

Opinioni a confronto

A cura di Agostino Consoli

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università di Chieti

Lo studio ORIGIN: luci e ombre di un nuovo, importante, outcome trial

Partecipanti

Edoardo Mannucci

Agenzia Diabetologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Gabriele Perriello

Sezione di Medicina Interna e Scienze Endocrine e Metaboliche, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Perugia

Lo studio ORIGIN, acronimo di Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention, è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, con un disegno sperimentale di tipo fattoriale 2x2 (cioè 2 fattori o trattamenti sviluppati su 2 livelli), disegnato per dimostrare se in soggetti diabetici o con intolleranza ai carboidrati (IGT) o con alterata glicemia a digiuno (IFG):

1. una terapia insulinica basale con glargine, titolata con l'obiettivo di raggiungere e mantenere una glicemia a digiuno ≤ 95 mg/dL, riduca gli eventi cardiovascolari rispetto a una terapia ipoglicemizzante standard;
2. la somministrazione di acidi grassi polinsaturi $\omega-3$ (900 mg di acido eicosapentaenoico e di acido docosaenoico) riduca la mortalità cardiovascolare rispetto al placebo.

I risultati dello studio ORIGIN sono stati presentati al 72° meeting annuale dell'American Diabetes Association (ADA) l'11 giugno 2012 e, contemporaneamente, venivano pubblicati sul New England Journal of Medicine (1, 2). Essi hanno subito stimolato un vivace dibattito e per questo abbiamo chiesto a due discussant di portare sulle pagine de "il Diabete" il dibattito sui risultati relativi al trattamento con glargine nello studio ORIGIN, sottolineandone l'uno (Gabriele Perriello) gli aspetti positivi e l'altro (Edoardo Mannucci) i lati un po' deludenti.

Come di consueto, nella rubrica "Opinioni a confronto" abbiamo articolato il dibattito intorno ad alcune domande, alle quali i discussant sono stati chiamati a rispondere e che faranno da "titolo" ai paragrafi di questo dibattito.

1) Lo studio ORIGIN dimostra che la terapia insulinica basale è sicura nei confronti del rischio di: episodi di ipoglicemia, eventi cardiovascolari e insorgenza di neoplasia?

🔊 **Edoardo Mannucci:** lo studio ORIGIN non è uno studio di non-inferiorità, ma di superiorità (1). Ciò significa che è stato disegnato per dimostrare l'efficacia della terapia insulinica nella riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori. La valutazione della sicurezza è soltanto un obiettivo secondario per il quale sarebbero state necessarie, almeno relativamente ad alcuni tipi di evento avverso, dimensioni più ampie del campione. Le conclusioni sulla sicurezza che si possono trarre dallo studio ORIGIN sono quindi soltanto indicative.

Fatta questa doverosa premessa, non c'è dubbio che uno studio a lungo termine e di grandi dimensioni possa fornire informazioni utili sulla sicurezza di un trattamento. L'incidenza di ipoglicemie gravi nello studio ORIGIN è decisamente più bassa rispetto ad altri trial condotti in precedenza con glargine nel diabete tipo 2 (DMT2) (3, 4). Ciò potrebbe dipendere dal fatto che i pazienti dello studio ORIGIN, che hanno diabete di recente insorgenza, possiedono verosimilmente una maggior secrezione insulinica endogena residua che viene regolata dal glucosio circolante e che funziona da sistema tampone quando la glicemia si riduce troppo. In ogni caso, il 57% dei pazienti randomizzati a glargine presenta almeno un episodio ipoglicemico (contro il 25% dei controlli); l'incidenza di ipoglicemie totali è circa tripla rispetto al gruppo di controllo (17 contro 5% all'anno). Inoltre, l'1% dei pazienti ha almeno un episodio di ipoglicemia severa (cioè tale da determinare perdita di coscienza o necessità di ricovero) all'anno, rispetto allo 0,3% del gruppo di controllo. Nel corso del trial circa il 5% dei pazienti randomizzati a insulina ha sperimentato almeno un episodio di ipoglicemia severa. Questi dati confermano che l'insulina si associa comunque a un aumento considerevole dell'incidenza di ipoglicemia rispetto alle terapie orali, anche quando (come nello studio ORIGIN) queste ultime comprendono molte sulfoniluree.

Per quanto riguarda gli eventi cardiovascolari maggiori, i risultati dello studio ORIGIN sono più rassicuranti: non si osserva nessun incremento, con un rischio stimato di 1,02 (0,94–1,11). È necessario tenere presente che i pazienti randomizzati a insulina avevano rispetto ai controlli un controllo metabolico migliore, dal quale ci si sarebbe potuti attendere qualche vantaggio sul piano cardiovascolare (5). Peraltro, la differenza media di emoglobina glicata (HbA_{1c}) tra i gruppi (0,3%) era probabilmente troppo modesta per generare effetti rilevanti sull'incidenza di eventi maggiori. Su questo punto specifico, quindi, possiamo concludere che lo studio ORIGIN indica una sostanziale neutralità dell'insulina sul rischio cardiovascolare.

