

# Subito! News

segreteria@aemmedi.it

## Trattare subito con terapia insulinica intensiva il diabete tipo 2 alla diagnosi può cambiare la storia naturale della malattia

### An early and intensive insulin treatment of newly diagnosed Type 2 Diabetes can change the natural history of the disease

A cura di



Valeria Manicardi  
Reggio Emilia

La storia naturale del Diabete Tipo 2 è caratterizzata sia da insulino-resistenza periferica che da progressiva perdita della funzione Beta-cellulare. Gli autori (Kramer, Zinman, Retnakaran) hanno strutturato una metanalisi di tutti gli studi che hanno utilizzato un trattamento Insulinico intensivo per un breve periodo di tempo, all'esordio del Diabete Tipo 2.

La metanalisi si propone di verificare se:

1. un breve trattamento insulinico intensivo all'esordio del Diabete, migliora l'Insulino-resistenza e la funzione Beta-Cellulare
2. se esistono caratteristiche basali che possono differenziare i pazienti che vanno incontro a remissione dell'iperglicemia, rispetto a quelli che non vanno in remissione (Fenotipizzazione possibile).

**Materiali e Metodi** - Sono stati analizzati tutti gli studi di pubblicati dal 1950 al nov 2012 sulle principali banche dati internazionali, che avessero le seguenti caratteristiche:

- diabetici T2 di età > 18 anni, di nuova diagnosi, trattati con ter insulinica intensiva all'esordio per un breve periodo e
- studiati con HOMA B e HOMA IR per valutare l'effetto del trattamento sulla secrezione insulinica /o sulla insulino resistenza
- e la remissione dall'iperglicemia ed il periodo di tempo libero da farmaci per il diabete al follow-up.

Sono stati così analizzati 1645 studi, di cui 7 rispondenti ai criteri di inclusione - pubblicati tra il 2004 e il 2012 - che hanno costituito la base dati per la metanalisi. 5 studi su 7 non erano randomizzati.

Sono entrati nella metanalisi 839 pazienti, con range di età media da 48 a 58 anni, con HbA1c da 9,7 a 11,9% e BMI medio da 24,0 a 27.7 kg/m<sup>2</sup>. Il trattamento insulinico intensivo iniziale è avvenuto con ter multiiniettiva (basal-bolus) o

con CSII per un periodo di 14-21 giorni: tutti gli studi hanno ottenuto la remissione dell'iperglicemia. La remissione dell'iperglicemia è stata valutata come % di pazienti liberi da terapia al follow up: a 3 mesi dalla fine del trattamento insulinico intensivo il 66,2% dei pazienti era libera da farmaci, a 6 mesi la % scendeva di poco (58,9%), a 12 mesi il 46,3% dei pazienti era ancora libero da farmaci, e il 42,1% manteneva la assenza di farmaci anche a 24 mesi. I fattori che si associano alla remissione glicemica più duratura sono un BMI più elevato e valori glicemici a digiuno più bassi. E subito dopo il trattamento insulinico intensivo i pazienti con valori glicemici più bassi a digiuno e dopo il pasto sono quelli con una maggior durata del periodo libero da farmaci.

La funzione B-cellulare valutata al basale e dopo il trattamento insulinico intensivo (HOMA-B) mostra un significativo miglioramento in tutti gli studi tranne uno (Figura 1-A) e la insulino-resistenza si è ridotta in tutti gli studi entrati nella metanalisi tranne uno (Figura 1- B).

L'analisi dei fattori associati a questi risultati ha messo in evidenza che solo il sesso influenza la riduzione della insulino-resistenza: la riduzione è tanto maggiore negli studi in cui la prevalenza del sesso maschile è minore. Quindi il genere femminile potrebbe beneficiare maggiormente del trattamento insulinico intensivo all'esordio del DT2.

**Discussione:** Il progressivo deterioramento della funzione B-cellulare e della massa B-cellulare fa parte della storia naturale del Diabete Tipo 2 e le ragioni fisiopatologiche per cui un breve trattamento insulinico intensivo all'esordio del DT2 possono invece migliorare la funzione B-cellulare sono diverse:

- la rapida eliminazione della Glucotossicità, che si ottiene normalizzando rapidamente la iperglicemia con il trattamento insulinico intensivo, gioca un ruolo rilevante nel recupero B-cellulare, che è tanto maggiore all'esordio della malattia, quando ancora il patrimonio B-cellulare è ampio. Ma la eliminazione della glucotossicità non è verosimilmente l'unico meccanismo, se nell'RCT di Weng e coll.<sup>(2)</sup> il trattamento insulinico intensivo confrontato con la terapia con Ipoglicemizzanti Orali, portava in entrambi i casi all'euglicemia, ma solo i pazienti in trattamento insulinico ottenevano un periodo libero da farmaci e il recupero della 1° fase rapida di secrezione insulinica persistente ancora dopo 12 mesi. Verosimilmente accanto alla capacità di normalizzare la glicemia, la insulina possiede altri effetti che diventano fondamentali nel preservare la B-cellula;

- la azione lipolitica; la potente azione antiinfiammatoria; e la attività antiapoptotica.

