 12° settimana, e convalidati dalla misura del CO alveolare. Considerando come successo

cerotto attivo, e in cui i risultati sono devianti dagli effetti favorevoli della nicotina sullo svezzamento, la glicemia iniziale dei futuri astinenti era più elevata. È come se gli individui con una glicemia bassa non avessero subito gli effetti iperglicemizzanti della nicotina.

In questo studio viene messo in evidenza l'incremento della glicemia per effetto della nicotina, poiché nei soggetti che avevano ripreso a fumare era significativamente aumentata, mentre era rimasta stabile negli astinenti, con tendenza addirittura a diminuire (Tabella II). Per questa comparazione abbiamo raggruppato tutti i soggetti.

Fallimento a 12 settimane	Successo a 12 settimane	p
n=218 + 4,7% ± 1,3	n=76 - 1,3% ± 2,0	<0,01
p (in rapporto a zero)<0,001	p=ns	

Tabella II: Variazione fra glicemia iniziale e alla 6° settimana rispettivamente in pz. che non hanno smesso di fumare e pazienti che hanno smesso.

Dato che l'ultimo apporto di Nicotina tramite cerotto risale a più di 24 ore, essa non poteva effettivamente più agire negli astinenti che avrebbero ricevuto un cerotto attivo. La differenza effettiva con la Tabella I riguarda i soggetti che non sono venuti a far misurare la loro glicemia alla 6° settimana. In uno studio realizzato con il centro diagnostico della Cassa Malattia di Parigi, abbiamo preso in esame 3.114 soggetti di ambo i sessi, di cui "non fumatori da sempre", "fumatori regolari di più di 10 sigarette al giorno per più di 5 anni", ed "ex-fumatori che avevano smesso del tutto da più di 6 anni", partendo dallo stesso livello di consumo (24). La glicemia a digiuno è sensibile a molti fattori: età, sesso, peso corporeo, o meglio indice di massa corporea, ecc. I maschi ave-

solito viene consigliata agli ipoglicemici, evita le grandi reazioni insuliniche ed ha il vantaggio di essere una buona protezione contro un eccessivo aumento di peso. Se fosse vero che i fumatori, che accendono la loro sigaretta già al risveglio, fossero degli ipoglicemici del risveglio, bisognerebbe forse consigliare loro di mangiare una cucchiata di marmellata o una tavoletta di glucosio, di bere del succo di frutta prima di mettere i piedi per terra, in modo da far risalire la loro glicemia prima che lo faccia la colazione. Questa, al contrario, dovrebbe comportare l'assunzione di zuccheri a lento assorbimento, proteine e grassi per resistere fino a mezzogiorno. Uno zucchero a rapido assorbimento dovrebbe ugualmente precedere di qualche minuto il pranzo del mezzogiorno, ad esempio

cominciando dalla frutta del dessert, al fine di compensare rapidamente l'iperinsulinemia preassorbitiva. La Novartis ha d'altronde appena immesso sul mercato una compressa a base di glucosio. L'ACTH, notoriamente iperglicemizzan-

te, è stata descritta come facilitante dello svezzamento (25, 26). Sarebbe stato interessante provare dei catecolaminergici come l'Efedrina, ma uno studio recente non ne avrebbe dimostrato l'efficacia.

*Traduzione:* Michela Perito, laureata in lingua e letteratura francese - Dipartimento di lingue e letterature straniere moderne dell'Università di Bologna.

*Revisori del testo:* Renata Drewien e Giacomo Mangiaracina.

