Una metanalisi sull'efficacia e sulla sicurezza degli analoghi dell'insulina

Data 16 dicembre 2009
Categoria metabolismo

I risultati della metanalisi indicano che, rispetto alle insuline convenzionali, gli analoghi dell'insulina offrono pochi vantaggi in termini di controllo della glicemia o di riduzione dell'ipoglicemia.

Il diabete mellito è associato a complicanze a lungo termine, come la morte per cause cardiovascolari, la retinopatia e la nefropatia. Per ridurre tale rischio, è indispensabile uno stretto controllo della glicemia, mantenendo i valori di emoglobina A1c (HbA1c) <7%. L'uso di insulina è indicato nei pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 in cui non si ottiene un adeguato controllo glicemico tramite l'esercizio fisico, la dieta o la terapia con ipoglicemizzanti orali.
Le insuline tradizionali comprendono l'insulina umana regolare e l'insulina protamina neutra di Hagedorn ad azione intermedia. Poichè queste insuline non sono in grado di mimare la secrezione endogena basale e post-prandiale, sono stati sviluppati analoghi dell'insulina (lispro, aspart e glulisina ad azione rapida; glargina e detemir a lunga durata d'azione).

Al contrario delle revisioni sistematiche effettuate in precedenza, in cui non sono stati presi in considerazione gli analoghi dell'insulina a lunga durata d'azione nel trattamento del diabete di tipo 1 e in quello gestazionale, questa metanalisi ha valutato gli outcome associati all'utilizzo di analoghi dell'insulina rapida e a lunga durata d'azione nel trattamento del diabete di tipo 1 e 2 (adulti e bambini) e in quello gestazionale.
Sono stati inclusi gli studi randomizzati e controllati pubblicati fino ad aprile 2007, su ulteriori outcome di interesse e confronti tra classi di analoghi dell'insulina, utilizzando i seguenti database: MEDLINE (1966-Aprile 2007), MEDLINE In-Process and Other Non-Indexed Citations, MEDLINE Daily Update, EMBASE (1980-Aprile 2007), BIOSIS Previews (1989-Aprile 2007) e la Cochrane Library (numero 3, 2007). Inoltre sono stati esaminati i siti web delle Agenzie, così come le Società di endocrinologia e diabete. Infine, sono state prese in considerazione anche le evidenze fornite dalle ditteproduttrici.

Gli outcome valutati erano rappresentati dalla concentrazione di HbA1c, ipoglicemia, qualità della vita, soddisfazione del paziente, complicanze del diabete (inclusa la mortalità) e gli effetti avversi. Sono stati analizzati i dati sull'ipoglicemia utilizzando il rischio relativo di sviluppare =1 episodio di ipoglicemia durante il periodo in studio; per la frequenza degli episodi è stato utilizzato il tasso di incidenza (cioè il numero di episodi per paziente per unità di tempo).

Nell'analisi sono stati inclusi 68 RCT su analoghi dell'insulina rapida e 49 su analoghi a lunga durata d'azione. Non sono stati identificati studi in bambini con diabete di tipo 2 nè su analoghi a lunga durata d'azione in donne diabetiche in stato digravidanza.
Molti studi erano a carattere multinazionale e sponsorizzati dall'industria. Il numero di pazienti in ogni studio variava da 7 a 1008. Nella maggior parte dei 48 studi cross-over mancava o non era menzionato un periodo di washout. Tutti gli studi erano in aperto. La durata dei trial variava da 4 settimane a 30 mesi. All'interno di ogni popolazione e confronto, tra gli studi non sono state riscontrate differenze importanti in termini di caratteristiche dei pazienti (es. sesso, grado di obesità e severità o durata del diabete).
La qualità metodologica dei trial, stimata tramite la scala Jadad, è stata considerata bassa (score 2 o 3).

