

PREDITTORI DELLA DISFUNZIONE BETA CELLULARE NEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2: LO STUDIO BETADECLINE -

Giuseppina T. Russo¹, Adolfo Arcangeli², Stefania Cercone³, Angelo Corda⁴, Domenico Cucinotta¹, Salvatore De Cosmo⁵, Luigi Gentile⁶, Sergio Leotta⁷, Antonio Nicolucci⁸, Maria Antonietta Pellegrini⁹, Giacomo Vespasiani¹, Carlo Bruno Giorda

11

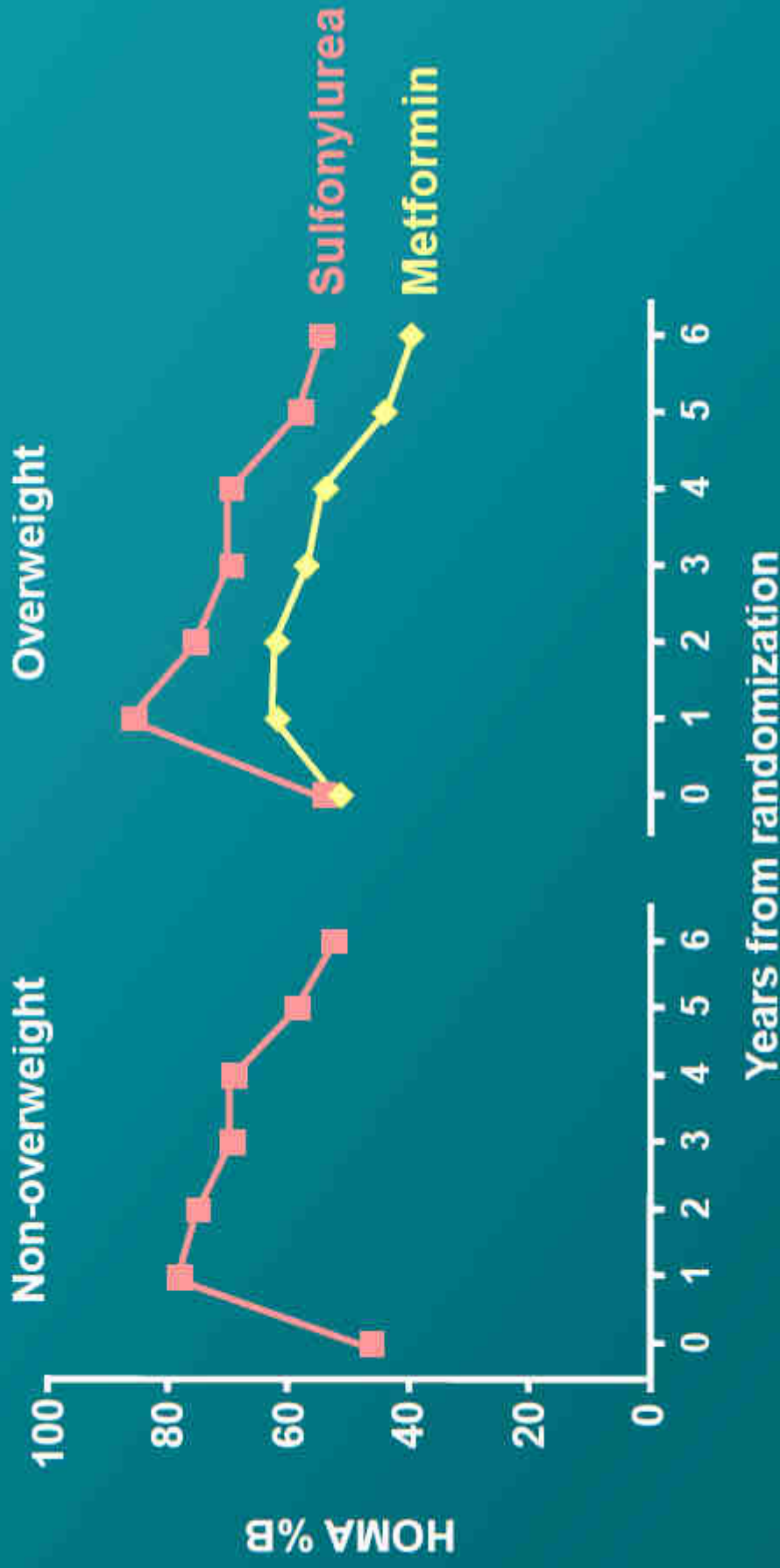
1-UOC Medicina Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Policlinico Universitario "G. Martino", Messina; 2- UOC Diabetologia, Ospedale di Prato, Prato (PO);3- Medical Department MSD Italy, Roma ;4-OSPEDALE CIVILE SANTA BARBARA, IGLESIAS (CI); 5-ISTITUTO SCIENTIFICO CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA, San Giovanni Rotondo (FG); 6-S.O.C. DIABETOLOGIA AZIENDA SANITARIA LOCALE DI ASTI, Asti; 7- U.O.C DIABETOLOGIA OSPEDALE SANDRO PERTINI, Roma; 8- Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia, Consorzio Mario Negri SUD, Santa Maria Imbaro (CH); 9- OSPEDALE S.M. DELLA MISERICORDIA, Udine; 10-ASUR MARCHE ZONA TERRITORIALE 12, SAN BENEDETTO DEL TRONTO (AP);11-S.C. DIABETOLOGIA E MALATTIE METABOLICHE OSPEDALE MAGGIORE DI CHIERI LASI TO 5, Chieri (TO) - Italy

