Subito insulina nel diabete di recente diagnosi

Data 11 febbraio 2009
Categoria metabolismo

Un trattamento precoce ed intensivo con insulina in pazienti con recente diagnosi di diabete di tipo 2 ha delle ripercussioni positive sul ripristino e il mantenimento della funzionalità delle cellule beta e sulla remissione glicemica protratta rispetto alla terapia con ipoglicemizzanti orali.

Una precoce terapia insulinica intensiva in pazienti con recente diagnosi di diabete mellito di tipo 2 potrebbe migliorare la funzionalità delle cellule beta e determinare una estesa remissione della glicemia.
Per confrontare gli effetti di una terapia insulinica intensiva e transitoria (infusione continua di insulina per via sottocutanea o iniezioni giornaliere multiple di insulina) con quelli degli ipoglicemizzanti orali sulla funzionalità delle cellule ß e sulla percentuale di remissione del diabete, è stato condotto un trial multicentrico, randomizzato su coinvolto 382 pazienti (25-70 anni), distribuiti in 9 centri cinesi tra il settembre 2004 e l'ottobre 2006.
L'end point primario dello studio era il tempo di remissione della glicemia e il tasso di remissione ad un anno dopo una terapia intensiva di breve durata. L'end point secondario consisteva nella valutazione dell'effetto di interventi differenti (CSII, MDI od ipoglicemizzanti orali) sulla funzionalità delle cellule ß.
I pazienti, con glicemia a digiuno compresa tra 7,0 e 16,7 mmol/L, sono stati randomizzati a ricevere insulina (CSII o MDI) o ipoglicemizzanti orali per una rapida correzione iniziale dell'iperglicemia.
I pazienti nel gruppo CSII hanno ricevuto insulina umana (Novo Nordisk, Bagsværd, Denmark) con un sistema a pompa; i pazienti nel gruppo MDI sono stati trattati con Novolin-R pre-prandiale e insulina NPH (Novolin-N, Novo Nordisk) prima di andare a dormire. Le dosi iniziali di insulina sono state 0,4-0,5 UI/kg e le dosi giornaliere totali sono state suddivise in 50% al basale e 50% in bolo nel gruppo CSII e 30%–20%–20%–30% nel gruppo MDI.

Nel gruppo trattato con ipoglicemizzanti orali, i pazienti con BMI compreso tra 20 kg/m² e 25 kg/m² sono stati inizialmente trattati con gliclazide 80 mg/2 volte/die, incrementabile fino ad un massimo di 160 mg/2 volte/die per ottenere il controllo glicemico (glicemia a digiuno <6,1 mmol/l e glicemia dopo 2 ore dal pasto <8,0 mmol/l).
I pazienti con BMI compreso tra 25 kg/m² e 35 kg/m² sono stati inizialmente trattati con metformina 0,5 g/2 volte/die, incrementabile fino ad un massimo di 2,0 g/die.
Ai pazienti, che non controllavano la glicemia con un solo farmaco o che avevano una glicemia a digiuno =11,1 mmol/l al momento della randomizzazione, è stata somministrata un'associazione di gliclazide e metformina. I trattamenti sono stati mantenuti per 2 settimane dopo il raggiungimento del controllo glicemico dopodichè sono stati interrotti.
Sui campioni ematici è stato effettuato il dosaggio di: glicemia a digiuno, proinsulina, acidi grassi liberi e profilo lipidico, sia prima che dopo 2 giorni dall'interruzione del trattamento. È stato anche effettuato un test di tolleranza al glucosio, con valutazione della risposta insulinica.
Una volta interrotto il trattamento, i pazienti sono stati addestrati a continuare la dieta e l'esercizio fisico e sono stati monitorati con un controllo glicemico mensile nei primi 3 mesi e successivamente ogni 3 mesi. La "ricaduta" è stata definita come glicemia a digiuno >7,0 mmol/L o glicemia a 2 ore dal pasto >10,0 mmol/L, con conferma a distanza di una settimana. I pazienti che hanno mantenuto un controllo glicemico ottimale per almeno 12 mesi senza l'ausilio di farmaci sono stati definiti come "gruppo in remissione", mentre gli altri sono stati definiti come "gruppo non in remissione".

