

# Terapia insulinica breve nel diabete tipo 2 di nuova diagnosi in stato catabolico: follow-up a 1 anno

E. Pergolizzi, D. Gaia, P. Gennari, G. Micali, A. Ozzello  
epergolizzi@asl10.piemonte.it

Struttura Semplice Dipartimentale di Diabetologia-ASL TO 03,  
O.O.R.R. di Pinerolo (TO).

**Parole chiave:** insulina trattamento precoce, glucotossicità, stato catabolico, memoria metabolica.

**Key words:** early insulin treatment, glucotoxicity, catabolic state, metabolic memory

Il Giornale di AMD, 2010;13:32-35



## Riassunto

L'ottimizzazione del compenso glicemico in pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2) di nuova diagnosi, con una terapia intensiva, riduce le complicanze micro/macrovascolari anche a lungo termine. Le raccomandazioni cliniche per la cura del DMT2 propongono strategie basate su evidenze sia in termini di risultati clinici e obiettivi terapeutici che di qualità dell'assistenza. La consensus American Diabetes Association (ADA) / European Association for the Study of Diabetes (EASD) per il trattamento dell'iperglicemia nel DMT2 propone un algoritmo decisionale con diversi steps farmacologici, in base al valore dell'emoglobina glicata di ingresso, tra cui l'insulina che nello stato catabolico è l'indicazione principale. Il trattamento insulinico intensivo alla diagnosi, per 2-3 settimane, ha dimostrato di migliorare il compenso glicemico a medio termine riducendo la glucotossicità correlata. Nella realtà clinica l'esordio di diabete può coincidere con uno stato catabolico. Il trattamento insulinico è un'attività assistenziale time-consuming, peculiare dell'assistenza specialistica diabetologica che richiede un approccio in team e un consistente numero di visite di controllo. Abbiamo effettuato una valutazione retrospettiva osservazionale dei pazienti con DMT2 in stato catabolico all'esordio afferenti al nostro Servizio di Diabetologia (SD) nel 2006, trattati con terapia insulinica intensiva breve, mediante estrazione di indicatori di processo ed esito intermedio raccolti nel

periodo tra il primo accesso (T0) e i 6 mesi (T2) dopo la sospensione della terapia insulinica e tra i 6 e i 12 mesi (T3) dopo la sospensione. I nostri risultati confermano che una terapia insulinica precoce, intensiva e breve, permette un efficace e rapido recupero dell'equilibrio glicemico e la stabilizzazione del compenso nel medio-lungo periodo, senza cambiamenti della strategia terapeutica. Verosimilmente la rapida riduzione della glucotossicità riduce l'apoptosi beta-cellulare e migliora la capacità residua e l'insulino-sensibilità periferica. Il numero delle visite successive nel periodo di follow up di trattamento non insulinico si è ridotto significativamente; l'approccio intensivo potrebbe promuovere un effetto positivo sulla motivazione, a lungo termine, del paziente all'autogestione globale della sua malattia.

## Summary

The optimization of glycemic control in Type 2 Diabetes (DMT2) new diagnosed patients using an intensive treatment reduces micro and macrovascular complications also in long term. Clinical recommendations for care of DMT2 suggest evidence-based strategies in terms of clinical results, therapeutic goals and quality of care. The American Diabetes Association (ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD) developed a Consensus Statement about the medical management of hyperglycemia in DMT2. This Consensus recommend a treatment algorithm divided into a step-wise progression based on the patient's level of HbA1c at first examination. The algorithm takes in to account also insulin-treatment that has the principal indication in catabolic state. Treating patients with intensive insulin-therapy for a short period, from diagnosis to 2-3 weeks, has been demonstrated improve medio-term glycemic control and correlated glucotoxicity. Insulin treatment requires a team approach and a lot of follow-up visits, and it is a time-consuming activity in diabetes care. This study was a retrospective observational analysis of the DMT2 patients in catabolic state newly diagnosed. These patients were examined and treated with short-term intensive insulin-therapy in our Service of Diabetologia (SD) in 2006. We evaluated process indicators and intermediate outcomes considering the period from first visit (T0) to visit performed 6 months (T2) after stopping insulin-therapy and the period from 6 and 12 months (T3) after stopping insulin-therapy. Our results confirm that an early intensive and short-term insulin treatment lets a very rapid restore of glycemic homeostasis and stabilizes glycemic control at medio-long term. Maybe a rapid correction of glucotoxicity reduces beta-cell apoptosis and improves remainder insulin secretion and peripheral insulin-sensitivity. Number of control visits in the follow-up period, after stopping insulin-therapy, has been reduced significantly. Probably the intensive approach might produce a positive effect on the long term self management of the disease.