Il tema della relazione tra terapia insulinica e tumori è stato oggetto di grande attenzione negli ultimi anni. Molti studi sperimentali hanno evidenziato che l'insulina stimola in maniera dose-dipendente la crescita di varie linee di cellule tumorali (6, 7) e osservazioni epidemiologiche mostrano, in maniera coerente, che i pazienti con DMT2 che ricevono insulina hanno un'incidenza aumentata di tumori e una maggiore mortalità per cancro (8). D'altro canto, gli studi osservazionali sono gravati da numerosi problemi metodologici che rendono problematica l'interpretazione dei risultati. È quindi importante disporre di adeguati trial clinici randomizzati, quale lo studio ORIGIN. Nel trial l'incidenza di tumori è identica tra i due gruppi di trattamento, mostrando che i risultati degli studi epidemiologici sono, almeno in parte, dovuti all'effetto di fattori confondenti. Questo dato è rassicurante anche rispetto al rischio specifico di tumori con glargine, suggerito da alcuni studi e riferito alla maggior affinità per il recettore dell'*insulin-like growth factor* (IGF)-1 rispetto all'insulina umana (9). Allo stesso tempo, i risultati dello studio ORIGIN sui tumori devono essere interpretati con cautela a causa di vari fattori:

- a. *dose di insulina*. Negli studi epidemiologici l'effetto sui tumori dell'insulina in generale e di glargine in particolare risulta strettamente dose-dipendente. Nell'ORIGIN non viene riportata la dose media di insulina durante il trial; sappiamo però che il numero di pazienti in terapia insulinica nel gruppo randomizzato a glargine si riduce dal 92 all'80% dal 1° al 6° anno e che in questi pazienti la dose mediana aumenta da 0,31 a 0,40 U/kg al giorno. Si può quindi calcolare che la dose media effettiva sia stata di circa 0,30 U/kg die, una dose abbastanza usuale per pazienti in terapia con sola insulina basale, che può però essere facilmente superata in alcuni soggetti. Inoltre, i pazienti diabetici tipo 2 in terapia *basal-bolus* solitamente eccedono ampiamente tale dose;
- b. *specifici tipi di tumori*. Benché non appositamente disegnato per tale scopo, lo studio ORIGIN ha una potenza adeguata per valutare gli effetti di glargine sull'incidenza complessiva di tumori. Non si può dire però altrettanto di specifici tipi di cancro. Gli studi epidemiologici disponibili mostrano che la terapia con glargine non si associa a un incremento complessivo dell'incidenza di tutte le neoplasie, ma soltanto di alcuni tipi specifici, quale il carcinoma della mammella (8). Per questa neoplasia nello studio ORIGIN il limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC) per la terapia insulinica è di 1,71; ciò significa che il trial dimostra che glargine, a dosi di circa 0,30 U/kg die, non aumenta il rischio di carcinoma mammario di oltre il 71%, un risultato non particolarmente rassicurante e perfettamente compatibile con i dati epidemiologici;
- c. *fattori confondenti*. Nell'ORIGIN, tra coloro che erano stati inizialmente randomizzati a ricevere solo terapia orale, oltre il 10% finisce per effettuare terapia insulinica nel corso del trial. Questo fenomeno è inevitabile in studi di intervento di lunga durata, vista la necessità etica di mantenere l'opzione dell'insulina nei pazienti che non possono essere altrimenti controllati in modo adeguato. L'effetto è però quello di attenuare le differenze tra i gruppi di trattamento.

In conclusione, relativamente al rischio di tumori, i risultati dello studio ORIGIN appaiono rassicuranti, ma non si possono in alcun modo considerare conclusivi né per l'insulina in generale, né per glargine in particolare.

» Gabriele Perriello: lo studio ORIGIN è stato disegnato e dimensionato per dimostrare l'efficacia del trattamento con insulina glargine rispetto a un trattamento standard su obiettivi macrovascolari, microvascolari e metabolici. ORIGIN è uno studio di efficacia e "per definizione" non è dimensionato su obiettivi di sicurezza che non sono compresi tra gli obiettivi secondari dello studio.

