Variabilità glicemica con insulina glargina vs insulina intermedia

Data 12 dicembre 2009
Categoria metabolismo

L'uso di insulina glargina da parte di pazienti pediatrici con diabete di tipo 1 come componente di base di un regime ad IMG sembra essere associato ad una riduzione della variabilità glicemica.

Migliorare il controllo glicemico al fine di prevenire o posticipare le complicanze microvascolari è un obiettivo di primaria importanza nei bambini e negli adolescenti con diabete di tipo 1. È stato proposto che la variabilità della glicemia, quando combinata ai livelli del HbA1C, è un indicatore sia del controllo glicemico sia del rischio di complicanze a lungo termine.

L'insulina glargina è un'insulina con un picco d'azione ridotto o assente e con bassa variabilità di assorbimento. Il suo uso nell'ambito di un regime ad iniezioni multiple giornaliere (IMG) ha permesso di ottenere un buon controllo glicemico con meno ipoglicemia, rispetto all'insulina NPH, in pazienti adulti con diabete di tipo 1 o di tipo 2. Un solo studio randomizzato importante ha valutato l'efficacia di regimi a IMG a base di insulina glargina o di insuline ad azione intermedia in pazienti pediatrici.
In questo studio non è stata esaminata la variabilità dei livelli di glucosio ma l'obiettivo primario è stato confrontare questi due approcci di terapia insulinica intensiva in adolescenti con diabete di tipo 1. Secondariamente, è stata confrontata la variabilità dei livelli di glucosio associati all'uso di insulina glargina o insulina intermedia (NPH o Lente) come componenti di base di un regime a IMG.

Sono stati arruolati pazienti (n=175) di età 9-17 anni con diabete di tipo 1 (da almeno 1 anno), ad uno stadio di pubertà >=2 secondo Tanner, con un livello del HbA1C 7,0%-9,5% e che praticavano almeno 2 iniezioni di insulina al giorno oppure l'infusione sottocutanea continua di insulina. Sono stati esclusi i pazienti che nei 3 mesi precedenti hanno avuto chetoacidosi diabetica o che nei 12 mesi precedenti hanno avuto >=2 episodi di ipoglicemia grave (es. un evento che ha richiesto l'assistenza di un'altra persona e accompagnato o da un livello di glucosio <36 mg/dl oppure da un pronto recupero dopo assunzione di carboidrati, somministrazione di glucosio ev o di glucagone). I pazienti hanno accettato di effettuare l'auto-monitoraggio della glicemia almeno 4 volte al giorno. Un sottogruppo di pazienti (insulina glargina n=74; insulina NPH/Lente n=75) ha accettato di usare un sistema di monitoraggio continuo che misurava le concentrazioni interstiziali del glucosio (continuous glucose monitoring system; CGMS). Il glucosio interstiziale è stato misurato per 3 giorni consecutivi nel corso di tre periodi (settimana 0, settimana 12 e settimana 24). Il controllo glicemico è stato realizzato valutando sia il livello di HbA1C al momento dell'arruolamento e alle settimana 12 e 24 sia il tempo in cui il valore dal CGMS era <70, <50, =40, >=250 e >=350 mg/dl (<3,89, <2,78, <=2,22 e >=13,88 e >=19,45 mmol/l).
La variabilità dei livelli del glucosio nel gruppo CGMS è stata determinata valutando: 1) la deviazione standard (DS) dalla media dei valori rilevati, 2) l'ampiezza media dell'escursione glicemica (mean amplitude of glycemic excursion; MAGE) e 3) il valore M (*). Sono stati, inoltre, determinati i minuti trascorsi a livelli di glucosio <70, <50, <=40, >=250 e >=350 mg/dl (<3,89, <2,78, <=2,22 e >=13,88 e >=19,45 mmol/l).
I pazienti sono stati randomizzati a ricevere insulina glargina una volta al giorno prima di colazione oppure insulina ad azione intermedia (NPH o Lente) due volte al giorno; le dosi iniziali sono state il 40%-50% della dose giornaliera totale. Entrambi i gruppi hanno ricevuto insulina lispro prima di ogni pasto in base ai carboidrati assunti, con correzioni individualizzate delle dosi in base al grado di deviazione della glicemia dal valore desiderato.

I cambiamenti dei livelli della HbA1C rispetto al basale sono stati -0,25±0,14% e -0,05±0,13%, rispettivamente nel gruppo insulina glargina (n=76) e in quello insulina NPH/Lente (n=81); queste variazioni non sono risultate significative. Ciò nonostante, l'analisi delle misure effettuate ha rivelato che nei pazienti con livelli basali più elevati l'uso di insulina glargina ha prodotto una riduzione maggiore. Il numero di letture di livelli di glucosio <70 mg/dl per anno-paziente (<3,88 mmol/l) sono state 116,1 nel gruppo insulina glargina e 93,8 in quello insulina NPH/Lente (p=0,030); quelle <50 mg/dl (<2,78 mmol/l) 21 vs 20 (p=0,81), quelle <36 mg/dl (<2,00 mmol/l) 1,2 vs 1,7 (p=0,32), il numero gli episodi di ipoglicemia grave sono stati 0,20 vs 0,09 (p=0,18) e la percentuale di eventi avversi associati al trattamento sono stati 17,6% vs 8,9%; (p=0,12).