Negli adulti con diabete di tipo 1, rispetto all'insulina umana regolare, l'uso di insulina lispro ha determinato una riduzione marginale delle concentrazioni di HbA1c (differenza media pesata–0,09%; 95% CI da –0,16% a –0,02%), una riduzione del rischio di ipoglicemia severa (RR 0,80; 95% CI 0,67-0,96) ed una minore incidenza di ipoglicemia notturna (0,51; 0,42-0,62). Per quanto riguarda l'ipoglicemia totale, l'incidenza era simile tra i due gruppi.
In seguito all'uso di insulina aspart è stata osservata una concentrazione media di HbA1c lievemente inferiore (differenza media pesata –0,13%, da –0,20% a –0,07%). Non sono state osservate differenze statisticamente significative per quanto riguarda il rischio di ipoglicemia severa e l'incidenza di ipoglicemia totale. Nell'unico studio che ha riportato dati sull'ipoglicemia notturna (Bode B et al. Diabetes Care 2002; 25: 439-44), l'incidenza era statisticamente inferiore nei pazienti trattati con insulina aspart (0,55; 0,43-0,70).
Tra insulina lispro ed aspart non sono state osservate differenze statisticamente significative relativamente all'HbA1c e all'incidenza di ipoglicemia notturna, mentre l'incidenza di ipoglicemia totale risultava maggiore per l'insulina lispro (1,49; 1,37-1,63). Rispetto all'insulina protamina neutra di Hagedorn, l'insulina glargina determinava un piccolo miglioramento statisticamente significativo dell'HbA1c (differenza media pesata –0,11%, da –0,21% a –0,02%). Tra insulina detemir e insulina protamina neutra di Hagedorn non sono state osservate differenze statisticamente significative nell'HbA1c; tuttavia, con insulina detemir è stata osservata una lieve riduzione del rischio di ipoglicemia severa (0,74; 0,58-0,96) e notturna (0,92; 0,85-0,98), ma non totale.

Negli studi condotti su adolescenti e bambini con diabete di tipo 1, non sono state osservate differenze statisticamente significative tra insulina lispro o aspart e insulina umana regolare nè tra insulina glargina ed insuline convenzionali ad azione intermedia.
L'unico studio di confronto (Robertson KJ et al. Diabet Med 2007; 24: 27-34) tra insulina detemir e insulina protamina neutra di Hagedorn non ha evidenziato differenze per quanto riguarda l'HbA1c e l'ipoglicemia severa, mentre sull'ipoglicemia notturna e totale è stato evidenziato un piccolo beneficio, ma statisticamente significativo, da parte

dell'insulinadetemir.

Per quanto riguarda i pazienti con diabete di tipo 2, i trial di confronto tra insulina lispro o aspart e insulina umana regolare non hanno evidenziato differenze statisticamente significative in termini di HbA1c, ipoglicemia severa, notturna e totale. Negli studi che hanno confrontato insulina detemir e insulina protamina neutra di Hagedorn, i risultati erano simili tra i due gruppi, tranne che per l'ipoglicemia notturna che risultava inferiore con insulina detemir (0,66; 0,45-0,96), mentre nei casi in cui è stato associato un ipoglicemizzante orale la differenza nell'HbA1c era a favore dell'insulina protamina neutra di Hagedorn (differenza media pesata 0,13%; 0,03%-0,22%).
Anche negli studi di confronto tra insulina detemir e insulina glargina non sono state osservate differenze tra i due gruppi. Non erano disponibili dati sufficienti per stabilire se gli analoghi avessero un profilo migliore rispetto alle insuline convenzionali nella riduzione delle complicanze del diabete o in termini di mortalità.
In studi di confronto tra insulina lispro o aspart e insulina umana regolare, condotti su donne gravide con diabete di tipo 1 o diabete gestazionale, non sono state osservate differenze statisticamente significative in termini di HbA1c, ipoglicemia severa, notturna e totale.
L'incidenza di eventi avversi era simile tra insuline convenzionali e analoghi. A parte l'ipoglicemia, gli eventi avversi più frequenti erano rappresentati da infezioni del tratto respiratorio superiore, reazioni a livello del sito di iniezione e aumento di peso. Gli eventi avversi gravi erano rari.
Inoltre, i trial spesso non riportavano dati relativi alla soddisfazione del paziente o alla qualità della vita.