Tutti noi diabetologi e i nostri pazienti ci auguravamo che lo studio ORIGIN avesse mostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari con l'uso tempestivo dell'insulinizzazione basale con glargine ma ciò non si è verificato, per cui viene spontanea la domanda: "Siamo certi che la terapia insulinica tempestiva con glargine non dia benefici in termini di prevenzione cardiovascolare rispetto alla terapia standard?" Bene, la risposta è "no" perché l'apparente inefficacia della terapia con glargine avviene per diversi ed evidenti motivi: in primo luogo la differenza nel controllo glicemico tra i due gruppi è modesta (HbA_{1c}: 6,1 contro 6,5%). In tal caso, data l'assoluta uguaglianza del controllo glicemico nei due gruppi, l'eventuale effetto benefico sulla prognosi cardiovascolare sarebbe dovuto solo e unicamente all'insulina glargine "per sé", attraverso un effetto pleiotropico che non si è verificato, ma che in realtà non era nemmeno ipotizzabile. In secondo luogo, nel gruppo trattato con glargine si riscontravano un maggior numero d'ipoglicemie (17 contro 5% anno) e un aumento di peso di 1,6 kg rispetto alla perdita di peso di 0,5 kg del gruppo convenzionale e quindi il potenziale per un miglioramento era limitato. Inoltre, i 2/3 dei partecipanti avevano una malattia cardiovascolare (CVD) e sia il *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) (10) sia l'*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) (11) hanno indicato che il beneficio di un controllo glicemico intensivo si realizza nella popolazione che non ha CVD. Infatti, nei 3720 e 3666 soggetti con CVD randomizzati a glargine o controllo si sono verificati 718 e 726 eventi (incidenza annuale di 3,46 e 3,57%, rispettivamente). Tuttavia, nello studio ORIGIN anche i soggetti senza precedente CVD hanno presentato un'incidenza annuale di eventi cardiovascolari di 2,21% nel gruppo glargine e 1,89% nel gruppo trattato con terapia standard. Pertanto, data l'incidenza molto alta di CVD anche nei pazienti senza precedente storia di eventi cardiovascolari, rispetto a un'incidenza annuale di eventi che solitamente in questa popolazione è ben inferiore a 1,5%, è evidente che tutti i soggetti partecipanti allo studio ORIGIN hanno ricevuto un trattamento intensivo con glargine tardivo e quindi non in grado di modificare in modo significativo la prognosi cardiovascolare.

L'apparente assenza di protezione cardiovascolare può essere un insegnamento per tutti noi, nel senso che la riduzione del rischio cardiovascolare è il risultato di un approccio terapeutico globale e che non possiamo viceversa contare sulla terapia di un singolo fattore di rischio per ottenere un effetto protettivo cardiovascolare. Pertanto, il risultato dello studio ORIGIN può essere interpretato in questo senso: pur essendo la terapia con glargine sicura non è sufficiente per prevenire eventi cardiovascolari e necessita di essere completata con un'efficace terapia anti-ipertensiva, antilipidica con statina e con aspirina in pazienti a elevato rischio di eventi cardiovascolari, come quelli oggetto dello studio ORIGIN.

Nello studio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) 1441 pazienti con diabete tipo 1 (DMT1) sono stati randomizzati a una terapia intensiva o convenzionale per una media di 6,5 anni tra il 1983 e il 1993. Il 93% dei soggetti è stato seguito fino al febbraio 2005 nello studio osservazionale *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC). Durante i 17 anni di follow-up 46 eventi cardiovascolari si sono riscontrati in 31 pazienti del braccio intensivo del DCCT, rispetto ai 98 eventi in 52 pazienti del braccio convenzionale, con una riduzione del rischio cardiovascolare del 42%. Pertanto, una significativa diminuzione di eventi cardiovascolari si è verificata solo dopo un follow-up di 10 anni dalla fine dello studio DCCT (12). Allo stesso modo, nello studio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) in pazienti con DMT2 la riduzione significativa degli eventi cardiovascolari non ha raggiunto la significatività statistica nel gruppo trattato in maniera intensiva al termine del trial, ma solo successivamente (13). Ciò significa che una diminuzione degli eventi cardiovascolari si realizza solo dopo un lungo periodo, superiore a 10 anni, di buon controllo glicemico. Per questo motivo gli autori dello studio hanno previsto un prolungamento dello studio che prenderà il nome di ORIGINALE (*ORIGIN And Legacy Effects*). Infatti, diversi studi effettuati in diabetici hanno dimostrato che il follow-up a lungo termine dopo studi di *outcome* clinici di grandi dimensioni hanno riportato sia una persistenza dell'effetto cardiovascolare dell'intervento osservato durante lo stu-

dio, sia l'emergenza di nuovi effetti cardiovascolari che non erano evidenti nel corso del trial. Questi effetti sono stati descritti come *legacy effect* dell'intervento. Lo studio ORIGINALE continuerà l'osservazione dei pazienti arruolati nell'ORIGIN per almeno due anni, con l'obiettivo di identificare effetti a lungo termine degli interventi.