#### Bibliografia:

- Dalbard V, Louis-Sylvestre F : Gain du poids, prise calorique, choix alimentaire du rat pendant et après un traitement chronique à la nicotine. Effet du stress. Rôle de la D-fenfluramine au cours du sevrage. Semaine Hôpitaux Paris. 1989 ; 65 :2476-7.
- Colberg SR, Casazza GA, Horning MA, Brooks GA : Increased dependence on blood glucose in smokers during rest and sustained exercise. Journal of Applied Physiol. 1994 ; 76(1) : 26-32.
- Grunberg NE : The effects of nicotine and cigarette smoking on food consumption and taste preferences. Addictive Behaviors 1982; 7: 317-31.
- Carles P, Martin C, Molimar R: Validation d'un questionnaire sur les préférences alimentaires des fumeurs et ex-fumeurs. 10e Journée de la Tabacologie. Villejuif 14 octobre 1995. Comptes Rendus à paraître dans Alcoologie.
- Ford ES, Newman J : Smoking and diabetes mellitus. Findings from 1988 Behavioral Risk Factor Surveillance System. Diabetes Care. 1991; 14 : 871-4.
- Masson EA, MacFarlane IA, Priestley CJ, Walymahmed M, Calverley PM: Failure to prevent nicotine addiction in young people with diabetes. Archives of Disease in Childhood. 1992; 67 : 100-2.
- Bodmer CW, MacFarlane IA, Flavell HJ, Walymahmed M, Calverley PM: How accurate is the smoking history in newly diagnosed diabetic patients? Diabetic Research and Clinical Practice. 1990; 10 : 215-20.
- Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE : Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. American Journal of Public Health. 1993 ; 83: 211-4.
- Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, Thomson AG, Whincup PH, Shaper AG: Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. British Medical Journal. 1995; 310: 560-4.
- Muhlhauser I : Smoking and diabetes. Diabetic Medical Journal. 1990; 7: 10-5.
- Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Ida Chen YD, Reaven GM: Insulin resistance and cigarette smoking. Lancet. 1992; 339: 1128-30.
- Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, Smith U: The insulin resistance in smokers is related to smoking habits. Arteriosclerosis & Thrombosis. 1994 ; 14: 1946-50.
- Hautanen A, Adlercreutz H: Hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and exaggerated adrenal androgen response to adrenocorticotropin in male. Diabetologia. 1993; 36: 1275-81.
- Barbieri RL, York CM, Cherry ML, Ryan KJ: The effect of nicotine, cotinine and anabasin on rat adrenal 11 $\beta$ -hydroxylase and 21-hydroxylase. J. of Steroidal Biochemistry. 1987; 28 : 25-28.
- Saah MI, Rayagada M, Grunberg NE: Effects of nicotine on body weight and plasma insulin in female and male rats. Life Sciences. 1994; 55 : 925-31.
- Himmi T, Brahiti F, Perrin J, Orsini JC : Sensitivity of lateral hypothalamic neurons to nicotine : origin and possible correlation with nutritional effects of nicotine. Pharmacology, Biochemistry & Behavior. 1993 ; 44 : 217-20.
- Yettefti K, Orsini J-C, Perrin J : Effets de la nicotine sur les régions catécholaminergiques du noyau du faisceau solitaire impliquées dans le contrôle des fonctions de nutrition. 10e Journée de Tabacologie. Villejuif 14 octobre 1995. Comptes Rendus à paraître dans Alcoologie.
- Gutierrez-Ganzarain A, Playan Uson J, Rubio Aranda E, Castro Ascaso MC, Herrero Garcia T, Acha J : Influencia del habito de fumar sobre el metabolismo hidrocarbonado. Anales de Medicina Interna. 1993 ; 10 : 583-6.
- Langhoff-Roos J, Wibell L, Gebre-Medhin M, Lindmark G: Effect of smoking on maternal glucose metabolism. Gynecologic & Obstetric Investigation. 1993; 36 : 8-11.
- West R, Hajek P, Burrows S: Effect of glucose tablets on craving for cigarettes. Psychopharmacology. 1990 ; 101: 555-9.
- Wenk GL : An hypothesis on the role of glucose in the mechanism of action of cognitive enhancers. Psychopharmacology. 1989; 99: 431-8.
- Hall JL, Gonder-Frederick LA, Chewing WW, Silveira J, Gold PE : Glucose enhancement of performance on memory test in young and aged humans. Neuropsychologia. 1989; 27 : 1929-38.
- Benton D, Sargent J: Breakfast, blood glucose and memory. Biological Psychology. 1992 ; 33: 207-12.
- Molimar R, Varsat B, Martin C, René MN: Gycémie et tabagisme. Etude sur 3114 sujets. Alcoologie. 1997 ; 19 : 161-2.
- Bournes S : Treatment of cigarette smoking with short-term high-dosage corticotropin therapy : preliminary communication. J. R. Soc. Med. 1985 ; 78 (2): 629-50.
- Mc Elhaney JL: Repository corticotropin injection as an adjunct to smoking cessation during the initial nicotine withdrawal period : results from a family practice clinic. Clin. Ther. 1989 ; 11: 854-61.

**ECM**

**Educazione Continua in Medicina**

[www.ecm-sanita.it](http://www.ecm-sanita.it)

— Educuzione Continua in Medicina —

[www.ecm-sanita.it](http://www.ecm-sanita.it)

**HOT MINDS**  
HotMinds s.r.l. - Via Speranza 35 - 40068 San Lazzaro di Savena (Bo) Italia - Tel. 051 6271163 - Fax 051 6271399 - info@ecm-sanita.it