Le caratteristiche cliniche, la glicemia ed il profilo lipidico al basale erano simili tra i 3 gruppi. Il 92,1% (352 su 382) dei pazienti ha conseguito l'obiettivo glicemico in 7,9 giorni del periodo di trattamento.
Gli indici di funzionalità delle cellule ß (HOMA B, funzionalità al basale) e l'HOMA IR (resistenza all'insulina) erano simili tra i gruppi prima del trattamento. La risposta insulinica acuta era assente in tutti i pazienti prima dell'avvio del trattamento.

Dopo 2-5 settimane di trattamento intensivo, la risposta insulinica acuta era parzialmente ripristinata e l'HOMA B era significativamente aumentato in tutti i pazienti (p<0•0001). Il rapporto PI/IRI (proinsulina plasmatica/insulina immunoreattiva, indicativo della qualità secretoria delle cellule ß) era decisamente ridotto (p<0,0001) così come l'HOMA IR (p<0,0001).
Dopo il trattamento, non sono state rilevate differenze significative nel miglioramento di risposta insulinica acuta, HOMA B e HOMA IR ma la riduzione di PI/IRI era più evidente nei gruppi trattati con insulina (mediana 8,7% nel gruppo CSII e 10,8% in quello MDI) rispetto al gruppo trattato con ipoglicemizzanti orali (rispettivamente 4,1% vs CSII, p=0,038; vs MDI,p=0,011).
Il controllo glicemico è stato raggiunto da un maggior numero di pazienti trattati con insulina (97,1% nel gruppo che riceveva CSII e 95,2% in quelli randomizzati a MDI) e in meno tempo (4,0 giorni per CSII e 5,6 giorni per MDI) rispetto a quelli in terapia con ipoglicemizzanti orali (83,5% e 9,3 giorni).
Il tasso di remissione a un anno era significativamente più alto nei trattati con insulina (51,1% con CSII vs 44,9% con MDI) rispetto agli ipoglicemizzanti orali (26,7%; p=0,0012). La funzionalità delle cellule ß, testata con HOMA B e risposta insulinica acuta, è migliorata significativamente dopo il trattamento intensivo.
Dopo un anno, nei pazienti che erano andati incontro a remissione, l'aumento della risposta acuta dell'insulina si è mantenuta nei trattati con insulina mentre si è significativamente ridotta nei soggetti randomizzati a ipoglicemizzanti orali.

Il gruppo in remissione aveva un BMI iniziale più alto, valori più bassi di glicemia a digiuno e HbA1c ed ha raggiunto il controllo glicemico più velocemente rispetto al gruppo non in remissione.

Non sono stati osservati gravi episodi di ipoglicemia durante il trattamento intensivo, mentre episodi meno gravi sono stati osservati più frequentemente (se non in misura statisticamente significativa) nei soggetti trattati con insulina rispetto all'altro gruppo (31%, 28% e 19%, rispettivamente).

Secondo questo studio, un trattamento precoce ed intensivo con insulina in pazienti con recente diagnosi di diabete di tipo 2 ha delle ripercussioni positive sul ripristino e il mantenimento della funzionalità delle cellule ß e sulla remissione glicemica protratta rispetto alla terapia con ipoglicemizzanti orali.

Commento

La trasferibilità dei risultati di questo studio è però limitata da diversi fattori: il range della glicemia a digiuno (7,0-16,7 mmol/L), l'età (25-70 anni) ed il BMI (25,0 kg/m²) dei pazienti reclutati sono molto ampi, con una grande eterogeneità del campione. Inoltre, come viene fatto notare da Retnakaran e Drucker (Lancet 2008; 371: 1725-6), la descrizione della funzionalità delle cellule ß e del controllo glicemico nel corso dell'anno di follow-up è scarna e manca una caratterizzazione clinica dei gruppi (in remissione e non) ad un anno, oltre al fatto che lo studio ha valutato una singola etnia.
Sia pure con queste limitazioni, i risultati dello studio appaiono interessanti sia per l'ipotesi di un effetto benefico del "riposo delle cellule beta" -in opposizione alla iperstimolazione con sulfaniluree - sia per le possibili implicazioni sulle azioni biologiche (ad es. antinfiammatorie) dell'insulina.

Dottoressa Maria Antonietta Catania

Riferimentobibliografico

Weng J et al. Effect of intensive insulin therapy on ß-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. Lancet 2008; 371: 1753-60.

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