Al contrario, in considerazione del fatto che i soggetti dello studio erano ad alto rischio per eventi cardiovascolari, è significativo il fatto che l'uso precoce di glargine nel pre-diabete o diabete di nuova diagnosi non si sia associato a un aumento del rischio accelerato di eventi cardiovascolari. Questo risultato pone fine definitivamente al falso mito della potenziale aterogenicità dell'insulina. Sebbene i soggetti con DMT2 siano a rischio più alto di CVD rispetto alla popolazione generale, non c'era alcuna differenza tra i gruppi nel rischio di infarto del miocardio, *stroke*, morte per cause cardiovascolari, ospedalizzazione dello scompenso cardiaco (HF) e rivascolarizzazione. In accordo con i risultati dello studio l'insulina glargine ha un effetto "neutro" sul rischio cardiovascolare, cioè non diminuisce ma nemmeno aumenta il rischio di CVD nell'arco di 7 anni.

Un altro aspetto interessante dello studio ORIGIN è stata la dimostrazione della sicurezza dell'insulina glargine in termini di ipoglicemia. Sia per i diabetologi sia per i diabetici la paura dell'ipoglicemia costituisce una barriera all'inizio tempestivo della terapia insulinica. Lo studio ORIGIN ha mostrato che il rischio di questi effetti collaterali è contenuto. Infatti, l'incidenza d'ipoglicemia grave era mediamente di 1 episodio per 100 pazienti/anno, cioè un rischio molto basso che rende molto meno temibile di quanto sia in realtà percepita la paura dell'ipoglicemia.

L'incidenza di ipoglicemia grave per 100 pazienti per anno è risultata pari a 1 nel gruppo trattato con glargine rispetto a 0,31 del gruppo standard ($p < 0,001$). Nel follow-up di 6,2 anni nessun episodio di ipoglicemia si è verificato nel 43% dei pazienti trattati con glargine rispetto al 75% del gruppo standard ($p < 0,001$). D'altra parte un episodio di ipoglicemia non severa asintomatica era riportato nel 57% dei pazienti trattati con glargine e nel 25% dei pazienti che ricevevano terapia standard. Rispetto ad altri studi d'intervento come l'UKPDS (13), l'ACCORD (11) e il VADT (10) l'incidenza di ipoglicemia severa è molto più bassa, nonostante il valore di HbA_{1c} sia anch'esso inferiore a quello degli altri studi d'intervento (Tabella 1).

Questa bassa frequenza di ipoglicemia grave suggerisce che i ricercatori dello studio ORIGIN hanno impiegato in modo appropriato l'insulina, iniziando con precauzione e titolando in modo efficace la dose. Lo studio ORIGIN conferma ed estende i risultati di altri studi che hanno paragonato il trattamento con insulina basale ad altri trattamenti insulinici. Ad esempio, nello studio APOLLO la percentuale di ipoglicemia severa era 5 rispetto a 24 eventi per paziente/anno, $p < 0,001$ (14). Pertanto, la terapia insulinica basale con glargine si conferma come una terapia sicura e meno rischiosa rispetto ad altri approcci insulinici, quando si considera il rischio di ipoglicemia.

Accanto a un basso rischio ipoglicemico, l'insulina glargine determina un aumento di peso modesto di soli 200 grammi e mezzo all'anno.

Un altro risultato interessante dello studio ORIGIN riguarda l'incidenza di cancro osservata durante lo studio. Quattro anni or sono la rivista *Diabetologia* ha pubblicato sullo stesso numero 4 articoli che hanno associato l'insulina glargine a un potenziale rischio di cancro (15–18). In breve, lo studio tedesco di coorte da parte dell'*Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) ha coinvolto 127.031 soggetti trattati con insulina da un database di assicurazioni e ha concluso che le persone esposte ad alte dosi di insulina glargine avevano un maggior rischio di cancro (15). Lo studio ha utilizzato un'analisi statistica non convenzionale, aggiustando per la dose d'insulina ma non per il peso che è un fattore confondente quando si esplora il rapporto tra insulina e cancro. Nello studio svedese su 114.841 persone diabetiche trattate con insulina, estratte dai registri dei farmaci, del cancro e di morte, è stato mostrato un aumento del rischio di cancro della mammella in donne che utilizzavano insulina glargine rispetto ad altre insuline (16). Analogamente, nello studio scozzese su 49.197 soggetti, ottenuti dai registri del diabete e del can-

