

EFFETTI DELL'INSULINA BASALE SUL PROFILO LIPIDICO DEI PAZIENTI CON DMT2

PREMESSE

Secondo le più recenti linee guida, la scelta della terapia per il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) dovrebbe tener conto degli effetti dei farmaci ipoglicemizzanti sui principali fattori di rischio cardio-vascolare (CV), incluso il profilo lipidico (1).

Sono poco noti gli effetti della terapia insulinica sul profilo lipidico. In passato alcuni studi avevano suggerito che l'insulina potesse favorire i processi di aterogenesi, aumentando il rischio CV e la mortalità. Nello studio ORIGIN, tuttavia, non si è osservato nessun aumento della mortalità CV e dell'infarto miocardico nei pazienti trattati con insulina glargine (2).

LA METANALISI

Nella metanalisi (3), che ha valutato gli effetti sul profilo lipidico dell'insulina basale in confronto con altri farmaci ipoglicemizzanti nei pazienti con DMT2, sono stati inclusi i risultati di **23 studi randomizzati controllati (RCT)** (con **14133 pazienti**), che riportavano l'andamento dei parametri lipidici (colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi) in pazienti diabetici randomizzati a insulina basale vs altri farmaci ipoglicemizzanti esclusa l'insulina. Degli RCT inclusi nella metanalisi, 18 (78%) riportavano i dati relativi ai quattro parametri lipidici, mentre 5 studi (22%) riportavano i dati di 3 dei 4 parametri lipidici considerati.

L'insulina utilizzata era glargine in 18 studi, NPH in 4 studi e detemir in un solo studio. I comparatori attivi erano: agonisti del GLP1 (GLP1-RA) in 12 studi (exenatide *short-acting* o *long-acting*, liraglutide, dulaglutide, semaglutide), tiazolidinedioni (TZD) in 5 studi (di cui 3 con rosiglitazone), inibitori di DPP-4 (DPP4-i) in 3 studi, sulfaniluree (definite come "terapia *standard*" in associazione o meno a metformina) in 3 studi.

Effetti su colesterolo totale ed LDL

Rispetto al trattamento con insulina basale, si osservavano queste modifiche:

- con GLP1-RA: riduzione media di colesterolo totale (-3.8 mg/dL, p = 0.003) ed LDL (-4.2 mg/dL, p = 0.0001), correlata con miglioramento del compenso glicemico e riduzione del peso corporeo;
- con TZD: aumento di colesterolo totale (+16.2 mg/dL, p = 0.001) ed LDL (+ 5.1 mg/dL, p n.s.);
- con DPP4-i: variazioni non significative.

Effetti su colesterolo HDL

Rispetto al trattamento con insulina basale, si osservavano queste modifiche:

- con GLP1-RA: aumento non significativo (+0.34 mg/dL);
- con TZD: aumento (+3.5 mg/dL, p = 0.02), indipendente dagli effetti sul compenso glicemico e sul peso corporeo;
- con DPP4-i o terapia *standard*: nessun effetto.

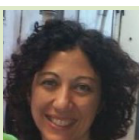
Effetti sui trigliceridi

La terapia con insulina basale migliorava significativamente i livelli di trigliceridi rispetto alla terapia *standard* (differenza media -3.8 mg/dl, p = 0.008), mentre non si osservavano differenze rispetto a GLP1-RA, DPP4-i e TZD. Le variazioni dei livelli di trigliceridi ottenute con l'insulina basale non si correlavano con gli effetti sul compenso glicemico e sul peso corporeo.

Conclusioni

Questa metanalisi suggerisce che gli ipoglicemizzanti e l'insulina basale hanno effetti diversi sul profilo lipidico:

- i GLP1-RA migliorano significativamente colesterolo totale ed LDL rispetto alla terapia con insulina basale;
- i TZD migliorano i livelli di HDL rispetto all'insulina basale ma aumentano i livelli di colesterolo totale ed LDL;
- l'insulina basale migliora significativamente i livelli di trigliceridi rispetto alla terapia con sulfanilurea;



- DPP4-i e sulfaniluree non hanno nessun effetto sul profilo lipidico.

COMMENTI

Lo studio conferma l'**impatto positivo sul profilo lipidico dei GLP1-RA**, che potrebbe contribuire alla protezione CV di questi farmaci. Gli effetti sul profilo lipidico potrebbero dipendere dalla riduzione del peso corporeo e dal miglioramento dell'insulino-resistenza, ma non è da escludere un'azione diretta sul metabolismo lipidico (4-5). Come in tutte le metanalisi, l'eterogeneità degli studi è il **limite** principale. Nessun *trial* è stato disegnato con l'obiettivo di valutare gli effetti della terapia ipoglicemizzante sul profilo lipidico e quindi il potere statistico potrebbe essere insufficiente. Gli studi con DPP4-i sono poco numerosi e con risultati molto eterogenei. Quelli con GLP1-RA sono più numerosi e hanno prodotto risultati più solidi, sebbene emergano differenze tra *short-* e *long-acting*: i primi riducono in maniera significativa solo i livelli di LDL-colesterolo, mentre i *long-acting* hanno effetti significativi sia su colesterolo totale che LDL. Nella maggior parte degli studi inoltre non è specificata la terapia ipolipemizzante, per cui non è possibile escludere un effetto confondente di statine o fibrati.

Non ci sono dati disponibili con altre insuline basali oggi utilizzate nella pratica clinica, quali degludec e glargine ad alta concentrazione. Tuttavia, ci sono evidenze che l'insulina possa avere effetti positivi sul metabolismo lipidico attraverso vari **meccanismi**, quali la soppressione della lipolisi periferica e della produzione epatica di trigliceridi, e di VLDL (6).

Dal punto di vista clinico pratico, questa metanalisi ci conferma la **sicurezza della terapia con insulina basale sul profilo lipidico** dei pazienti con DMT2, e un vantaggio in termini di riduzione dei livelli di trigliceridi.

BIBLIOGRAFIA

1. Garber AJ, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2019: executive summary. *Endocr Pract* [2019, 25: 69-100](#).
2. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* [2012, 367: 319-28](#).
3. Rigato M, et al. Effects of basal insulin on lipid profile compared to other classes of antihyperglycemic agents in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: 2464-74](#).
4. Hermansen K, et al. Liraglutide suppresses post-prandial triglyceride and apolipoprotein B48 elevations after a fat-rich meal in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Diabetes Obes Metab* [2013, 15: 1040-8](#).
5. Li L, et al. Liraglutide prevents hypoadiponectinemia-induced insulin resistance and alterations of gene expression involved in glucose and lipid metabolism. *Mol Med* [2011, 17: 1168-78](#).
6. Bunck MC, et al. One-year treatment with exenatide vs. insulin glargine: effects on post-prandial glycemia, lipid profiles, and oxidative stress. *Atherosclerosis* [2010, 212: 223-9](#).