Insulina intensiva in diabete recente migliora funzione betacellulare e insulinoresistenza

Data 13 ottobre 2013
Categoria metabolismo

Un trattamento insulinico intensivo a breve termine può migliorare la funzione β-cellulare e l'insulino-resistenza in pazienti con DMT2 in fase precoce. Con tale trattamento, una percentuale elevata di pazienti raggiunge una remissione glicemica a lungo termine senza farmaco. Il BMI basale e la glicemia a digiuno rappresentano degli indici predittivi clinici in grado di identificare questi pazienti.

Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è un disordine metabolico complesso la cui evoluzione naturale è caratterizzata dal progressivo deterioramento della funzione β-cellulare e dall'insulino-resistenza, che si traducono nella necessità di instaurare una terapia caratterizzata dall'aggiunta sequenziale di farmaci antidiabetici orali, seguiti infine dalla terapia insulinica. Negli ultimi anni ha destato interesse la strategia di praticare una terapia insulinica intensiva a breve termine nella fase precoce della malattia. È stato riscontrato che 2-3 settimane di terapia insulinica intensiva possono indurre la cosiddetta remissione glicemica per cui i pazienti sono in grado di mantenere un buon compenso glicemico, che può durare fino a 2 anni, in assenza di alcuna terapia antidiabetica. Nonostante questi risultati promettenti, le conoscenze di questo tipo di trattamento in fasi precoci del DMT2 sono ancora scarse e dati disponibili su studi singoli potrebbero non essere sufficienti per evidenziare cambiamenti fisiopatologici in grado di sostenere l'applicazione di tale strategia terapeutica nella pratica clinica.

L'obiettivo di questo studio è stato determinare:

1) se un trattamento insulinico intensivo a breve termine possa determinare un miglioramento della funzione β-cellulare e dell'insulino-resistenza in pazienti con diagnosi recente di DMT2;

2) se esistono caratteristiche di base che possano consentire una differenziazione dei pazienti che hanno possibilità di raggiungere la remissione glicemica dopo terapia insulinica intensiva a breve termine.

Questo studio è una revisione sistematica di studi scientifici pubblicati in letteratura tra il 1950 e il 19 novembre 2012 effettuando ricerche su Embase, Pubmed, Cochrane Library database, ClinicalTrial.gov, e abstract da meeting dell'ADA (American Diabetes Association) del 2011 e 2012 e dell'EASD (European Association for the Study of Diabetes). La ricerca su Pubmed è stata effettuata utilizzando i seguenti termini MeSH (Medical Subject Heading): "insulina", "diabete mellito di tipo 2" e "intensivo". Sono stati considerati i seguenti criteri di inclusione: 1) adulti di età ≥18 anni con diagnosi recente di DMT2; 2) pazienti in cui sia stato valutato l'effetto a breve termine di un trattamento insulinico intensivo sulla funzione β-cellulare tramite l'indice HOMA-β (Homeostasis Model Assessment of β-cell function) e l'insulino-resistenza tramite l'indice HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), o entrambi, riportando le medie e le deviazioni standard al basale e dopo il trattamento insulinico intensivo a breve termine; 3) pazienti che siano stati valutati per remissione glicemica dopo un follow-up di qualunque durata. La maggior parte degli studi inclusi nell'analisi presentavano un disegno a braccio singolo; in 2 studi che avevano più di gruppo di intervento, sono stati analizzati solo i bracci che hanno ricevuto un trattamento insulinico intensivo a breve termine. Criteri di esclusione sono stati: 1) studi che includevano pazienti non con neodiagnosi di DMT2; 2) studi in cui non erano previsti gli indici HOMA-β o HOMA-IR, né la valutazione della remissione glicemica; 3) ulteriori pubblicazioni di studi inclusi. Sono stati estratti i dati in relazione a: autore primo nome; anno di pubblicazione; numero, età, sesso, BMI (Body Mass Index) dei partecipanti; emoglobina glicata (HbA1c); durata del follow-up; cambiamenti in HOMA-β e in HOMA-IR. Quando gli studi hanno valutato i pazienti in relazione allo stato di remissione, sono stati estratti i dati circa le caratteristiche di base per età, BMI, glicemia a digiuno, glicemia 2 h dopo carico di glucosio, HbA1c, HOMA-β e HOMA-IR, e in aggiunta la glicemia a digiuno e 2 h dopo carco di glucosio dopo il trattamento insulinico intensivo. La valutazione del rischio di bias è stata fatta in accordo alle raccomandazioni PRISMA (Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Metanalysis) adattate per la valutazione sia di studi randomizzati sia non randomizzati. Sono stati identificati 1645 studi attraverso ricerche elettroniche e manuali di ricerca e di questi, 1621 studi sono stati esclusi in relazione al titolo ed ai contenuti dell'abstract. Sono stati valutati 31 studi di cui solo 7 studi soddisfacevano i criteri di inclusione, fornendo dati per 839 partecipanti. Negli studi inclusi, il trattamento insulinico intensivo era somministrato sia come infusione insulinica continua sottocutanea (CSII, continuous subcutaneous insulin infusion) sia tramite iniezioni multiple giornaliere per 14-21 giorni. Gli studi sono stati pubblicati dal 2004 al 2012. I partecipanti di 4 studi inseriti nell'analisi sono stati seguiti dopo il trattamento insulinico intensivo a breve termine e quindi hanno fornito informazioni sulla remissione a lungo termine. Gli 839 pazienti inseriti in questa revisione sistematica hanno presentato al basale una HbA1c media compresa tra 9,7-11,9% e un BMI medio compreso tra 24,0-27,7 kg/m2. Per quanto riguarda il rischio di bias, tutti gli studi hanno riportato: adeguata efficacia del trattamento insulinico intensivo; nessun caso di interruzione precoce del trattamento; un tasso di interruzione maggiore di zero in 4 studi. Nel pool di analisi dei 7 studi, un incremento dell'indice HOMA-β è stato osservato dopo il trattamento insulinico intensivo quando paragonato al basale; tuttavia un solo studio ha riportato un incremento significativo dell'indice HOMA-β dopo trattamento insulinico intensivo. Inoltre, l'eterogeneità del campione non era significativa nelle stime individuali quando è stata effettuata la valutazione dell'associazione. Nel pool di analisi dei 7 studi, un decremento dell'indice HOMA-IR è stato