Tabella 1 Incidenza di ipoglicemia severa in studi RCT

	UKPDS	ACCORD	VADT	ORIGIN
Pazienti (n)	3867	10.250	1700	12.537
HbA _{1c} (%)	7,1	6,4	6,9	6,1
Incidenza 100 pz/anno	3	4,6	4	1

cro, non è stato evidenziato un aumento del rischio di cancro in tutti gli utilizzatori di glargine, ma solo nei diabetici tipo 2 (17). Infine, lo studio THIN, in 10.067 soggetti dal *Health Information Network*, un database dell'UK, ha confermato nessun rischio di cancro o della mammella in soggetti esposti a glargine (18). L'assenza di randomizzazione di questi studi determina un *bias* nella selezione del trattamento. Inoltre, c'è una completa mancanza di informazione sulle altre insuline da sole e insieme a glargine, così come non esistono informazioni sui fattori confondenti, come obesità, peso o *body mass index* (BMI), che risultano essenziali per stabilire il rischio di cancro. Sebbene i dati (ottenuti da studi retrospettivi) fossero poco solidi e in contrasto con la vasta esperienza *post-marketing*, hanno determinato una diffusa preoccupazione tra i pazienti e i diabetologi. Questi studi infatti erano analisi retrospettive di dati incrociati per cui potevano creare solo un legittimo dubbio di associazione tra insulina e cancro. Infatti, questi studi non ci dicono nulla sul rapporto di causalità e possono solo generare ipotesi di studio da verificare e confermare in studi RCT.

Le basi teoriche della relazione tra glargine e cancro emergono dai risultati di aumentata affinità per i recettori IGF-1 e la risposta mitogena nelle linee cellulari maligne. I primi studi non hanno mostrato differenze significative tra glargine e altre insuline nel legame ai recettori per l'insulina e IGF-1, nella risposta mitogena e nella crescita cellulare. L'affinità di glargine per i recettori IGF-1 è 200 volte minore rispetto a IGF-1 e solo ad alte concentrazioni avviene il legame con questi recettori. Gli studi di cancerogenicità in topi e ratti sono risultati negativi fino a dosi di 12,5 UI per kg di peso. Inoltre, la maggior parte dell'insulina glargine iniettata si trasforma in due metaboliti, M1 e M2, dato che vengono rimosse le due arginine nelle posizioni B₃₁ e B₃₂. Entrambi i metaboliti conservano la stessa potenza ipoglicemizzante ma l'affinità con il recettore IGF-1 è notevolmente ridotta.

Gli studi RCT garantiscono che pazienti simili siano reclutati in ogni gruppo di studio ed entrambi i gruppi siano osservati per uno stesso periodo di tempo. Lo studio ORIGIN è uno studio prospettico che è stato disegnato in modo specifico per seguire un grande numero di persone per un tempo abbastanza lungo e per rispondere in modo specifico alla domanda se l'insulina causi il cancro. Infatti, l'evento cancro era attentamente monitorato e ricercato tra i partecipanti allo studio in modo di avere la certezza di non perdere e al tempo stesso di non assegnare in modo errato il verificarsi di un cancro a un trattamento o a un altro. In tal modo lo studio ORIGIN è lo studio RCT più grande che si sia mai fatto per le formulazioni insuliniche.

Ecco perché i risultati sul cancro sono stati accolti con un applauso al *Philadelphia Convention Center* durante le sessioni scientifiche ADA, confermando che glargine è equivalente ad altri trattamenti rispetto al rischio di cancro in 7 anni di trattamento. I risultati di questo studio, che costituisce una pietra miliare degli studi con terapia insulinica, hanno risolto preoccupazioni e sfatato miti riguardo alla sicurezza della terapia insulinica e in particolare con glargine.

Nello studio ORIGIN 953 (8%) soggetti dei 12.537 hanno sviluppato una forma di cancro nel corso del trial. Tuttavia, i pazienti trattati con glargine avevano esattamente lo stesso rischio di sviluppare il cancro del gruppo trattato con altri farmaci ipoglicemizzanti. Al di là di questo non c'era alcuna differenza tra i gruppi in termini di tipo di cancro. In particolare, l'insulina glargine non ha aumentato il rischio di cancro della mammella.

2) Qual è l'impatto dei risultati dello studio ORIGIN sugli algoritmi di trattamento del diabete tipo 2? Alla luce dei risultati, aumenta o diminuisce la propensione a utilizzare l'insulina nelle fasi precoci del diabete tipo 2?

🔊 **Edoardo Mannucci:** le attuali linee guida italiane (Standard di Cura) prevedono che l'insulina venga utilizzata nel DMT2, oltre che quando i farmaci orali non sono sufficienti a mantenere un buon controllo, anche in fase precoce, qualora sussistano condizioni di grave scompenso glico-metabolico. La più recente versione dell'algoritmo terapeutico di consenso *European Association for the Study of Diabetes* (EASD)-ADA (19), che considera l'insulina tra le opzioni in coloro che non sono controllati adeguatamente con la sola metformina, suggerisce di utilizzare tale possibilità nell'ambito della personalizzazione della terapia quando sussiste iperglicemia di grado elevato. Nella stesura di queste raccomandazioni si valutano innanzitutto le evidenze disponibili; le più importanti sono i risultati dei trial di intervento che verificano l'effetto dei vari trattamenti su *hard endpoints* (cioè, nel caso del diabete, mortalità, eventi cardiovascolari e complicanze microvascolari). Quando non esistano dati di questo tipo si

utilizzano i risultati delle terapie su *endpoints* cosiddetti intermedi (quali l'HbA_{1c}, il quadro lipidico, la pressione arteriosa, ecc.), a loro volta correlati con lo stato di salute a lungo termine. Infine, se anche le evidenze su *endpoints* intermedi sono carenti si ricorre a opinioni motivate di esperti, basate su ragionamenti fisiopatologici.