Nel sottogruppo CGMS il cambiamento medio aggiustato del livello del HbA1C tra il basale e l'end point è stato -0,12% nel gruppo insulina glargina e -0,10% in quello NPH/Lente (P=0,9250). Non sono state rilevate differenze tra i due gruppi nei valori medi di glucosio sia nelle 24 h sia in intervalli di 6 h nel corso della giornata.
I soggetti che hanno assunto insulina glargina hanno mostrato una significativa riduzione nella variabilità dei livelli di glucosio (in termini di DS dalla media) rispetto al basale (p<0,0001 ad ogni periodo di misura) e, rispetto a quelli nel gruppo insulina NPH/Lente, una riduzione significativamente maggiore alla settimana 24 (p=0,0147). I pazienti che hanno assunto insulina NPH/Lente hanno mostrato un tendenza verso la riduzione della DS dalla media alla settimana 12 (p=0,0503) ma non alla settimana 24 (p=0,4286). Nel gruppo insulina glargina la MAGE è stata significativamente ridotta, rispetto al basale, sia alla settimana 12 (p=0,0001) sia alla 24 (p<0,0001). Nel gruppo insulina NPH/Lente il cambiamento medio aggiustato rispetto al basale della MAGE non è stato significativo né alla settimana 12 (p=0,1139) né alla 24 (p=0,7459). La differenza tra i due gruppi delle variazioni medie aggiustate delle MAGE rispetto al basale è stata a favore del gruppo insulina glargina alla settimana 12 ed è stata significativa alla settimana 24 (p=0,0055).

Le differenze tra i due gruppi nella riduzione della media aggiustata del valore M non sono state statisticamente significative; tuttavia, i pazienti trattati con insulina glargina hanno mostrato una significativa riduzione del valore M, rispetto al basale, alle settimane 12 (p=0,0309) e 24 (p=0,0048); il cambiamento nel gruppo insulina NPH/Lente rispetto al basale non è stato invece significativo né alla settimana 12 (p=0,8440) né alla settimana 24 (p=0,7360). Confrontata alla terapia con insulina NPH/lente, quella con insulina glargina ha ridotto, rispetto al basale, il tempo trascorso a livelli di glucosio <70, <50, <=40 mg/dl (<3,89, <2,78, <=2,22 mmol/l). Le differenze dei cambiamenti medi aggiustati rispetto al basale sono risultate statisticamente significative per i livelli di glucosio <50 mg/dl (<2,78 mmol/l; p=0,0198) e <=40 mg/dl (<=2,22 mmol/l; p=0,0130). Alla settimana 12, la terapia con insulina glargina ha ridotto significativamente il tempo trascorso a livelli di glucosio >=250 e >=350 mg/dl (>=13,88 e >=19,45 mmol/l; rispettivamente, p=0,0220 e p=0,0126); alla settimana 24 differenze significative sono state rilevate per livelli di glucosio >=250 mg/dl (>=13,88 mmol/l ; p=0,0347) ma non per livelli >=350 mg/dl (>=19,45 mmol/l; p=0,0709). Nel gruppo insulina NPH/Lente, il tempo trascorso a livelli di glucosio >=350 mg/dl (>=19,45 mmol/l) o >=250 mg/dl (>=13,88 mmol/l) non è stato ridotto né alla settimana 12 né a quella 24. Non è stata rilevata una differenza significativa tra i due gruppi (p=0,1214-0,5523 per tutti i punti).

I risultati di questo studio suggeriscono che l'uso di insulina glargina da parte di pazienti pediatrici con diabete di tipo 1 come componente di base di un regime ad IMG sembra essere associato ad una riduzione della variabilità glicemica. Questi dati indicano che l'uso di insulina glargina potrebbe contribuire a ridurre le complicanze associate al diabete.

(*) Il valore M è un parametro predefinito utilizzato per valutare il controllo glicemico (Service et al. Diabetes Care, 1987;10:225-237).

Conflitto di interesse

Uno degli autori ha dichiarato di avere rapporti professionali con aziende farmaceutiche. Il supporto editoriale per questo studio è stato fornito da un'azienda farmaceutica.

Dottor Gianluca Miglio

Riferimento bibliografico

White et al. Comparison of glycemic variability associated with insulin glargine and intermediate-acting insulin when used as the basal component of multiple daily injections for adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 387-93.

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