Insulina inalatoria: tanti rischi e pochi vantaggi vs metformina nel diabete 2

Data 27 marzo 2007
Categoria metabolismo

L'insulina inalatoria migliora di poco il controllo glicemico nei diabetici tipo 2 scarsamente controllati dalle solfaniluree a fronte di un raddoppio delle ipoglicemie e di un aumento ponderale medio di 3 Kg.

Uno studio in aperto, sponsorizzato dall'industria farmaceutica e realizzato da ricercatori dell'Università di Birgmingham, ha coinvolto 427 diabetici di tipo 2, trattati mediante sulfoniluree con controllo glicemico scarso (Hb glicosilata compresa tra 8% e 12%). I soggetti sono stati casualmente suddivisi in due gruppi in cui è stata aggiunta alla terapia abituale a base di sulfanilurea l'insulina inalatoria (3 somministrazioni giornaliere, prima dei pasti, con dosaggio portato gradualmente al massimo dell'efficacia) oppure la metformina (1.000 mg due volte al giorno). L'end point predefinito principale era la variazione rispetto al basale dei livelli di emoglobina glicata. Durante il follow-up di 24 settimane i livelli medi (aggiustati) di Hb glicosilata sono diminuiti rispetto al basale del 2.06% nel gruppo trattato con l'insulina e dell'1,83% in quello della metformina con una differenza tra trattamenti dello 0.22% (95% CI da –0.40 a –0.05, P = 0.014).I pazienti con livelli basali di Hb glicosilata superiori al 9.5% sono stati quelli in cui le differenze tra le variazioni rispetto al basale delle medie aggiustate sono state maggiori: 2.17% e –1.79%, rispettivamente con una differenza tra trattamenti di –0.38% (95% CI da –0.63 a –0.14); P = 0.002. Alla fine dello studio, 137 pazienti (64%) nel gruppo insulina inalatoria e 114 (58%) in quello metformina avevano livelli di emoglobina glicata <8%, mentre 54 pazienti (25%) e 45 (23%) emoglobina glicata <7%, rispettivamente. Gli episodi ipoglicemici sono stati più frequenti con l'insulina (0.31 contro 0.17 episodi/paziente/mese; risk ratio 2.16), ma non si sono associati ad un tasso più elevato di drop-out e sempre nel gruppo dell'insulina si è registrato un maggior aumento ponderale dei partecipanti (circa 3 Kg in media, mentre non si è avuto aumento con la metformina). Le variazioni delle funzioni respiratorie non sono state significativamente diverse nei due bracci al termine dello studio, ma i pazienti che avevano assunto insulina inalatoria hanno manifestato più frequentemente tosse 9.0% (20/222) vs 1.5% (3/201). Il Binding anticorpale contro l'insulina è risultato aumentato al termine dello studio nel gruppo trattato con insulina inalatoria. Gli Autori concludono che nei pazienti con diabete tipo 2 scarsamente controllato dalla terapia con solfaniluree l'aggiunta di insulina inalatoria prima del pasto migliora il controlo glicemico in misura maggiore rispetto all'aggiunta di metformina ed è ben tollerato.

Fonte: Diabetes Care 2006; 29:1282-1287

Commento di Luca Puccetti

E' stata recentemente approvata un'insulina ad azione rapida, somministrabile per via inalatoria, la cui immissione in commercio potrebbe essere imminente. Alcuni studi hanno dimostrato una sua efficacia pari ai farmaci orali nel diabete di tipo 2, anche se gravata da maggior rischio di ipoglicemia. Nei diabetici di tipo 2 in monoterapia e scarso controllo glicemico l'insulina inalatoria può rappresentare un'opzione terapeutica ulteriore. Occorre tenere presente gli effetti collaterali quali le ipoglicemie e l'aumento ponderale, si sono anche registrate delle lievi modificazioni dei parametri respiratori, ma non sappiamo ancora se tali cambiamenti possano riflettere delle ripercussioni cliniche sul lungo periodo. Molti pazienti ritardano l'assunzione dell'insulina tradizionale per motivi psicologici o culturali o legati alla percezione di limitazione che tale terapia causa nella vita dell'individuo che è meno libero rispetto a chi non assume l'insulina. La disponibilità di una forma di somministrazione inalatoria potrebbe essere sentita come meno limitativa dai pazienti e dunque alcuni potrebbero accettare una terapia che nella formulazione tradizionale viene rifiutata con conseguenze negative per lo squilibrio metabolico non adeguatamente corretto anche per il rifiuto di assumere insulina nella formulazione convenzionale. Altri pazienti già in terapia insulinica che necessitino un regime con un maggior numero di iniezioni quotidiane e che rifiutino un tale approccio potrebbero essere più disposti ad aumentare il numero giornaliero di assunzioni con la formulazione inalatoria di insulina. Perché ci siamo occupati di questo piccolo studio ed in aperto? Perché rappresenta il paradigma di un certo modo di comunicare i risultati delle ricerche. Lo studio è in aperto, su piccoli numeri, addirittura ridotti ulteriormente da una sorta di prestratificazione in base ai livelli di emoglobina glicata. L'obiettivo subliminare è quello di magnificare la possibilità che l'insulina inalatoria possa essere più facilmente accettata dal paziente rispetto a quella sottocutanea e dunque consenta un migliore controllo glicemico a diabetici che, a causa della scarsa compliance, non accetterebbero l'insulina tradizionale. A fronte di un modesto gap a favore dell'insulina inalatoria nel raggiungimento di un miglior controllo glicemico in termini di HBA1C, tra l'altro non consensuale con i rilievi della glicemia a digiuno e postprandiale (non variati significativamente tra i due gruppi) è stato osservato un aumento rilevante delle ipoglicemie. Ben114 pazienti trattati con insulina inalatoria hanno presentato ipoglicemie, tra cui 112 giudicate correlate al trattamento (73 lievi, 36 moderate e 3 severe) mentre nel gruppo metformina 54 pazienti ha avuto episodi ipoglicemici, tra cui 53 correlati altrattamento (41 lievi e12 moderati, nessuno grave). E' facile comprendere che senza gli "stimoli" cui sono sottoposti sia i pazienti che i medici in un trial, tali ipoglicemie avrebbero portato, molto probabilmente, ad interrompere l'assunzione del farmaco in un altissimo numero di casi. Per cui quell'aumento di compliance cui si voleva mirare si sarebbe rivelato, con ogni probabilità, una sorta di boomerang. La diffusione del DLCO è risultata tendenzialmente ridotta nel gruppo insulina e tendenzialmente aumentata in quello metformina e comunque lo studio aveva una durata troppo breve per evidenziare differenze nella funzione respiratoria ed aveva arruolato troppi pochi pazienti. La tosse è stata sei volte più frequente nel gruppo insulina inalatoria rispetto a quello metformina e questo non credo possa migiorare la compliance ad un trattamento. L'aumento di peso inoltre rappresenta un ulteriore aspetto preoccupante del trattamento con insulina inalatoria che in un follow-up più prolungato

potrebbe associarsi ad un aumento del rischio cardiovascolare. Dunque al di là delle enfatiche conclusioni degli Autori, i risultati dello studio sono tutt'altro che positivi per l'insulina inalatoria e questo rappresenta un paradigma di un certo modo di riferire i risultati delle sperimentazioni. Solo testate indipendenti possono evidenziare e sottolineare i veri risultati che spesso capovolgono quelli riferiti dagli autori.

Referenze

http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2439
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2260
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2033