## Introduzione

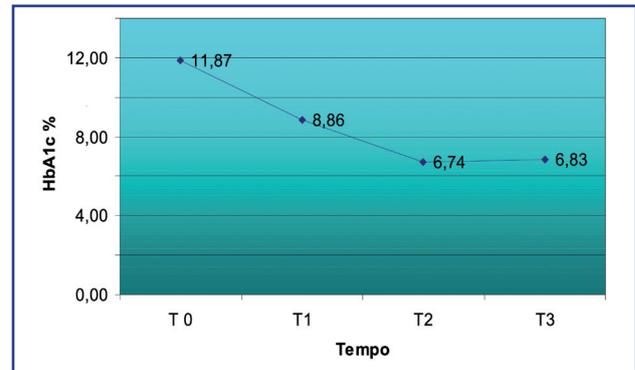
La consensus ADA/EASD 2006(1) per la terapia dell'iperglicemia nel DMT2 prevede la terapia insulinica nello stato catabolico, che può talvolta coincidere con l'esordio clinico della malattia. Nel DMT2 di nuova diagnosi con elevata glicemia a digiuno, un trattamento insulinico intensivo breve migliora la glucotossicità e il compenso glicemico a lungo termine(2-3-4). Sembra infatti che la funzione beta-cellulare compromessa, conseguenza della glucotossicità secondaria all'iperglicemia e alla lipotossicità, migliori soprattutto se il trattamento dell'iperglicemia viene effettuato nelle prime fasi della malattia, quando ancora non è stata superata la soglia limite per la reversibilità della ridotta massa beta-cellulare, dimostrato sia in vivo(5) che in vitro(6). L'UKPDS(7) ha dimostrato che nel DMT2 di nuova diagnosi il trattamento intensivo dell'iperglicemia è associato a una significativa riduzione del rischio di complicanze microvascolari e, anche se debolmente significativa, del rischio relativo di malattie cardiovascolari, che si protrae nel tempo anche se il controllo glicemico ottimale non viene mantenuto alla fine dello studio(8). Pertanto, l'ottimizzazione precoce del compenso glicemico nel DMT2 neodiagnosticato è importante per la riduzione delle complicanze sia micro che macrovascolari. In un precedente lavoro(9-10) abbiamo evidenziato che il trattamento intensivo e precoce per 6-8 settimane nel DMT2 di nuova diagnosi in stato catabolico all'esordio è efficace per migliorare il compenso, ma soprattutto favorisce la stabilizzazione a medio termine, anche dopo la sospensione.

## Scopo del lavoro

Valutare in pazienti di nuova diagnosi con stato catabolico all'esordio, l'efficacia della terapia insulinica, precoce e per un breve periodo, sul mantenimento del compenso glicemico e sulla riduzione degli accessi per controllo al follow-up a 1 anno.

## Materiali e metodi

Nel nostro SD è attivo un Profilo di cura per i nuovi accessi(11), tra cui anche i casi di nuovo esordio clinico ( $T_0$ ), secondo criteri di priorità clinica previsti dalla normativa regionale (DGR 14-10073 BU n° 38 del 18/05/2003); il protocollo clinico-organizzativo prevede la registrazione informatica di parametri bio-antropometrici e clinici su supporto informatico (cartella clinica Diabesis) che permette l'estrazione di indicatori di processo e di esito intermedio. Per il trattamento dell'iperglicemia per i pazienti in stato catabolico (definito da: A1c >10% e/o glicemia basale o occasionale >250mg/dl e/o sintomi) è prevista la terapia insulinica intensiva fino a normalizzazione glicemica e revisione della terapia entro 6-8 settimane ( $T_1$ ). La norma-



**Figura 1.**  
Variazione HbA1c.

lizzazione glicemica viene valutata nelle visite di controllo, programmate e secondo necessità, in base alla remissione dei sintomi e ai valori della misurazione della glicemia per confronto con gli obiettivi definiti (pre-pasti 90-130, 120min dopo <180). Superata la fase di scompenso i pazienti vengono avviati a follow up sistematico con visite di controllo programmate per confermare la stabilizzazione e passare poi in gestione integrata.