Background

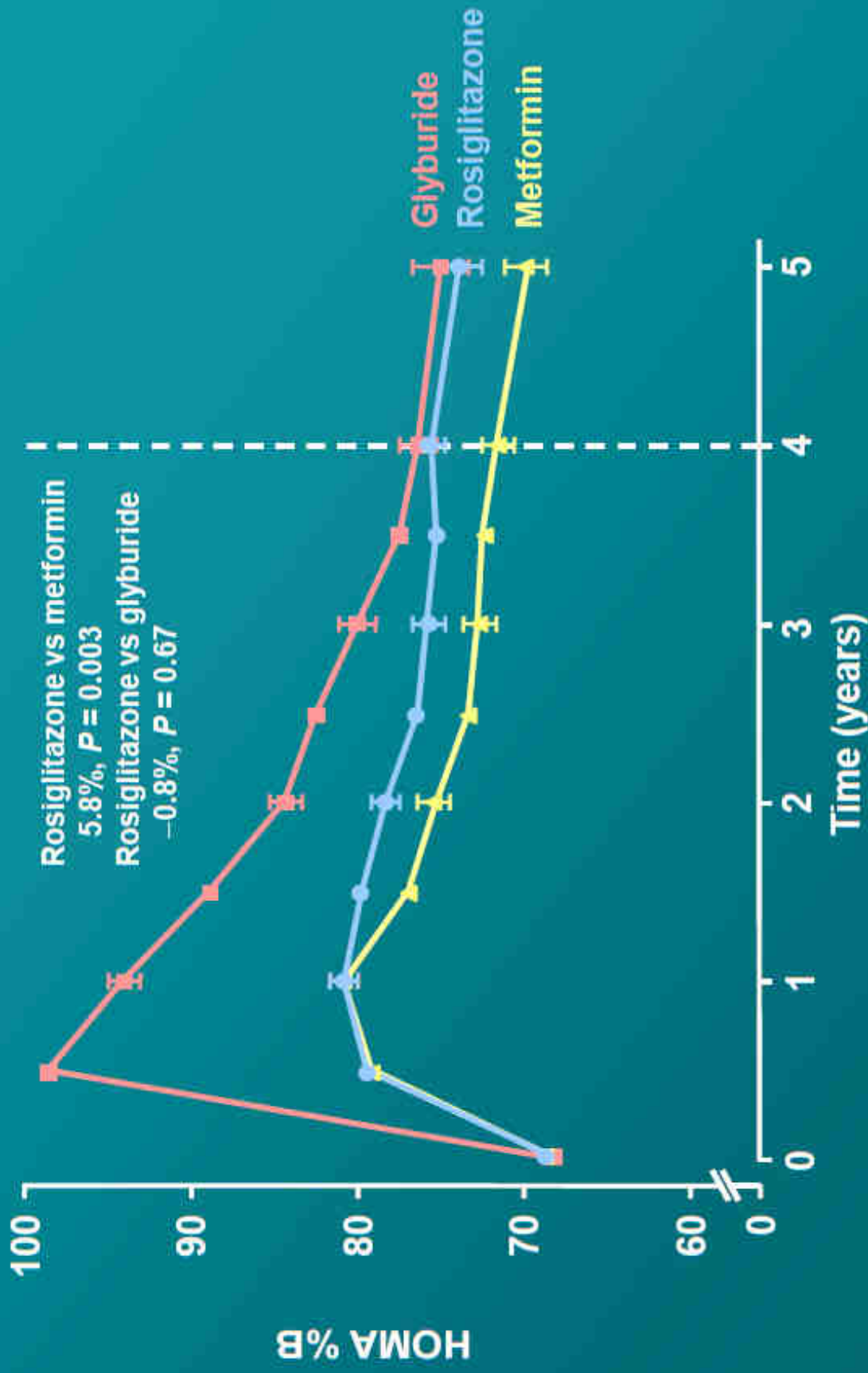
- ✓ Il diabete mellito di tipo 2 è una patologia cronica e progressiva, caratterizzata dalla presenza di insulino-resistenza e vari gradi di deficit di secrezione insulinica.
- ✓ L'importanza della disfunzione beta-cellulare nella patogenesi e nella progressione del diabete di tipo 2 è ormai ben riconosciuta; la perdita della massa e il progressivo declino beta-cellulare sono infatti eventi precoci, che spesso precedono la diagnosi di diabete.
- ✓ Lo studio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) ha dimostrato come, già alla diagnosi, la funzione beta-cellulare sia ridotta del 50% rispetto ai suoi valori basali, e come questa tenda a peggiorare nel tempo, a prescindere dai farmaci ipoglicemizzanti utilizzati, rendendosi quindi responsabile del loro «fallimento terapeutico».
- ✓ Tuttavia, la velocità di progressione del deficit beta cellulare è molto variabile e potenzialmente influenzata da diversi fattori clinici, metabolici (gluco- e lipotossicità, deposizione di amiloide, NEFA, molecole pro-infiammatorie), legati allo stile di vita e/o dalle diverse terapie ipoglicemizzanti in corso.
- ✓ Identificare questi fattori è un passaggio necessario per migliorare l'efficacia delle attuali terapie del diabete.

