# Insulina glargine versus insulina lispro: studio APOLLO

**Data** 01 dicembre 2008
**Categoria** metabolismo

Nello studio Apollo l'insulina glargina si è dimostrata efficace come l'insulina lispro ma con minor rischio di episodi ipoglicemici.

Per il trattamento del diabete di tipo 2 sono oggi disponibili diversi farmaci. Un panel di esperti ha recentemente provveduto a disegnare un algoritmo per indirizzare la scelta tra le varie opzioni terapeutiche, in base al meccanismo d'azione e al costo (Nathan DM et al. Diabetes Care 2006; 29: 1963-72).
Si è molto discusso sull'importanza della glicemia a digiuno e sulla glicemia postprandiale come target di terapia, stabilendo la loro associazione con parametri surrogati di controllo, come l'emoglobina glicosilata (HbA1c) ed il danno d'organo.
Dato il carattere evolutivo del diabete di tipo 2, spesso gli ipoglicemizzanti orali non riescono a mantenere nel tempo un adeguato controllo della glicemia ed è quindi necessario introdurre nello schema terapeutico anche l'insulina. Esistono tuttavia diversi ostacoli nell'avviare e in seguito ottimizzare la terapia con insulina, come il rischio di ipoglicemia, il numero di somministrazioni quotidiane o le restrizioni relative alle proprie abitudini. Gli analoghi dell'insulina di ultima generazione, come la lispro e la glargine, offrono alcuni vantaggi rispetto alle preparazioni tradizionali (NPH) come una ridotta incidenza di episodi di ipoglicemia sia notturna che post-prandiale, a fronte di un controllo glicemico paragonabile.
Lo studio APOLLO, un trial randomizzato in aperto, ha valutato la non inferiorità dell'aggiunta di insulina glargine, somministrata al basale una volta al giorno al fine di meglio controllare la glicemia a digiuno, rispetto all'insulina lispro, somministrata al momento dei pasti 3 volte al giorno per meglio controllare l'iperglicemia postprandiale, in pazienti adulti con un profilo glicemico non adeguatamente controllato dagli antidiabetici orali. Lo studio, della durata di 44 settimane, ha coinvolto 418 pazienti randomizzati a ricevere insulina glargine una volta al giorno, sempre alla stessa ora o insulina lispro 3 volte al giorno.
L'obiettivo primario era confrontare le variazioni di HbA1c dal basale all'end point (44a settimana) tra i 2 regimi terapeutici.

Sono stati reclutati pazienti, di entrambi i sessi, di 18-75 anni, con diagnosi di diabete di tipo 2 da almeno un anno, con livelli di HbA1c compresi tra 7,5% e 10,5%, in trattamento con antidiabetici orali (esclusi gli inibitori dell'alfa-glicosidasi) da almeno 6 mesi e con posologia stabilizzata da almeno 3 mesi, glicemia a digiuno =6,7 mmol/L ed BMI =35 kg/m2. Sono stati invece esclusi i pazienti trattati con insulina nelle 4 settimane antecedenti l'inizio dello studio, positività per gli anticorpi anti-GAD (Glutamic Acid decarboxylase auto antibodies), retinopatia diabetica con trattamento chirurgico nei 3 mesi precedenti, patologie clinicamente rilevanti (cardiovascolari, gastrointestinali, epatiche, neurologiche, endocrine od ematologiche), storia di abuso di alcol o farmaci, alterata funzionalità epatica e/o renale e stato di gravidanza.