Ad oggi, i trial su *hard endpoints* nel diabete sono ancora relativamente scarsi; quelli disegnati per verificare l'effetto di specifiche terapie sulla morbilità e mortalità cardiovascolare si contano sulle dita di una mano. Ciò rende difficile la stesura di algoritmi terapeutici pienamente basati sulle evidenze e non condizionati da un certo grado di arbitrarietà. Per quanto riguarda gli effetti a lungo termine dell'insulina nelle fasi precoci del DMT2 l'unico trial disponibile prima dello studio ORIGIN era lo UKPDS (13). Nello UKPDS, effettuato su pazienti di nuova diagnosi, nell'ambito della terapia intensificata un gruppo di pazienti era stato randomizzato a ricevere insulina, consentendo un confronto con altri approcci terapeutici. A parità di controllo metabolico ottenuto, il risultato della terapia insulinica sulla morbilità e mortalità cardiovascolare e sull'incidenza e progressione di complicanze microvascolari era stato uguale o inferiore ai farmaci orali (metformina e sulfoniluree). Peraltro, i dati dello UKPDS a questo riguardo devono essere valutati con qualche cautela: le dimensioni del trial erano state calcolate per il confronto generale tra terapia intensificata e trattamento convenzionale, per cui la potenza statistica dello studio è insufficiente per confronti affidabili tra le varie modalità di terapia intensificata. Inoltre, la terapia insulinica utilizzata nello UKPDS, basata su formulazioni ritardo di insulina umana, sarebbe oggi considerata obsoleta dalla maggior parte degli specialisti.

Lo studio ORIGIN fornisce utilissime indicazioni aggiuntive: grazie a questo trial disponiamo di dati affidabili sull'effetto a lungo termine di una terapia insulinica aggiornata (glargine) su un campione di pazienti adeguatamente dimensionato. I risultati sono comunque sostanzialmente in linea con quelli dello UKPDS. In sintesi, rispetto alla terapia orale l'uso precoce di insulina basale nel DMT2 ha i seguenti effetti:

- nessun beneficio nella prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori (*endpoint* principale)
- nessun beneficio nella prevenzione delle complicazioni microvascolari (*endpoint* secondario predefinito)
- maggior incidenza di ipoglicemie, anche gravi
- aumento di peso.

Nel complesso, quindi, l'insulina basale ha determinato più effetti collaterali senza alcun vantaggio sullo stato di salute dei pazienti. Anche a prescindere dalle considerazioni farmacoeconomiche (l'insulina basale è più costosa di una terapia orale incentrata su metformina e sulfoniluree, anche se lo studio ORIGIN non includeva valutazioni sui costi), la terapia orale risulta quindi complessivamente superiore all'insulina. Questi risultati confermano quelli dello UKPDS precedentemente ricordati, ma li rafforzano, grazie alla maggiore solidità metodologica dello studio ORIGIN.

Le attuali linee guida e raccomandazioni sono comunque già compatibili con i risultati dello studio ORIGIN ed è quindi improbabile che vengano modificate.

») Gabriele Perriello: la terapia del DMT2 si basa su algoritmi che suggeriscono all'inizio una terapia non farmacologica a cui, se non efficace (HbA_{1c} >7%), vengono aggiunti da 1 fino a 3 ipoglicemizzanti orali e nel caso d'inefficacia la terapia insulinica. Più recentemente, da quando è stata introdotta l'insulina glargine nella terapia del DMT2, l'impiego della terapia insulinica è stato anticipato e utilizzato più precocemente nella storia naturale del DMT2. Anche nell'algoritmo Società Italiana di Diabetologia (SID)/Associazione Medici Diabetologi (AMD) l'insulina glargine è consigliata in aggiunta a qualunque terapia ipoglicemizzante orale, a 1 fino a 3 farmaci, in modo temporaneo o definitivo. In modo analogo la *Consensus ADA/EASD* pone l'insulina basale già dopo il fallimento della terapia con metformina (19). L'impiego tempestivo dell'insulina glargine è stato supportato da vari studi che ne hanno dimostrato i vantaggi rispetto ad altre terapie, ma finora solo a breve e medio termine. Lo studio ORIGIN ha confermato che l'impiego tempestivo dell'insulina basale dà benefici a lungo termine in termini di raggiungimento e mantenimento di un buon controllo glicemico. La glicemia a digiuno, target dell'insulina glargine, da un valore iniziale di 124 mg/dL diminuisce e si mantiene tra 90 e 94 mg/dL nell'arco di 7 anni, così come l'HbA_{1c} da un valore iniziale di 6,4% cala fino a mantenersi tra 5,9 e 6,2. Pertanto, lo studio ORIGIN dimostra per la prima volta come la terapia insulinica e in particolare l'insulina glargine sia in grado di mantenere un buon controllo glicemico a lungo termine, supportando l'impiego su larga scala dell'insulina glargine. Tutto ciò è associato a pochi effetti inde-