osservato dopo il trattamento insulinico intensivo quando paragonato al basale; tuttavia un solo studio ha riportato un decremento significativo dell'indice HOMA-IR dopo trattamento insulinico intensivo. Tuttavia, l'eterogeneità era significativa tra gli studi. Per identificare l'eterogeneità tra gli studi è stato utilizzato un modello di meta-regressione univariato ed il sesso è stata la sola covariata associata ad una eterogeneità tra gli studi (p<0,0001); età, BMI e Hba1c basale non sono state associate con varianza tra gli studi. Il decremento in HOMA-IR indotto dal trattamento insulinico intensivo è aumentato in proporzione alla riduzione dei pazienti di sesso maschile. Sulla base di questi risultati, è stata effettuata un'analisi di sensitività escludendo i 2 studi con una più elevata proporzione di pazienti di sesso maschile. Nel pool di analisi dei restanti 5 studi, l'indice HOMA-IR è risultato significativamente ridotto dopo trattamento insulinico intensivo rispetto al basale (-0,71, IC 95% -0,85 a 0,56). Inoltre, questo approccio ha ridotto l'eterogeneità tra l'efficacia individuale stimata (I2=63,6%, p=0,03) anche se non è stata eliminata. In 4 studi (n=559), i partecipanti sono stati valutati in relazione allo stato di remissione senza farmaco. I dati di questi studi hanno evidenziato che la proporzione di partecipanti in remissione senza farmaco a lungo termine è stata del 66,2% (292 dei 441 pazienti) a 3 mesi di follow-up, 58,9% (222 dei 377 pazienti) a 6 mesi, 46,3% (229 dei 495 pazienti) a 12 mesi, e 42,1% (53 dei 126 pazienti) a 24 mesi. I pazienti che hanno raggiunto la remissione glicemica hanno presentato un più alto BMI al basale e una più bassa glicemia a digiuno basale. Immediatamente dopo il trattamento insulinico intensivo, sia la glicemia a digiuno sia dopo carico di glucosio erano più basse nei partecipanti che avevano raggiunto una remissione senza farmaco a lungo termine rispetto ai pazienti che non l'avevano raggiunta. Una limitazione di questo studio è rappresentata dal fatto che non è stato possibile fare un'analisi solo di studi randomizzati controllati per la scarsità di questo tipo di studi. Inoltre, una maggiore aderenza alle raccomandazioni sullo stile di vita potrebbero aver contribuito agli effetti benefici osservati nei pazienti sottoposti al trattamento insulinico intensivo a breve termine; deve essere anche considerata la potenziale capacità di conservazione della funzione β-cellulare di tale trattamento, che potrebbe modificare il decorso progressivo del DMT2. Seconda limitazione riguarda l'uso degli indici HOMA-β e HOMA-IR, che rappresentano una misura surrogata della funzione β-cellulare e dell'insulino-resistenza. Terza limitazione è che tutti gli studi considerati sono stati fatti in Asia per cui tali risultati potrebbero non essere generalizzabili ad altre etnie. Questa meta-analisi suggerisce la necessità di ulteriori studi clinici randomizzati soprattutto in gruppi etnici multipli e che consentano di raccogliere dati più dettagliati sulle caratteristiche fenotipiche dei pazienti.

