

Subito! News

A cura di

Valeria Manicardi

Mariafranca Mulas

Antonino di Benedetto

Giacoma Di Vieste

Gennaro Clemente



segreteria@aemmedi.it

Beta-cell function declines within the first year postpartum in women with recent glucose intolerance in pregnancy

Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Hanley AJ, Zimman B.

Diabetes Care. 2010 Aug;33(8):1798-804

Messaggio chiave. Dopo la gravidanza è meglio agire "subito".

Il declino della funzione beta-cellulare, che avviene già nel primo anno dopo il parto in donne con alterata tolleranza al glucosio in gravidanza, potrebbe essere rallentato agendo da "Subito" con adeguate modifiche dello stile di vita.

Ricadute cliniche. In donne che hanno avuto una alterazione della tolleranza glucidica in gravidanza, anche se minore (un solo valore alterato all'OGTT e/o il minicarico positivo, seguito da un OGTT normale), l'esaurimento funzionale pancreatico sia un fenomeno che inizia precocemente, già entro il primo anno dal parto. La diagnosi di GDM in gravidanza ci fornisce, quindi, la possibilità di identificare una popolazione a rischio per lo sviluppo di diabete mellito in cui è possibile indirizzare strategie preventive, mediante interventi sullo stile di vita e sui fattori di rischio modificabili (sovrappeso, vita sedentaria, alimentazione non equilibrata, fumo, ipertensione e dislipidemia) per proteggere il patrimonio beta cellulare residuo e prevenire o ritardare l'insorgenza di malattia.

Lo studio dimostra come in donne con alterazioni della tolleranza glucidica in gravidanza vi sia un precoce declino della funzione beta cellulare che inizia già nel primo anno dopo il parto.

La diagnosi di GDM identifica una popolazione di giovani donne ad alto rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2 nei successivi anni dal parto, con un picco di incidenza dopo il 10° anno.

Recentemente i criteri diagnostici del GDM sono stati modificati alla luce dei risultati finali dello studio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) condotto su oltre 25.000 gravide di varie etnie, che ha evidenziato una relazione continua tra i livelli di glicemia materna registrati a digiuno e dopo 1 e 2 ore dal carico orale con 75 g di glucosio ed alterato outcome materno-fetale.

Applicando le nuove indicazioni si stima una prevalenza del GDM del 17,8%, notevolmente più elevata rispetto a quella determinata con i vecchi criteri (4-7%). Ciò è dovuto fondamentalmente all'inclusione nella diagnosi di GDM di donne che all'OGTT hanno un solo valore alterato, in passato considerate normali.

Recenti studi avevano già dimostrato che anche donne con gradi minori di intolleranza al glucosio (secondo i vecchi criteri di Carpenter e Coustan) durante la gestazione avevano un rischio aumentato di sviluppare successivamente diabete mellito, con un aumento del rischio proporzionale al grado di alterazione della tolleranza glucidica: rischio maggiore per le pazienti con GDM e minore in quelle con alterazioni minori della tolleranza al glucosio.

Scopo dello studio: evidenziare i cambiamenti metabolici che si verificano nel primo anno dopo il parto in una coorte di donne rappresentanti l'intero spettro della tolleranza glucidica in gravidanza e evidenziare il conseguente grado di rischio per lo sviluppo futuro del diabete mellito tipo 2, per le scarse notizie disponibili sui cambiamenti fisiopatologici che avvengono nei primi anni dopo una gravidanza complicata da GDM.

Lo studio ha reclutato 392 donne in gravidanza, sottoposte tra la 24 e la 28 settimane di gestazione al test di screening (GCT) per GDM e successivamente, indi-

pendentemente dai risultati di quest'ultimo, al test diagnostico con 100 g di glucosio (OGTT) secondo i vecchi criteri di Carpenter e Coustan. In base ai risultati delle curve eseguite in gravidanza sono stati individuati 4 gruppi di pazienti:

- 1) donne con GDM (2 o più valori alterati all' OGTT);
- 2) donne con GIGT (1 solo valore alterato all' OGTT);
- 3) donne con test di screening alterato (minicarico con 50 gr) ma test diagnostico negativo;
- 4) donne con entrambi i test negativi.

A 3 e 12 mesi dal parto è stata poi rivalutata la tolleranza glucidica, attraverso un OGTT 75 g, la sensibilità insulinica, mediante il Matsuda index e la funzione beta cellulare, attraverso l'indice ISSI-2 (Insulin Secretion-Sensitivity Index-2).

Risultati: al momento dell'osservazione basale (3 mesi dopo il parto) non vi erano differenze significative nei quattro gruppi per età, etnia, abitudine al fumo, allattamento al seno e pressione arteriosa. Sebbene non vi fossero differenze nel BMI, la circonferenza vita aumentava al peggiorare del grado di tolleranza glucidica.