- *DeFronzo RA, Diabetes 58:773-795, 2009;*
- *Kahn SE. Diabetologia 46:3-19, 2003;*
- *U.K. Prospective Diabetes Study Group. Diabetes, 44:1249-1258, 1995*
- *Kahn SE, N Engl J Med 355:2427-2443, 2006*

UKPDS: β -cell function is decreased and declines progressively



ADOPT: β -cell function over time



Scopo dello studio

Betadecline è uno studio multicentrico osservazionale, che ha lo scopo di valutare prospetticamente l'associazione tra disfunzione beta-cellulare e diverse variabili cliniche in una ampia coorte di soggetti affetti da diabete tipo 2.

9 centri diabetologici Italiani

Criteri di inclusione:

- Diabete tipo 2 (ADA criteria); Età > 40 anni;
- Seguito continuativamente nel centro (almeno due visite) per almeno un anno;
- Trattamento stabile con ipoglicemizzanti orali o dieta per più di un anno
- Documentazione medica corredata col minimo dei dati principali necessari;
- Consenso informato scritto

Criteri di esclusione:

- Terapia con incretine e insulina

508 soggetti diabetici
di tipo 2
reclutati al *baseline*



Metodi

I soggetti sono valutati al basale e a 2 e a 4 anni dall'inizio dello studio. Il grado di deficit beta-cellulare è valutato con il rapporto *proinsulina/insulina* e con il modello *HOMA-B*; l'insulino-resistenza con il calcolo di *HOMA-IR*.

Parametri valutati

- Demografici: sesso, età, durata diabete, familiarità per diabete, obesità.
- Co-morbilità: dislipidemia, ipertensione, malattie cardiovascolari, complicanze del diabete.
- Stile di vita: attività fisica, fumo, consumo di alcool
- Parametri laboratoristici: glicemia a digiuno e postprandiale, insulina, proinsulina, HbA1c, trigliceridi, colesterolo totale, HDL-C, LDL, NEFA, IL-6, hsPCR.
- Terapia: ipoglicemizzanti orali, anti-ipertensivi, statine.