Nel 2006(9-10) i pazienti con DMT2 in stato catabolico all'esordio trattati e valutati, erano stati 46; nel 2007-2008 è stata effettuata una ulteriore valutazione retrospettiva osservazionale e sono stati valutati per confronto gli indicatori di esito intermedio anche a 12 mesi dalla sospensione del trattamento insulinico; sono state calcolate le medie e la significatività (test t di student) di A1c e BMI, il numero di visite nel periodo compreso tra  $T_2$  e  $T_3$ , e la terapia diabetologica a  $T_2$  e  $T_3$ .

## Risultati

Nel 2006 sono stati avviati a terapia insulinica intensiva 46 pazienti, età media 61 anni, 25 maschi e 21 femmine, con nuova diagnosi di DMT2 in stato catabolico; al controllo a 6 mesi, erano presenti 44 pazienti (2 drop-out). La durata media della terapia insulinica è stata  $52.9 \pm 3.7$  (133-22) giorni. Il numero medio di visite per paziente dall'inizio del trattamento insulinico alla rivalutazione a 6 mesi,  $T_0$ - $T_2$ , è stato  $7.5 \pm 0.2$  (11-4). Si è ottenuta una riduzione significativa dei valori di A1c a  $T_2$  vs  $T_0$  e  $T_1$  ( $p < 0.01$ ) ( $T_0$ :  $11.96 \pm 0.2$ , 15.3-9.0%;  $T_1$ :  $8.9 \pm 0.2$ , 12.0-6.3%;  $T_2$ :  $6.6 \pm 0.1$ , 8.9-5.4%), non significativa del BMI a  $T_2$  ( $T_0$ :  $30.7 \pm 1.0$ , 44.4-22.6;  $T_2$ :  $29.5 \pm 0.8$ , 42.8-21.0). Alla rivalutazione a  $T_2$  è stata confermata la terapia presente al momento della sospensione del trattamento insulinico (7 con secretagoghi, 20 con metformina, 10 con associazione dei due e 6 solo terapia alimentare), eccetto che in un caso in cui la terapia insulinica è stata associata a un secretagogo.

Nell'attuale lavoro, che prende in considerazione il

periodo tra T2 e T3, si è avuto il drop-out di altri 2 pazienti per mancato accesso ai controlli programmati. A T3 si è rilevata la stabilità dell'HbA1c rispetto a T2 ( $6.6 \pm 0.1$ ,  $8.9-5.4$  vs  $6.8 \pm 0.1$ ,  $9.7-5.2\%$ ) (Figura 1); la variazione del BMI (T2:  $29.5 \pm 0.8$ ,  $42.8-21.0$ ; T3:  $30.1 \pm 47.90-21.80$ ) non è significativa.

I dati relativi ai 42 soggetti a T3 evidenziano: 21 casi di terapia con metformina, 5 con sola dieta, 7 con secretagoghi, 7 in terapia secretagogo-metformina e conferma del caso di trattamento secretagogo-insulina rilevato a T2; in 1 caso è stato necessario il ripristino della terapia insulinica per intercorsa diagnosi di cirrosi epatica criptogenetica. Infine, il numero delle viste successive al T2 si è ridotto significativamente ( $1.3 \pm 0.1$ , 0-4) e in nessuna caso si è reso necessario un accesso non programmato. Tutti i dati suddetti sono raccolti nella Tabella 1.

## Conclusioni

I nostri risultati hanno confermato che nel DMT2 di nuova diagnosi, in stato catabolico all'esordio, la *terapia insulinica intensiva breve* permette sia un efficace e rapido recupero dell'equilibrio glicemico sia la stabilizzazione del compenso nel medio-lungo periodo dopo la sospensione della terapia insulinica; i dati a 12 mesi evidenziano una stabilità del compenso, mantenuta senza cambiamenti della strategia terapeutica imposta alla sospensione. Questi dati trovano conferma anche in un più recente studio effettuato su pazienti

**Tabella 1.** Caratteristiche dei pazienti, emoglobina glicata e BMI prima e dopo trattamento insulinico, numero visite per intervallo di tempo, drop out, tipo terapia post-trattamento insulinico.