siderati (vedi sopra). Inoltre, nel contesto di questa sperimentazione non si dimostra la superiorità del trattamento standard, poiché questa non è l'ipotesi per la quale lo studio era stato disegnato.

Dal punto di vista pratico il diabetologo è molto rassicurato da questo studio. Infatti, appare evidente che l'insulina abbassa la glicemia e lo fa in modo valido e sicuro e questo sicuramente facilita il passaggio alla terapia insulinica quando la terapia orale non è più efficace.

3) I risultati dello studio ORIGIN suggeriscono che la terapia insulinica basale previene l'insorgenza del diabete mellito tipo 2? È pensabile l'impiego dell'insulina nella prevenzione del diabete mellito tipo 2?

🔊 **Edoardo Mannucci:** l'interpretazione dei risultati dello studio di prevenzione del diabete deve essere molto cauta. Innanzitutto, si tratta di un sottostudio di numerosità assai inferiore rispetto allo studio principale (disegnato per gli eventi cardiovascolari maggiori); inoltre, una parte rilevante (circa un terzo) dei pazienti non ha eseguito il test da carico (OGTT) al termine del trial. Nonostante queste limitazioni, il risultato dello studio ORIGIN nel sottogruppo con IGT e/o IFG è senza dubbio interessante, ma non tale da far prendere seriamente in considerazione l'insulina per la prevenzione del diabete: con la terapia insulinica si otteneva una diminuzione dell'incidenza di diabete (al termine dello studio) del 28% (nuovi casi: 25 contro 31%). Peraltro, in un secondo test da carico eseguito solo tre mesi dopo il termine del trial la differenza tra il gruppo in trattamento insulinico e quello di controllo si riduceva al 20%. Se lo stesso trend verrà confermato in follow-up successivi ci si può attendere che l'effetto della terapia insulinica sull'incidenza di diabete si azzeri totalmente entro un anno dalla fine del trattamento. Ciò significa che somministrando insulina per 6 anni a soggetti con IFG e IGT si può ritardare mediamente di 6 mesi circa l'incidenza del diabete nel 6% dei casi. Considerando il costo, il fastidio per i pazienti e i rischi di eventi avversi (in particolare ipoglicemia e aumento di peso), l'insulina non è conveniente per la prevenzione del diabete. Per meglio inquadrare la questione, può essere utile un confronto con altre terapie già sperimentate nella stessa condizione patologica (alterazione della glicemia a digiuno e/o sotto carico). Riduzioni dell'incidenza di diabete nell'ordine del 30% (e quindi sovrapponibili a quelle ottenute con l'insulina nello studio ORIGIN) sono state osservate con metformina (20, 21), acarbose (22) o orlistat (23), mentre un'efficacia circa doppia viene riportata per tiazolidinedioni (24–26) e interventi sullo stile di vita (20, 27). Si può riassumere che la maggior parte dei farmaci capaci di ridurre efficacemente la glicemia (metformina, acarbose, insulina) è in grado di diminuire di circa un terzo l'incidenza del diabete; fanno eccezione i tiazolidinedioni che sono più efficaci e la nateglinide che è totalmente inefficace (28), probabilmente in quanto possiedono azioni dirette, favorevoli o sfavorevoli, sulla vitalità e funzione delle β -cellule pancreatiche.

🔊 **Gabriele Perriello:** nell'arco di 6 anni l'insulina glargine, nello studio ORIGIN, ha ridotto la progressione a diabete in soggetti con disglycemia. Dato che la prevalenza del DMT2 sta aumentando in proporzioni epidemiche fino a costituire un grave problema sanitario, questo risultato è molto importante.

