Aggiunta di insulina lispro o di insulina glargine alla terapia orale nel diabete

Data 16 luglio 2009
Categoria metabolismo

i medici dovrebbero considerare la possibilità di prescrivere insulina basale prima del riposo notturno in pazienti adulti affetti da diabete di tipo 2 scarsamente controllato, qualora la terapia combinata con metformina e sulfanilurea dovesse fallire.

Una strategia comune, per migliorare il controllo glicemico quando il diabete di tipo 2 è scarsamente controllato con farmaci ipoglicemizzanti orali è rappresentata da una singola iniezione di insulina a lunga durata d'azione, come l'insulina protamina neutra di Hagedorn (NPH), prima di andare a dormire (Goldberg RB et al. N Engl J Med 2008; 358: 293-7). L'insulina glargine, un analogo dell'insulina basale, presenta una durata d'azione maggiore (circa 24 ore), è priva dell'effetto picco rispetto all'insulina NPH ed è in grado di esercitare un controllo glicemico simile, ma con un minore rischio di ipoglicemia, almeno durante i primi mesi di trattamento. L'insulina lispro protamina neutra (NPL) è un altro tipo di insulina a durata d'azione intermedia con una farmacocinetica simile a quella dell'insulina NPH.

L'obiettivo di questo studio, condotto da ricercatori italiani, è stato confrontare l'efficacia clinica e la sicurezza della somministrazione di insulina NPL e di insulina glargine, somministrate prima di andare a dormire, in aggiunta a una terapia orale con metformina o sulfaniluree in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 e con un controllo sub-ottimale della glicemia nonostante il trattamento farmacologico a dosi stabili.

Lo studio, un RCT in aperto, a gruppi paralleli della durata di 14 mesi (Gennaio 2007-Marzo 2008), è stato condotto presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria della Seconda Università di Napoli ed è stato strutturato in una prima fase di screening della durata di 4 settimane e in una successiva di randomizzazione della durata di 36 settimane. Dopo le 4 settimane di run-in, 116 pazienti sono stati randomizzati a uno dei due gruppi di trattamento con insulina, NPL o glargine.
Sono stati inclusi uomini e donne di età compresa tra i 30 e i 70 anni con diagnosi di diabete mellito da più di 2 anni, trattati con una dose stabile di metformina o sulfanilurea per almeno 90 giorni. Altri criteri di inclusione sono stati BMI <40 kg/m2, livelli di HbA1c (emoglobina glicosilata) compresi tra 7.5% e 10% e livelli di glicemia a digiuno (FPG) >=6.7 mmol/L (>=120 mg/dL).
I criteri di esclusione sono stati: gravidanza o allattamento, precedente uso di insulina, di altri farmaci ipoglicemizzanti o di terapia antidiabetica orale triplice nei precedenti 6 mesi, uso di un qualunque farmaco in sperimentazione durante i precedenti 3 mesi, retinopatia con possibile compromissione della vista, uso di farmaci che influenzano il controllo glicemico (glucocorticoidi per uso sistemico, antiobesità), ipoglicemia non nota o ipoglicemia maggiore ricorrente, variazioni nella somministrazione concomitante di farmaci con influenza sulla regolazione del glucosio, ipertensione non controllata e qualunque patologia clinicamente rilevante tale da condizionare l'aderenza alla terapia insulinica. Inoltre, per minimizzare la probabilità di includere nello studio pazienti con diabete di tipo 1 ad insorgenza tardiva, sono stati esclusi pazienti risultati positivi agli anticorpi anti-decarbossilasi dell'acido glutammico, con livelli plasmatici di peptide-C a digiuno <0.76 ng/L. Sono stati anche esclusi pazienti con valori dei test di laboratorio anomali (inclusi gli enzimi epatici), con storia di uso di sostanze illecite e scarsa aderenza all'ottava misurazione quotidiana del glucosio durante la fase di screening. Durante tale fase sono stati raccolti campioni di sangue per la misurazione dei livelli di HbA1c e sono stati analizzati gli esami ematici e clinici; i pazienti che ne facevano uso, erano tenuti a sospendere la dose serale di sulfanilurea e a sostituirla con metformina 850 mg.
Successivamente i pazienti sono stati randomizzati nei due gruppi di trattamento con insulina NPL o con insulina glargine, per via sc prima di andare a dormire, in aggiunta alla terapia con ipoglicemizzanti orali assunta in precedenza, eccetto che per la sulfanilurea assunta prima di cena sostituita con la metformina.
La dose iniziale di insulina somministrata è stata di 10 UI per tutti i pazienti, in modo tale da raggiungere livelli di FPG <5.6 mmol/L (<100 mg/dL) in entrambi i gruppi. La dose di insulina è stata incrementata settimanalmente di 2 UI in corrispondenza di valori di FPG >5.6 mmol/L e di 4 UI con FPG >10 mmol/L (>180 mg/dL) per 3 mattine consecutive.