N° PZ	T0	T1	T2	T3
	46	44	44	42
Età Media	$61 \pm 1.4$ (30-79)			
Sesso (M / F)	M = 25 F = 21		M = 24 F = 20	M = 22 F = 20
HbA1c	$11.9 \pm 0.2$	$8.9 \pm 0.2^*$	$6.6 \pm 0.1^*$	$6.8 \pm 0.1$
BMI	$30.7 \pm 1.0$		$29.5 \pm 0.8$	$30.1 \pm 1.0$
Numero visite			$7.5 \pm 2$ (11-4)	$1.3 \pm 0.1$ (0-4)
Drop out			2	2
	<b>Terapia post-T1</b>			
Dieta				
Metformina (M)			6	5
Sulfonilurea (S)			20	21
Insulina (I)				
S + M			7	7
S + I			0	1**
			10	7
			1	1

T0 = prima visita, start terapia insulinica;  
 T1 = stop insulina, start terapia non insulinica;  
 T2 = 6 mesi dalla sospensione della terapia insulinica;  
 T3 = 12 mesi dalla sospensione della terapia insulinica.

\*p<0.01

\*\* ripristino della terapia insulinica per intercorsa diagnosi di cirrosi epatica criptogenetica.

diabetici di tipo 2 di nuova diagnosi con iperglicemia severa (glicemia a digiuno >300 mg/dl o random > 400 mg/dl) trattati con terapia insulinica intensiva per 10-44 giorni (12).

La possibilità di trasferire la maggior parte dei pazienti, 43 su 44, a terapia non insulinica, avvalorata le osservazioni che una rapida riduzione della glucotossicità migliora l'insulino-sensibilità e verosimilmente anche l'insulino-secrezione, riduce l'apoptosi beta-cellulare e pone le basi per un periodo prolungato di compenso adeguato (5).

Il drop out di soli 4 pazienti dal momento dell'accesso al nostro SD ai 12 mesi dalla sospensione della terapia insulinica sostiene l'impressione che l'adesione da parte del paziente verso tale approccio sia stata positiva. È possibile anzi che il trattamento domiciliare intensivo dell'iperglicemia favorisca la consapevolezza e la motivazione del paziente e migliori la partecipazione attiva all'autogestione globale della sua condizione. La riduzione del BMI, non significativa anche per il recupero della perdita di peso dello stato catabolico, può avvalorare l'effetto diretto dell'insulina nel miglioramento della insulino-sensibilità periferica, ma anche di una maggiore attenzione del paziente alla terapia nutrizionale.

Sono peraltro auspicabili studi di confronto con altre modalità di trattamento per la valutazione dei costi e dell'efficacia preventiva sui rischi di ricovero correlati allo stato catabolico all'esordio e sugli esiti di salute a lungo termine conseguenti alla riduzione del tempo di esposizione dell'organismo alla cronica iperglicemia e quindi al miglioramento della memoria metabolica.

Sono note altre strategie di trattamento dell'iperglicemia (13) in scompenso cronico. Sicuramente l'elemento determinante, al di là della scelta farmacologica raccomandata, è la tempestività dell'intervento che in generale presuppone una preparazione del paziente. Pochi studi hanno valutato l'approccio insulinico all'esordio; tale terapia prevede un alto coinvolgimento del paziente e del team e richiede competenze e pianificazione di interventi articolati e coerenti ai bisogni del paziente.

Questo lavoro dimostra che l'approccio insulinico intensivo è time-consuming ma "rende" in termini di migliore motivazione del paziente e in termini di riduzione del numero di accessi al follow-up. È possibile che questa dimensione operativa favorisca un più elevato grado di consapevolezza della malattia diabetica e delle opzioni terapeutiche, modifichi il livello di attenzione del paziente e il suo all'approccio generale allo stile di vita necessario, non solo dieta e attività fisica, che richiede una partecipazione quotidiana che, pur sulla logica dei piccoli passi, può essere molto redditizia in termini di esiti di salute personale e collettiva.