Tabella 1- Caratteristiche cliniche al *baseline*

n	508
Età (anni)	63 ± 8
Sesso maschile n (%)	298 (58.7)
Durata diabete (anni)	8.8 ±6.9
BMI (Kg/m²)	29.2 ±4.9
Circonferenza vita (cm)	102.0 ±11.0
PA sistolica (mmHg)	133 ± 21
PA diastolica (mmHg)	78 ± 8
Glicemia a digiuno (mg/dl)	173 ± 67
HbA_{1c} (%)	7.2 ±1.1
Colesterolo totale (mg/dl)	177 ± 41
Col-HDL (mg/dl)	49.6 ±12.9
Col-LDL (mg/dl) *	103 ± 33
Trigliceridi (mg/dl)	132 ± 79
PCR (mg/l)	2.9 ± 3.8
Antiipertensivi n (%)	351 (68.6%)
Ipolipemizzanti n (%)	310 (60.5%)
Aspirina n (%)	229 (44.7%)
Fumatori n (%)	89 (17.6%)

Figura 1 Terapia del diabete

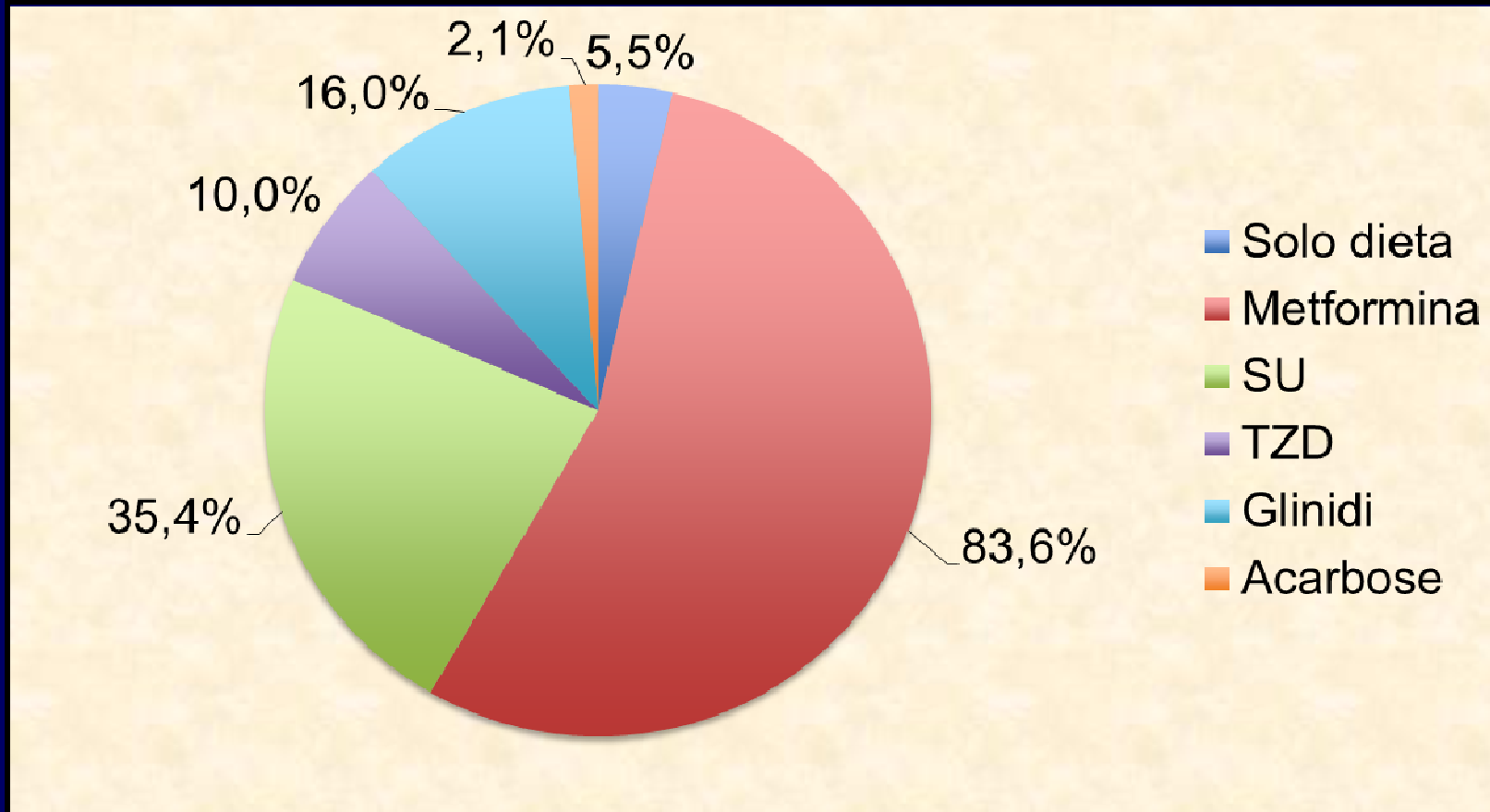


Tabella 2- Caratteristiche cliniche dei soggetti con DM2 in base alla funzione betacellulare, valutata con il rapporto proinsulina/insulina (PI/I).