Come tutte le revisioni sistematiche, anche questa metanalisi presenta alcuni limiti. L'eterogeneità tra i vari studi, soprattutto per gli outcome relativi all'ipoglicemia, potrebbe essere dovuta alle differenze in termini di caratteristiche dei pazienti e di strategie di trattamento. Inoltre sono stati raccolti separatamente i dati relativi all'HbA1c e all'ipoglicemia. Quando il controllo glicemico è più aggressivo, può essere meno probabile riscontrare differenze nell'HbA1c, mentre è più probabile osservare benefici nell'ipoglicemia. Non tenendo conto di questa correlazione, si può sottostimare il beneficio che deriva dagli analoghi dell'insulina, anche se i risultati di una recente metaregressione suggeriscono che l'aggiustamento per i livelli di HbA1c non altera di molto la stima del rischio relativo di ipoglicemia.

In conclusione, i risultati della metanalisi indicano che, rispetto alle insuline convenzionali, gli analoghi dell'insulina offrono pochi vantaggi in termini di controllo della glicemia o di riduzione dell'ipoglicemia. Sono necessari ulteriori studi per valutare meglio l'impatto degli analoghi dell'insulina sulle complicanze a lungo termine del diabete, sulla mortalità, sulla qualità della vita e sulla soddisfazione del paziente.

Commento

L'editoriale di accompagnamento sottolinea l'importanza indiscutibile delle insuline nella terapia del diabete. In particolare, le formulazioni a lunga ed intermedia durata d'azione sono utili per ottenere livelli stabili di insulina, in quanto mimano il rilascio fisiologico in misura maggiore rispetto alle insuline convenzionali.
Nella metanalisi sopra riportata, i risultati confermano che non si possono trarre conclusioni relative agli effetti a lungo termine degli analoghi dell'insulina sul rischio di complicanze e la mortalità correlate al diabete, in quanto sono disponibili solo trial di breve durata.

Gli autori della metanalisi hanno riportato dati relativi alle insuline in commercio in Canada. Tuttavia, in una revisione Cochrane pubblicata nel 2006 (Siebenhofer A et al. Cochrane Database Syst Rev 2006; 2: CD003287), relativa ad analoghi dell'insulina rapida, è stata valutata l'insulina glulisina, che rispetto all'insulina regolare non si è dimostrata più efficace in termini di controllo glicemico o di riduzione del rischio di ipoglicemia in pazienti con diabete di tipo 1. Tale risultato è stato confermato da uno studio di confronto tra questi due tipi di insulina in pazienti con diabete di tipo 2 (Rayman G et al. Diabetes Res Clin Pract 2007; 76: 304-12).
In base ai dati disponibili, risulta che gli analoghi dell'insulina determinano solo minime riduzioni aggiuntive dei livelli di HbA1c. Partendo dal presupposto che la riduzione dell'HbA1c determina benefici clinici simili a quelli osservati nel Diabetes Control and Complications Trial (Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329: 977-86), circa 650 pazienti con diabete di tipo 1 dovrebbero essere trattati con analoghi dell'insulina rapida per 1 anno per prevenire lo sviluppo di retinopatia in 1 paziente.
Per quanto riguarda gli episodi severi di ipoglicemia, questi sono rari. Uno studio cross-sectional (Müller N et al. Diabetologie Stoffwechsel 2008; 3: 41-50) condotto in Germania su 35.723 pazienti (5.891 con diabete di tipo 1 e 29.693 con diabete di tipo 2), di cui il 59% trattati con analoghi dell'insulina, ha evidenziato che gli analoghi non erano associati a riduzione dell'incidenza di ipoglicemia severa.
Inoltre, poichè è stato consigliato ai pazienti di iniettare insulina regolare in media 30 minuti prima del pasto, mentre gli analoghi immediatamente prima del pasto, si può ipotizzare che la differenza di tempo di somministrazione rappresenti una delle principali ragioni alla base di una migliore soddisfazione del paziente associata alla terapia con gli analoghi. Tuttavia, per quanto riguarda la qualità della vita, non è stato dimostrato alcun miglioramento in seguito a somministrazione di analoghi.

Conflitto di interesse

Nessuno riportato per quanto riguarda gli autori della metanalisi. Gli autori dell'editoriale hanno dichiarato di aver effettuato studi per conto di Sanofi-Aventis, Eli Lilly e Novo Nordisk.

Dottoressa Alessandra Russo

Riferimentibibliografici

Singh SR et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ 2009; 180: 385-97.
Siebenhofer-Kroitzsch A et al. Insulin analogues: too much noise about small benefits. CMAJ 2009; 180: 369-70.

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