Il lavoro condotto nella "nostra" realtà assistenziale è sicuramente criticabile; manca un gruppo di confronto, la documentazione degli effetti della ridotta gluco-

tossicità su variabili biometaboliche e la compliance del paziente non è stata valutata in modo oggettivo.

Sono criticità strutturali tipiche di un setting di cura nel mondo reale, ampiamente documentato in letteratura, ascrivibili a difficoltà di integrazione tra impegno e rigore metodologico delle organizzazioni assistenziali in generale poco sensibili agli aspetti scientifici e poco dotate di cultura e tecnologie per la valutazione dei risultati. Tuttavia, pur nei limiti del nostro contesto, questo lavoro propone un modello, confrontabile, di assetto clinico organizzativo per il trattamento dell'iperglicemia in particolari condizioni metaboliche, e può dare evidenza delle difficoltà che si incontrano nella implementazione delle raccomandazioni nella pratica clinica e di come sia difficile dare una misura dell'efficacia di iniziative per ridurre l'inerzia clinica.

La registrazione di alcuni dati di attività, pur nella complessità definita dalla richiesta di tracciati informativi previsti dalla normativa, attenta più all'aspetto finanziario che a quello professionale, può servire a diversificare il lavoro necessario per il miglioramento della qualità dell'assistenza e degli esiti di salute.

La riduzione del carico di visite necessarie per il follow-up del paziente tempestivamente stabilizzato evidenzia l'efficienza di un disegno assistenziale orientato a dare concretezza alle raccomandazioni in termini di obiettivi condivisi e risultati percepibili soprattutto dal paziente come risposta al suo impegno in un tempo definito.

La centralità del paziente e del suo bisogno di salute si declina nella risposta appropriata ai suoi bisogni per una partecipazione attiva alla gestione della sua condizione; ciò è realizzabile con una diabetologia organizzata per offrire attività/prestazioni coerenti con le evidenze e coniugati con le diversità delle persone.

La possibilità di tracciare i percorsi di cura e di identificare ruoli e responsabilità di prescrittori e erogatori di attività è importante per il futuro dell'assistenza diabetologica anche alla luce dei cambiamenti socio-politici, federalismo sanitario, e della necessità di definizione di parametri uniformi per il finanziamento dell'assistenza, come i costi standard, in base ai quali saranno distribuite le risorse professionali, strutturali e tecnologiche per la sanità.

## BIBLIOGRAFIA

1. Nathan DM et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus state-

ment from The American Diabetes Association and The European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, Vol.29: 1963-1972. 2006

2. Ryan E.A., Imes S., Wallace C.: Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*, Vol 27: 1028-1032. 2004
3. Alvarsson M., Sundkvist G., Lager I. et al.: Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 26: 2231-2237, 2003
4. Li Y., Xu W., Liao Z. et al.: Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care*, 27: 2595-2602, 2004
5. Wajchenberg BL.: Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr. Rev.* 28: 187-218, 2007
6. Kilpatrick Ed., Robertson RP. Differentiation between glucose-induced desensitization of insulin secretion and beta-cell exhaustion in the HIT-T15 cell line. *Diabetes Care*, 47: 610-611, 1998
7. UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 352:854-865, 1998
8. Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D., David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes, *The New England Journal of Medicine*, Volume 359:1577-1589, October 9, 2008, Number 15
9. Ozzello A. et al, Terapia insulinica breve nel diabete tipo 2 di nuova diagnosi in stato catabolico. Un ristoro per il pancreas? *Atti XVI Congresso Nazionale AMD*, Sorrento 2007
10. Ozzello A. et al, "Curare il sistema" per curare le persone con il diabete, *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo*, Marzo 2009, Volume 29, Numero 1
11. Inglese V. et al. *Atti XIV Congresso Nazionale AMD*. Catania 2003
12. Harn-Shen C., Tzu-En W., Tjin-Shing J. et al. Beneficial effects of insulin on glycemic control and beta-cell function in Newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. *Diabetes Care*, 31: 1927-1932, 2008
13. Standl E., Schnell O.: Insulin as a first-line therapy in type 2 diabetes. Should the use of sulfonylureas be halted?. *Diabetes Care*, Vol 31: S136-S139, 2008