L'insulino-sensibilità e la funzione beta-cellulare al basale diminuivano progressivamente nei 4 gruppi al peggiorare del grado di tolleranza glucidica. Queste differenze inoltre si traducevano in un incremento progressivo della glicemia nei 4 gruppi, con differenze persistenti al 12° mese post-partum.

Le donne con pregresso GDM e quelle con GIGT mostravano un declino della funzione beta cellulare fra il 3° e il 12° mese post-partum, mentre questo non si verificava nelle altre categorie.

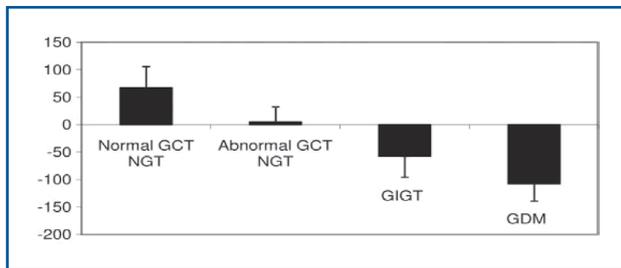


Figura 1. Modifiche nella funzione beta cellulare (ISSI-2), aggiustate per i valori al basale, fra il 3° e il 12° mese postpartum.

Abstract

Objective Both gestational diabetes mellitus (GDM) and mild glucose intolerance in pregnancy identify women at increased risk of future type 2 diabetes. In this context, we queried whether metabolic changes that occur in the 1st year postpartum vary in relation to gestational glucose tolerance status. **Research Design and Methods** Three-hundred-and-ninety-two women underwent glucose challenge test (GCT) and oral glucose tolerance test (OGTT) in pregnancy followed by repeat OGTT at both 3 months' postpartum and 12 months' postpartum. The antepartum testing defi-

ned four gestational glucose tolerance groups: GDM (n = 107); gestational impaired glucose tolerance (GIGT) (n = 75); abnormal GCT with normal glucose tolerance (NGT) on OGTT (abnormal GCT NGT) (n = 137); and normal GCT with NGT on OGTT (normal GCT NGT) (n = 73). Results The prevalence of dysglycemia progressively increased across the groups from normal GCT NGT to abnormal GCT NGT to GIGT to GDM at both 3 months' postpartum (2.7% to 10.2% to 18.7% to 34.6%, P < 0.0001) and 12 months' postpartum (2.7% to 11.7% to 17.3% to 32.7%, P < 0.0001). Between 3 and 12 months' postpartum, the groups did not differ with respect to changes in waist circumference, weight, or insulin sensitivity. Importantly, however, they exhibited markedly different changes in β -cell function (Insulin Secretion-Sensitivity Index-2 [ISSI-2]) (P = 0.0036), with ISSI-2 declining in both the GDM and GIGT groups. Furthermore, on multiple linear regression analysis, both GDM (t = -3.06, P = 0.0024) and GIGT (t = -2.18, P = 0.03) emerged as independent negative predictors of the change in ISSI-2 between 3 and 12 months' postpartum. Conclusions Women with GDM and GIGT exhibit declining β -cell function in the 1st year postpartum that likely contributes to their future diabetic risk.

Recovery of β -Cell Functions with Low-Dose Insulin Therapy: Study in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Bhattacharya S, Ammini AC, Jyotsna V, Gupta N, Dwivedi S.

Diabetes Technology & Therapeutics
Volume 13, Number 4, 2011

Messaggio chiave. La terapia insulinica precoce, praticata in pazienti con diabete mellito tipo 2 all'esordio, favorisce un parziale recupero della funzione beta cellulare, già nell'arco di pochi mesi. Agire Subito! con una bassa dose insulinica, in questa categoria di pazienti, permette un rapido e duraturo ripristino della funzione beta cellulare.

Ricadute cliniche. Il trattamento del diabete mellito 2 di nuova diagnosi si avvale solitamente del ricorso agli ipoglicemizzanti orali associati ad un regime dietetico adeguato. Tale approccio, però, non modifica la storia naturale della malattia, caratterizzata da una progressiva disfunzione beta cellulare. Una delle cause più importanti di tale declino della secrezione insulinica è la glucotossicità.

Dati della letteratura hanno dimostrato come il trattamento insulinico precoce, normalizzando i livelli di glucosio plasmatico, rallenti tale processo preservando la funzione e la massa delle beta cellule. Questo studio, effettuato su una casistica di diabetici di etnia indiana, conferma che anche in una popolazione ad alta incidenza di diabete, il trattamento insulinico precoce porti ad una ripresa della funzione beta cellulare, documentata dagli

umentati valori di insulinemia e C-peptide post-prandiali, a distanza di 3 e 6 mesi dall'inizio del trattamento.

Un approccio terapeutico di questo tipo risulta essere vantaggioso nel tempo, non solo in termini di efficacia clinica, ma anche di costi.

Abstract

Aim. Insulin therapy induces remission in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM). This study assessed the insulin and C-peptide levels in newly diagnosed T2DM subjects during low-dose insulin therapy.