Studi precedenti hanno mostrato che sia le modificazioni dello stile di vita sia gli interventi farmacologici in soggetti con IGT possono prevenire o ritardare la progressione a diabete. Il *Diabetes Prevention Study* (DPS) (27) e il *Diabetes Prevention Program* (DPP) (20) hanno dimostrato in modo convincente che un cambiamento dello stile di vita è altamente efficace nel diminuire il rischio di diabete in una popolazione ad alto rischio (riduzione del rischio 58%). Lo studio DPP ha indicato che l'impiego della metformina riduce il rischio di diabete del 31% in soggetti con IGT (20). Il trial *Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus* (STOP-NIDDM) ha confermato l'efficacia di acarbose nel diminuire il rischio di diabete del 36% (22). Altri studi, effettuati con farmaci ipoglicemizzanti quali il rosiglitazone (*Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication*, studio DREAM) (25) o il pioglitazone (ACT-NOW) (26) in soggetti con IGT, hanno mostrato una riduzione dell'incidenza del diabete superiore al 50%.

In un altro studio la terapia insulinica al momento della diagnosi di DMT2 ha indotto una remissione della malattia fino a un anno (29). Lo studio ORIGIN conferma i risultati di questo studio, dimostrando che la terapia con glar-

gine è in grado di ridurre la progressione della disglucemia a diabete attraverso una diminuzione della glucotossicità e la messa a riposo della β -cellula. In 1456 pazienti senza diabete al momento della randomizzazione l'insulina glargine riduce del 28%, rispetto alla terapia standard, la progressione da pre-diabete a DMT2 (25 rispetto a 31%; HR 0,72 (95% CI 0,58–0,91); $p=0,006$). L'OGTT dopo trattamento è stato effettuato nel 64% di soggetti trattati con glargine e nel 65% del gruppo standard. Dopo un secondo OGTT circa 100 giorni dopo la sospensione dell'insulina i pazienti con diabete assegnati all'insulina avevano un rischio inferiore al 20% di sviluppare il diabete. Sebbene i meccanismi attraverso i quali l'insulina glargine sia in grado di prevenire la progressione da IGT a diabete siano sconosciuti, appare evidente che la funzione β -cellulare viene messa a riposo dall'impiego di glargine e si conserva più a lungo, consentendo un riduzione dell'evoluzione della malattia. È doveroso notare che l'insulina glargine è indicata in pazienti con DMT1 e DMT2, ma non nella popolazione oggetto di questo studio che è affetta da IFG, IGT e quindi, per il momento, questi dati sono solo speculativi e non cambiano il nostro approccio a queste condizioni che si avvale essenzialmente della terapia non farmacologica.

Bibliografia

- ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367: 319–328, 2012.
- ORIGIN Trial Investigators: n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 367: 309–318, 2012.
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26: 3080–3086, 2003.
- Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: The LANMET study. *Diabetologia* 49: 442–451, 2006.
- Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. Prevention of cardiovascular disease through glycemetic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19: 604–612, 2009.
- Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 16: 1103–1123, 2009.
- Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: An update. *Nat Rev Cancer* 12: 159–169, 2012.
- Janghorbani M, Dehghani M, Salehi-Marzjafari M. Systematic review and meta-analysis of insulin therapy and risk of cancer. *Horm Cancer* 3: 137–146, 2012.
- Gough SC, Belda-Iniesta C, Poole C, et al. Insulin therapy in diabetes and cancer risk: Current understanding and implications for future study: Proceedings from a meeting of a European Insulin Safety Consensus Panel, convened and sponsored by Novo Nordisk, held Tuesday October 5, 2010 at The Radisson Edwardian Heathrow Hotel, Hayes, Middlesex, UK. *Adv Ther* 28 (Suppl) 5: 1–18, 2011.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129–139, 2009.
- Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, Probstfield JL, Cushman WC, Ginsberg HN, Bigger JT, Grimm RH Jr, Byington RP, Rosenberg YD, Friedewald WT. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *ACCORD Study Group. N Engl J Med* 364: 818–828, 2011.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353: 2643–2653, 2005.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 837–853, 1998.
- Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): An open randomised controlled trial. *Lancet* 371: 1073–1084, 2008.
- Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: A cohort study. *Diabetologia* 52: 1732–1744, 2009.
- Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 52: 1745–1754, 2009.
- Colhoun HM; SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: A study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 52: 1755–1765, 2009.
- Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52: 1766–1777, 2009.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 55: 1577–1596, 2012.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393–403, 2002.

21. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 49: 289–297, 2006.
22. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359: 2072–2077, 2002.
23. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 27: 155–161, 2004.
24. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, Barrett-Connor E, Ehrmann DA, Walker EA, Fowler SE, Nathan DM, Kahn SE; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 54: 1150–1156, 2005.
25. DREAM (Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomised controlled trial. *Lancet* 368: 1096–1105, 2006.
26. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement SC, Henry RR, Hodis HN, Kitabchi AE, Mack WJ, Mudaliar S, Ratner RE, Williams K, Stentz FB, Musi N, Reaven PD; ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 364: 1104–1115, 2011.
27. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344: 1343–1350, 2001.
28. NAVIGATOR Study Group, Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauser B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamás G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozár J, Califf RM. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 362: 1463–1476, 2010.
29. Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 371: 1753–1760, 2008.