L'end point primario di efficacia è stato la variazione dei livelli di HbA1c dal basale e fino alla fine del follow-up. Le misure di esito secondarie hanno incluso la percentuale dei soggetti con livelli di HbA1c =7%, l'incidenza di episodi di ipoglicemia self-reported, la dose di insulina utilizzata, i livelli glicemici auto monitorati e il peso corporeo.
Inoltre, in 40 pazienti (20 per ciascun gruppo) sono stati monitorati i livelli di glucosio interstiziale sottocutaneo per 3 giorni consecutivi, mediante l'utilizzo di un sistema di monitoraggio continuo del glucosio di seconda generazione. Quest'esame è stato effettuato prima di iniziare la terapia con insulina e alla fine del follow-up (36esima settimana).

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti randomizzati sono risultate simili tra il gruppo trattato con insulina NPL e quello con glargine: età media 53.8 anni vs 54.9 anni, peso medio 84.8 kg vs 84.1 kg, livelli medi di HbA1c pari a 8.8 % vs 8.7%. Inoltre, in entrambi i gruppi di trattamento le più comuni patologie concomitanti strettamente correlate alla presenza di diabete erano neuropatia (26% dei pazienti trattati con NPL vs 26% dei pazienti trattati con glargine), seguita da retinopatia (14% vs 14%), macroangiopatia (17% vs 17%) e nefropatia (7% vs 5%).

Il miglioramento dei livelli di HbA1c è risultato simile in entrambi i gruppi di trattamento (1.83% con insulina NPL vs 1.89% con la glargine). La differenza tra i due gruppi è stata solo di 0.06 punti percentuali (95% CI da-0.1 a 0.15%).

Livelli di HbA1c <7% sono stati riscontrati nel 62% dei pazienti in trattamento con insulina NPL vs il 64% del braccio insulina glargine (da-1.1 a 5.0%).
La diminuzione media dei livelli di FPG non è risultata differente tra i due gruppi di trattamento. Livelli di FPG <5.6 mmol/L sono stati osservati nel 40% dei pazienti che ricevevano NPL vs il 41% del gruppo glargine (da -0.9 a 3.0%).
In entrambi i gruppi è stato registrato un incremento della dose di insulina che, alla fine del follow-up, è risultata lievemente minore con insulina NPL rispetto alla glargine (52 IU/d verso 57 IU/d, rispettivamente; p=0.07).
Anche il peso è risultato in aumento, dal basale fino alla fine del follow-up, in maniera analoga in entrambi i gruppi di trattamento: 2.4 kg con insulina NPL vs 2.8 kg con glargine (da -0.1 a 0.8).
L'ipoglicemia è risultata simile tra i due gruppi, 74% con NPL vs 67% con glargine (p=0,22). Il monitoraggio continuo dei livelli di glucosio nei pazienti caratterizzati da questi valori non ha presentato differenze statisticamente significative.

L'incidenza di eventi avversi è stata simile tra i due bracci (almeno 1 evento avverso nel 46% del gruppo NPL vs 50% con glargine), soprattutto infezioni e disturbi gastrointestinali. Non si sono verificati abbandoni dovuti ad eventi avversi gravi.

Questo studio presenta alcuni limiti quali mancanza di cecità, capacità limitata nel ricercare le differenze negli episodi di ipoglicemia, mancata disponibilità del monitoraggio continuo dei livelli di glucosio per tutti i pazienti.

I risultati dello studio suggeriscono che i medici dovrebbero considerare la possibilità di prescrivere insulina basale prima del riposo notturno in pazienti adulti affetti da diabete di tipo 2 scarsamente controllato, qualora la terapia combinata con metformina e sulfanilurea dovesse fallire.
Poiché la facilità di somministrazione e il potenziale rischio di ipoglicemia risultano simili tra la NPL e la glargine, la scelta del tipo di insulina basale da aggiungere alla terapia orale dipenderà sia dall'esperienza del medico che dalla disponibilità e dal costo del farmaco.

Conflitto di interesse

Nessuno dichiarato.

Maria Silvia Gagliostro

Riferimento bibliografico

Esposito K et al. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycaemic control. Ann Intern Med 2008; 149: 531-39.

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