La terapia Insulinica all'inizio della malattia permette quindi di tenere sotto controllo entrambi i difetti tipici del DT2: la perdita di funzione B-cellulare e la Insulino-resistenza. Tuttavia il beneficio tende a perdersi nel tempo: il BMI più elevato e la glicemia a digiuno più bassa al basale individuano i pazienti che maggiormente beneficeranno del trattamento insulinico intensivo, e che avranno una remissione più duratura. L'obesità infatti si accompagna ad una maggiore massa B-cellulare, su cui l'azione insulinica si esplica.

La tesi per cui l'inizio della terapia insulinica peggiora la Qualità della vita delle persone è stata confutata da studi recenti che hanno dimostrato che iniziare la terapia insulinica rapidamente per un periodo transitorio riduce la diffidenza e fa affrontare con maggiore consapevolezza e minore refratta-

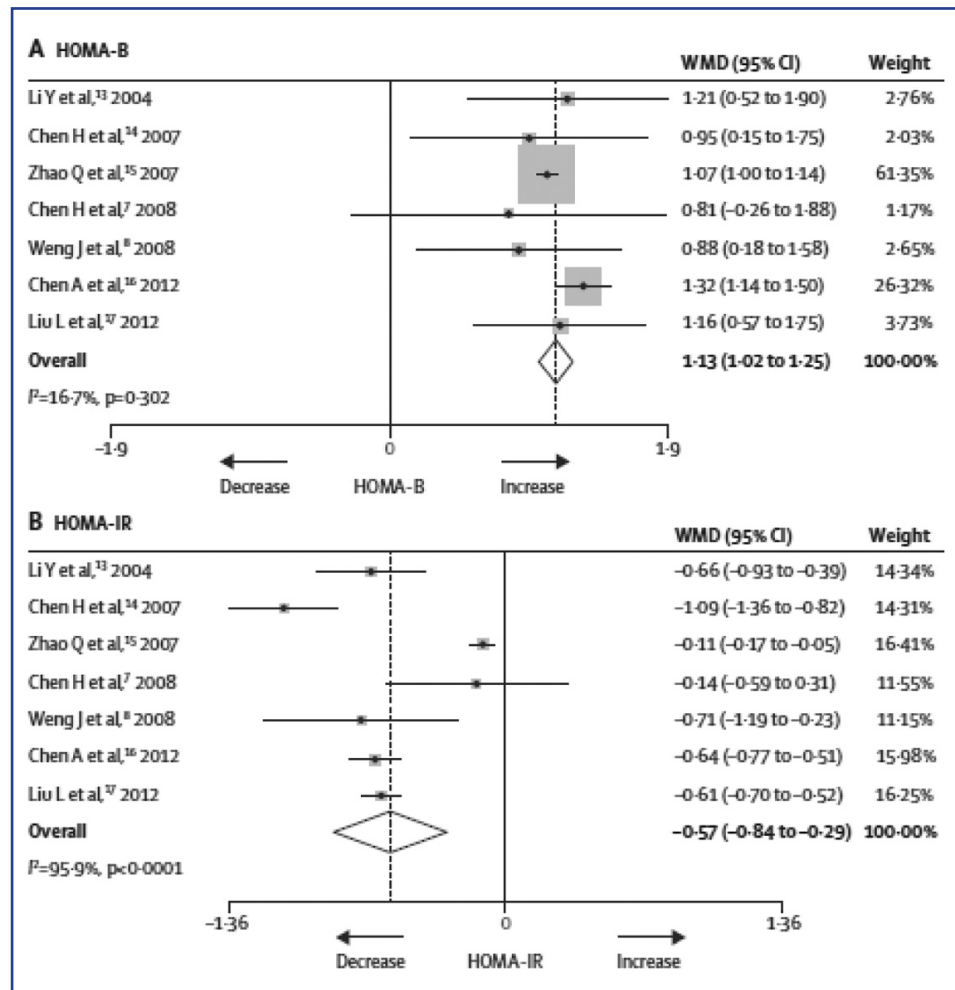


Figura 1. A) HOMA-B (Homeostasis Model Assessment of B-cell-function): funzione B-cellulare nei pazienti trattati con terapia insulinica intensiva per un breve periodo alla diagnosi; B) HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance): riduzione della Insulino-resistenza dopo breve trattamento insulinico intensivo alla diagnosi di DT2.

rietà la eventuale necessità di aggiungere Insulina nel corso della propria vita.

**Messaggio chiave:** Un breve trattamento insulinico intensivo (2-3 settimane) nel diabete tipo 2 all'esordio presenta vantaggi clinici indubbi: ottimizza rapidamente il compenso metabolico, dal punto di vista fisiopatologico, contribuisce a preservare la funzione beta-cellulare e può cambiare la storia naturale della malattia diabetica.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. January 30-2013, The Lancet.com [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70006-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70006-8).
2. Weng J, Li Y, Xu W. Effect of intensive Insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicenter randomized parallel-group trial. Lancet 371: 1753-60, 2008.