	I quartile PI/I ≤ 0.485	II quartile PI/I 0.486-0.80	III quartile PI/I 0.81-1.355	IV quartile PI/I >1.355	P
Maschi (%)	37.9	60.8	67.2	68.5	<0.001
Età (anni)	62.9 ± 8.1	62.4 ± 7.6	62.4 ± 8.7	63.7 ± 8.2	-
Durata (anni)	8.0 ± 6.5	9.4 ± 8.3	8.1 ± 5.7	9.7 ± 6.7	0.06
BMI (kg/m²)	30.5 ± 5.2	29.5 ± 5.4	28.3 ± 4.2	28.3 ± 4.5	<0.001
CV (cm)	102.7 ± 10.0	101.6 ± 13.3	102.1 ± 10.6	99.4 ± 10.0	0.06
FBG (mg/dl)	149 ± 54	156 ± 53	173 ± 59	181.0 ± 66.0	<0.001
PPG (mg/dl)	149 ± 37	152 ± 53	148 ± 31	148 ± 36	-
HbA_{1c} (%)	7.1 ± 1.1	7.2 ± 1.2	7.3 ± 1.2	7.4 ± 0.9	0.004
Ins (mU/L)	12.7 ± 9.1	11.0 ± 6.5	9.3 ± 5.8	7.4 ± 5.0	<0.001
ProIns (pmol/L)	3.8 ± 2.5	7.0 ± 4.3	9.8 ± 6.4	16.7 ± 19.0	<0.001
HOMA-B	73.4 ± 63.8	51.6 ± 33.2	37.7 ± 30.4	29.9 ± 33.4	<0.001
HOMA-R	4.8 ± 4.4	4.4 ± 4.1	4.0 ± 3.1	3.4 ± 2.7	<0.001

Tabella 2- Fattori di rischio cardiovascolari nei soggetti con DM2 in base alla funzione betacellulare, valutata con il rapporto proinsulina/insulina (PI/I).

	I quartile PI/I ≤ 0.485	II quartile PI/I 0.486-0.80	III quartile PI/I 0.81-1.355	IV quartile PI/I >1.355	P
PAS (mmHg)	133 ± 15	132 ± 16	133 ± 16	133 ± 16	-
PAD (mmHg)	78.4 ± 8.2	78.4 ± 8.0	78.5 ± 8.0	78.8 ± 9.2	-
C-T(mg/dl)	184 ± 42	177 ± 45	173 ± 39	172 ± 36	0.02
Col-HDL (mg/dl)	52.8 ± 13.6	48.6 ± 13.4	47.1 ± 11.0	49.1 ± 12.3	0.007
Col-LDL (mg/dl)	109 ± 32	103 ± 37	99 ± 31	98 ± 29	0.01
TG (mg/dl)	126 ± 78	135 ± 76	134 ± 76	137 ± 88	0.01
PCR (mg/L)	3.4 ± 3.7	2.7 ± 4.1	3.0 ± 5.2	2.3 ± 3.3	0.001
IL-6 (ng/L)	1.3 ± 1.0	2.2 ± 6.4	1.3 ± 0.8	1.1 ± 0.9	-
NEFA (mmol/L)	0.58 ± 0.26	0.58 ± 0.24	0.58 ± 0.25	0.55 ± 0.25	-

Tabella 4 - Correlazioni univariate significative (test di Pearson) tra il rapporto PII e le variabili in studio

	<i>r</i>	P
BMI (kg/m ²)	-0.18	<0.0001
Circonferenza vita (cm)	-0.11	0.02
HbA _{1c} (%)	0.16	<0.0001
hsPCR	-0.17	<0.0001
HOMA-B	-0.16	0.01

Tabella 5- Fattori associati in modo indipendente al deficit beta cellulare, valutato come rapporto PI/I nel quartile più elevato

	OR	Inferiore	Superiore
Uso di farmaci secretagoghi	4,20	2,55	6,91
Sesso femminile	0.56	0,35	0,90

Conclusioni

- In questa ampia coorte di soggetti con diabete di tipo 2 la disfunzione betacellulare, valutata in base al rapporto PI/I , è nettamente più frequente (>4 volte) in coloro che fanno uso di farmaci secretagoghi
- Anche il sesso maschile è associato ad un aumento del rischio (circa 0.5 volte)
- I dati prospettici dello studio consentiranno di chiarire meglio i fattori predittivi del declino della funzione betacellulare in questa popolazione