La diminuzione media dell'HbA1c è stata di 1,7% con insulina glargine (da 8,7% a 7,0% ) e di 1,9% con insulina lispro (da 8,7% a 6,8% ), valori che rientravano nel limite predefinito di 0,4% per la non-inferiorità.
106 (57%) pazienti nel gruppo trattato con glargine e 131 (69%) nel gruppo lispro hanno raggiunto un'HbA1c =7%. Nel gruppo glargine, sono stati registrati risultati migliori rispetto al gruppo lispro nella riduzione media della glicemia a digiuno (–4,3 mmol/L vs – 1,8 mmol/L; p<0.0001) e nella glicemia notturna (–3,3 mmol/L vs –2,6 mmol/L; p=0,0041), mentre la lispro riusciva a controllare meglio la glicemia postprandiale nell'arco della giornata (p<0,0001).
L'incidenza di eventi ipoglicemici è stata inferiore con l'insulina glargine rispetto alla lispro (5,2 vs 24,0 eventi per paziente per anno; p<0,0001).
L'aumento ponderale medio è stato rispettivamente di 3,01 e 3,54 kg. Inoltre, la compilazione di un questionario di gradimento, ha evidenziato una maggiore soddisfazione dei pazienti trattati con glargine rispetto a quelli trattati con lispro (differenza media 3,13; IC 95% 2,04-4,22).

Un regime terapeutico che implichi l'aggiunta di insulina basale o prandiale risulta quindi essere ugualmente efficace nel ridurre l'HbA1c.
A parità di efficacia, l'insulina glargine risulta più gradita ai pazienti perché comporta un rischio minore di ipoglicemia, minor numero di somministrazioni e autovalutazioni della glicemia.

Uno studio simile all'APOLLO (pur differendo per disegno e target terapeutici) è il Treating to Target in Type 2 Diabetes (4-T) trial, la cui conclusione è prevista per il luglio 2009, che comprende un ulteriore gruppo di pazienti a cui viene somministrata insulina premiscelata 2 volte al giorno. In entrambi gli studi è stato riscontrato un rischio minore di ipoglicemia con la somministrazione basale di insulina rispetto a quella prandiale.
Non esistono però confronti testa a testa tra i regimi basali usati nell'APOLLO (insulina glargina) e nel 4-T (insulina detemir). Nell'APOLLO sono stati riscontrati una maggiore riduzione di HbA1c ed un minor numero di episodi

ipoglicemici rispetto al 4-T. Tuttavia, nessuno dei 2 trial riporta l'aderenza alla terapia.
Infine, è ancora oggetto di dibattito l'attuazione di una strategia di controllo glicemico intensivo, anche alla luce dell'interruzione di uno dei bracci dell'ACCORD trial (National Heart Lung and Blood Institute. ACCORD Blood Sugar Treatment Strategy Announcement. Feb 6, 2008. http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/other/accord), a causa della possibile pericolosità di una drastica riduzione della glicemia finalizzata al raggiungimento di valori normali e ad una HbA1C <6%. Nell'APOLLO, circa 1/3 dei pazienti ha raggiunto concentrazioni simili con un tasso di eventi cardiovascolari di 11,3 per 1000 pazienti anno (senza registrare però alcun decesso), per un totale di 350 pazienti-anno valutati. I 2 protocolli differiscono però per diversi aspetti e questo comporta la necessità di ulteriori studi per definire il rapporto rischio/beneficio ottimale di un intenso controllo glicemico nei pazienti diabetici ad elevato rischio cardiovascolare, auspicando una particolare attenzione alla kaliemia e all'automatismo cardiaco.
Qualsiasi approccio terapeutico, inoltre, dovrebbe contemplare non solo il controllo glicemico e gli outcome del diabete, ma la salute generale del paziente ed il profilo di rischio per le complicanze.
La mancanza di trial indipendenti che mettano a confronto le diverse strategie terapeutiche e misurino gli outcome importanti per il paziente ostacola gli sforzi di medici e pazienti per migliorare efficacia e sicurezza dei trattamenti per il diabete di tipo 2.

Conflitto di interesse: lo studio è sponsorizzato dalla Sanofi-Aventis, ditta produttrice di insulina glargine.

**A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania**

**Riferimentibibliografici**

Bretzel RG et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 1073-84.
Kudva JC, Montori VM. Patient-centred treatments for type 2 diabetes. Lancet 2008; 371: 1047-8.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/index.php/[/url]