Subjects and Methods. Twenty newly diagnosed, drug-naïve, T2DM patients without acute or chronic complications were the subjects of this study. Premixed insulin (70/30), 16 units, as two divided doses, was started for all subjects after preliminary investigations. The same dose of insulin was continued until normoglycemia was achieved. Subsequently the insulin dose was down-titrated. Plasma insulin, C-peptide, and blood glucose (both fasting and after breakfast) were measured at baseline and monthly for 6 months. Body weight and glycosylated haemoglobin (HbA1c) were measured every 3 months and the lipid profile was obtained at baseline and at 6 months.

Results. Blood glucose levels showed a rapid decreasing trend and reached the near-normoglycemic range by 3 months, whereas plasma insulin and C-peptide showed a slow and steady increase until the fourth month and remained the same during the next 2 months of follow-up. HbA1c was $11.3 \pm 1.4\%$ (range, 8.6–13.5%) and $7.05 \pm 0.54\%$ (range, 6.3–8.1%) at the time of diagnosis and at the end of 6 months, respectively. The mean weights of the study subjects at baseline and at 3 and 6 months were 70 ± 16 kg (range, 44–95 kg), 68 ± 13 kg, and 68 ± 13 kg ($P=0.083$), respectively. Total cholesterol, low-density lipoprotein-cholesterol, and triglycerides decreased, whereas high-density lipoprotein-cholesterol was higher at 6 months.

Treatment intensification in patients with type 2 diabetes who failed metformin monotherapy Fu AZ

Qiu Y, Davies MJ, Radican L, Engel SS.

Diabetes Obes Metab 2011; 13(8): 765-9

Conclusion: Low-dose insulin therapy in newly diagnosed T2DM leads to b-cell recovery (as documented by plasma insulin and C-peptide levels) by 3–4 months.

Messaggio chiave. In pazienti affetti da diabete mellito 2 in trattamento con sola metformina e non adeguatamente compensati, il tempo medio di attesa affinché il medico decida di potenziare la terapia ipoglicemizzante è superiore ad un anno. È dunque necessario superare l'inerzia terapeutica ed agire Subito! per evitare le complicanze croniche della malattia.

Ricadute cliniche. La terapia con metformina, in associazione alle modifiche dello stile di vita, rappresenta il primo step terapeutico per pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2). Al fine di superare l'inerzia terapeutica ed adattare tempestivamente la terapia farmacologica del paziente, l'algoritmo terapeutico ADA/EASD propone il dosaggio trimestrale dell' HbA1c, raccomandando di modificare l'atteggiamento farmacologico in presenza di valori superiori al 7%.

Gli autori di questo studio, analizzando i dati di un ampio database statunitense (12.566 pazienti con diabete mellito tipo 2), hanno evidenziato come le consuetudini terapeutiche siano un ostacolo al raggiungimento di un buon compenso metabolico, poiché il tempo necessario per intensificare la terapia ipoglicemizzante in pazienti affetti da DM2, scompensati ed in trattamento con sola metformina, era mediamente di circa 14 mesi.

Questo lavoro sottolinea come il raggiungimento degli obiettivi glicemici non sia dipendente solo dalla compliance del paziente, ma soprattutto dall'atteggiamento prescrittivo del medico, che deve essere consapevole dell'importanza di ottenere il più tempestivamente possibile un ottimale compenso metabolico.

Abstract

Objectives: To evaluate the time and factors associated with treatment intensification in patients with type 2 diabetes who failed metformin monotherapy. **Methods:** In a retrospective analysis using a large US electronic medical record database, eligible patients included were those with type 2 diabetes and an HbA(1c) $\geq 7.0\%$ or at least two fasting blood glucose levels ≥ 126 mg/dL while on metformin monotherapy for at least 6 months within the period January 1, 1997–December 31, 2008. All patients were required to have data for at least 12 months prior to and following the index date. Time to treatment intensification was calculated as the time between index date (date on which HbA(1c) $\geq 7\%$ after metformin monotherapy for at least 6 months) and first prescription for additional antihyperglycemic agent during follow-up period. A Cox proportional hazards model was assessed to determine patient baseline characteristics associated with time to treatment intensification. **Results:** Of the 12,566 patients identified, mean age at index date was 63 years and 51% were female. Mean index HbA(1c) was 8.0% overall, with 66%, 19%, and 15% of patients having an index HbA(1c) of $7 \leq 8\%$, $8 \leq 9\%$, and $\geq 9\%$, respectively. Median time to treatment intensification was 14.0 months overall and 19.0, 8.7, and 4.5 months for patients with index HbA(1c) $7 < 8\%$, $8 < 9\%$, and $\geq 9\%$, respectively. Factors associated with treatment intensification included higher index HbA(1c), younger age, higher Charlson comorbidity index, metformin daily dose ≥ 1500 mg, and later index date (all $p < 0.05$). **Conclusions:** In US clinical practice, median time to receive additional antihyperglycemic medication is longer than 1 year for patients with type 2 diabetes who failed metformin monotherapy.