I dati di questa revisione sistematica e meta-analisi suggeriscono che un trattamento insulinico intensivo a breve termine può migliorare la funzione β-cellulare e l'insulino-resistenza in pazienti con DMT2 in fase precoce. Con tale trattamento, una percentuale elevata di pazienti raggiunge una remissione glicemica a lungo termine senza farmaco. Il BMI basale e la glicemia a digiuno rappresentano degli indici predittivi clinici in grado di identificare questi pazienti.

Commento

L'editoriale di accompagnamento commenta che i risultati riportati dagli Autori sono di notevole interesse. I dati raccolti dai 7 studi analizzati raccolgono informazioni riguardanti il trattamento insulinico intensivo per 2-3 settimane, la somministrazione precoce dopo la diagnosi, il miglioramento della funzione β-cellulare del 13% (HR 1,13, IC 95% 1,02-1,25), e la riduzione dell'insulino-resistenza del 43% (HR -0,57, -0,84 a -0,29), entrambi utilizzando l'HOMA. Da 4 studi è stato anche riportato il tasso di remissione del DMT2; dopo l'interruzione di tutti i trattamenti farmacologici e il periodo di trattamento insulinico intensivo, il 46,2% dei pazienti erano ancora in remissione dopo 12 mesi. Questi risultati vengono interpretati dagli investigatori considerando che la rimozione della tossicità del glucosio possa determinare un miglioramento della funzione β-cellulare e dell'insulino-resistenza. Per quanto concerne il tasso di remissione del diabete, potrebbe aver giocato un ruolo la maggiore osservazione a cui sono stati sottoposti i pazienti che può aver promosso le modifiche dello stile di vita necessarie come coadiuvante al trattamento del DMT2. Il trattamento insulinico intensivo a breve termine potrebbe aver amplificato questo effetto, come evidenziato in 3 dei 4 studi che riportano i dati di remissione. Uno dei limiti più grossi sottolineati dall'editoriale riguarda il fatto che tutti gli studi inclusi nella meta-analisi sono stati eseguiti in Cina o Taiwan; questo ha, ovviamente, influenzato la validità dei dati raccolti. Informazioni sul DMT2 in Asia indicano infatti che questo ha caratteristiche differenti come una buona risposta all'acarbosio e alle sulfaniluree e la necessità di bassi dosaggi di insulina. La remissione del DMT2 dopo un trattamento insulinico intensivo potrebbe avere quindi anche caratteristiche diverse. Poiché tutti gli studi inseriti nell'analisi erano non controllati, ulteriori studi dovrebbero includere un gruppo controllo con attenzione alla dieta e all'attività fisica e al trattamento farmacologico praticato in accordo alle linee guida. Alla luce di questi dati sembra ragionevole che in pazienti cinesi con neo-diagnosi di DMT2 si valuti la possibilità di un trattamento insulinico intensivo a breve termine con l'obiettivo di indurre una remissione glicemica, ma sono necessarie ulteriori indagini per valutare se il trattamento insulinico intensivo a breve termine, possa rappresentare una strategia terapeutica nel trattamento del DMT2 in fase precoce in popolazione di altre etnie. In attesa di tali dati non si ritiene ragionevole discostarsi dalle terapie in accordo alle linee guida.

A cura della Dottoressa Tiziana Sinagra

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

Riferimentibibliografici

Kramer CK et. Al. Short-term intensive insulin therapy and its impact on type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol (2013) published online Jan 30.

J Hans DeVries. Intensive insulin therapy for type 2 diabetes at diagnosis. The Lancet Diabetes & Endocrinology, Volume 1, Issue 1, September 2013, Pages 3-4.