

L'IRREVERSIBILITÀ DEL DIABETE: UN PARADIGMA DA RIVEDERE?

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

La precocità degli interventi terapeutici è un aspetto essenziale in tutte le malattie croniche. Nel diabete mellito tipo 2 (DM2) in particolare, un intervento aggressivo e tempestivo ha dimostrato, anche se con risultati non sempre conclusivi, di ridurre l'incidenza delle complicanze micro- e macro-vascolari. Interventi mirati sullo stile di vita, in particolare sul regime alimentare, e sulla terapia farmacologica possono indurre addirittura la remissione della malattia stessa in una percentuale di pazienti che può arrivare fino al 40% (95% nella chirurgia bariatrica) (1-3).

Uno **studio clinico randomizzato** per gruppi paralleli in **aperto**, condotto in Canada e appena pubblicato, (4), ha valutato, su 83 partecipanti, gli effetti di tali interventi sulla remissione della patologia.

I **criteri d'inclusione** prevedevano:

- età tra 30 e 80 anni;
- BMI ≥ 23 kg/m²;
- diagnosi di DM da non più di 3 anni;
- HbA1c ≤ 69 mM/M senza terapia oppure ≤ 58 mM/M con uno o due farmaci a una dose non superiore a metà di quella massima (mantenuta stabile nelle ultime 8 settimane);
- disponibilità alla somministrazione di insulina e all'auto-monitoraggio glicemico.

Criteri d'esclusione:

- terapia insulinica in atto;
- storia di ipoglicemia severa o non avvertita;
- acidosi lattica;
- malattie importanti a livello epatico, renale, cardiaco, polmonare, intestinale;
- fattori limitanti la possibilità di esercizio fisico.

I pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi omogenei:

- gruppo 1: sottoposto a terapia intensiva per 8 settimane (28 pazienti);
- gruppo 2: sottoposto a terapia intensiva per 16 settimane (27 pazienti);
- gruppo 3 (controllo): gestito con terapia *standard* (28 pazienti).

I cardini del **trattamento intensivo**, gestito da specifici professionisti (dietista, preparatore atletico, infermiere) erano:

- riduzione dell'introito calorico di 500-750 kcal/die;
- aumento graduale dell'attività fisica, fino ad arrivare ad almeno 150 minuti/settimana di attività moderata (almeno 10.000 passi/die), con riduzione del peso corporeo $\geq 5\%$ (valutato alla 28° settimana);
- introduzione d'insulina glargine, inizialmente 2-6 U alla sera, da titolare in base alle glicemie al risveglio (da mantenere nell'intervallo 72-96 mg/dL), metformina (fino a 1000 mg x 2/die) e acarbiosio (fino a 50 mg x 3/die).

Il **disegno** dello studio prevedeva visite ambulatoriali periodiche (dopo 8-16-20-28 settimane dalla randomizzazione, e una visita conclusiva dopo 52 settimane) e contatti telefonici almeno una volta al mese. Al termine del periodo di trattamento, i pazienti sospendevano completamente il trattamento farmacologico ed erano stimolati a mantenere le abitudini di vita acquisite e a continuare a misurare la glicemia capillare almeno tre volte/settimana. L'HbA1C era dosata al basale, poi all'8°, 20°, 28° e 52° settimana. I pazienti nel 1° gruppo eseguivano OGTT dopo 12 settimane dalla randomizzazione e tutti e tre i gruppi lo stesso esame alla 20° e alla 28° settimana. È stato somministrato anche un questionario sulla qualità di vita (EQ-5D) al basale e poi alla 20° e 28° settimana.



Angelo Gasparre (a.gasparre@virgilio.it) & Commissione Farmaci AME

Agostino Paoletta (Coordinatore) (scandifio@libero.it)

Enrica Ciccarelli, Alfonso Massimiliano Ferrara, Vincenzo Novizio, Barbara Pirali, Agostino Specchio

I **criteri utilizzati** per valutare la risposta sono stati i seguenti:

- diario glicemico: in corso di terapia, glicemia (calcolata da 2 profili a 7 punti) normale se a digiuno ≤ 97 mg/dL e post-prandiale ≤ 122 mg/dL;
- OGTT:
 - remissione completa del DM: senza farmaci, glicemia a digiuno < 110 mg/dL e dopo 2 ore < 140 mg/dL;
 - remissione parziale: senza farmaci, glicemia a digiuno < 126 mg/dL e dopo 2 ore < 200 mg/dL;
- HbA1c:
 - remissione completa: senza farmaci, < 42 mM/M;
 - remissione parziale: senza farmaci, < 48 mM/M;
 - regressione del diabete: senza farmaci, < 53 mM/M.

I **risultati migliori sono stati evidenziati nel gruppo 2** (16 settimane di trattamento intensivo) rispetto agli altri 2 gruppi, sia per la "remissione" di patologia che per la "regressione", anche se con intervalli di confidenza piuttosto ampi. Alla 52° settimana:

- 6 pazienti del gruppo 2 (22.2%) vs 3 dei controlli (10.7%) mantenevano una remissione completa o parziale (RR 2.07, IC95% 0.58-7.47);
- 7 pazienti del gruppo 2 (25.9%) vs 4 (14.3%) presentavano una regressione della malattia (RR 1.81, IC95% 0.60-5.50) valutata con dosaggio dell'HbA1c.

Per quanto riguarda gli altri parametri, sia peso corporeo che circonferenza vita si riducevano drasticamente entro la 20° settimana dalla randomizzazione, per poi risalire gradualmente alla 52°, con beneficio che sembra mantenersi soltanto nel secondo gruppo.

I **punti di forza** di questo studio sono:

- chiara definizione degli obiettivi e dei criteri per valutarli;
- elevata aderenza dei pazienti (6 hanno sospeso l'acarbiosio, solo uno l'insulina);
- inclusione di pazienti con DM di nuova diagnosi, insieme con quelli già in terapia.

I **punti deboli** sono:

- studio realizzato in un solo Centro;
- *follow-up* relativamente breve;
- i pazienti in cui c'era evidente perdita del controllo glicemico venivano rimandati al servizio di Diabetologia di provenienza.

Va sottolineato che, anche se non vi sono stati episodi di ipoglicemia grave, nel gruppo 1 (dose media d'insulina 27.5 U/die) sono stati segnalati episodi di ipoglicemia non grave in 9 pazienti (32.1%), nel gruppo 2 (dose media d'insulina 21.2 U/die) in 10 pazienti (37%) e nel gruppo di controllo in 1 paziente (3.6%). Per questi motivi saranno necessari studi di più ampia portata e con schemi terapeutici differenti (includendo le "nuove terapie") per poter valutare l'estensione su larga scala degli stessi.

Bibliografia

1. Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care* [1997, 20: 1353-6](#).
2. Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of longterm glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care* [2004, 27: 2597-602](#).
3. Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* [2008, 371: 1753-60](#).
4. McInnes N, Smith A, Otto R, et al. Piloting a remission strategy in type 2 diabetes: results of a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2017, doi: 10.1210/jc.2016-3373](#).