

Οι ινσουλίνες υπερταχείας δράσης σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Γ. Παπαναστασίου¹

Ι. Αυγερινός^{1,2}

Θ. Καραγιάννης^{1,2}

Θ. Μιχαηλίδης^{1,2}

Α. Διάκος^{1,2}

Μ. Μάινου¹

Α. Τσάπας^{1,2}

Ε. Μπεκιάρη^{1,2}

Περίληψη

Σκοπός: Η εκτίμηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των υπερταχείας δράσεως σκευασμάτων ασπαρατικής ινσουλίνης (aspart) και ινσουλίνης lispro σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1) ή τύπου 2 (ΣΔτ2).

Μέθοδοι: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ορίστηκε η μεταβολή της μέσης τιμής της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Επιπλέον, εκτιμήθηκαν τέσσερα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας και τρία ασφαλείας.

Αποτελέσματα: Συνολικά, εννέα μελέτες με 5.931 ασθενείς συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση. Η θεραπεία με υπερταχείας δράσεως ινσουλίνες είχε παρόμοια επίδραση στη μεταβολή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, συγκριτικά με τις ινσουλίνες ταχείας δράσης. Ωστόσο, οι ινσουλίνες υπερταχείας δράσης συσχετίστηκαν με αποτελεσματικότερο έλεγχο των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης στη μία και στις δύο ώρες μετά το γεύμα. Τέλος, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη μεταβολή της τιμής γλυκόζης νηστείας, του σωματικού βάρους, της συνολικής δόσης ινσουλίνης, ούτε στην εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ή επεισοδίων υπογλυκαιμίας.

Συμπεράσματα: Οι ινσουλίνες υπερταχείας δράσης είναι εξίσου αποτελεσματικές και ασφαλείς όσο οι ινσουλίνες ταχείας δράσεως, επιδεικνύοντας επιπλέον όφελος στον έλεγχο της μεταγευματικής τιμής γλυκόζης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μία χρόνια νόσο που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη μεταβολικών διαταραχών που οδηγούν στην εμφάνιση υπεργλυκαιμίας ως αποτέλεσμα έλλειψης ινσουλίνης, αντίστασης στην ινσουλίνη ή συνδυασμού των δύο παραπάνω.¹ Ο επιπολασμός της νόσου ακολουθεί αυξητική τάση παγκοσμίως², και ένα μεγάλο ποσοστό των δαπανών υγείας κατευθύνεται στην αντιμετώπιση των μακροχρόνιων επιπλοκών της νόσου, μακροαγγειακών και μικροαγγειακών.^{3,4}

¹ Μονάδα Τεκμηριωμένης Ιατρικής & Κλινικής Έρευνας, Β' Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

² Διαβητολογικό Κέντρο, Β' Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Για την πρόληψη των μακροχρόνιων επιπλοκών της νόσου διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη ρύθμιση των ασθενών με τιμή-στόχο της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) κάτω από 7%.^{5,6} Ταυτόχρονα, απαραίτητη κρίνεται και η διατήρηση χαμηλών τιμών μεταγευματικής γλυκόζης.^{7,8} Για την επίτευξη του επιθυμητού γλυκαιμικού στόχου σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ικανοποιητικό έλεγχο προτείνεται, μεταξύ άλλων θεραπευτικών επιλογών, η εντατικοποίηση του θεραπευτικού σχήματος με χορήγηση ινσουλίνης.⁹

Οι ινσουλίνες ταχείας δράσης έχουν ως στόχο να μιμηθούν τη φυσιολογική έκκριση της ενδογενούς ινσουλίνης κατά τη λήψη γεύματος και να μειώσουν τα επίπεδα της μεταγευματικής τιμής γλυκόζης.¹⁰ Ωστόσο, τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα σκευάσματα ταχείας δράσεως ινσουλίνης παρουσιάζουν καθυστερημένη έναρξη δράσης και δεν αποτυπώνουν πλήρως τη φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης κατά τη λήψη γεύματος.¹¹

Οι ινσουλίνες υπερταχείας δράσης αποτελούν μία νεότερη κατηγορία γευματικών ινσουλινών κι έχουν ως στόχο την επίλυση του ανωτέρω προβλήματος. Βασικό χαρακτηριστικό τους γνώρισμα αποτελεί το διαφορετικό φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ, που αποσκοπεί στην καλύτερη προσομοίωση του φυσιολογικού ρυθμού έκκρισης της ινσουλίνης στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1) καθώς και στην υποκατάσταση της πρώιμης φάσης έκκρισης ινσουλίνης στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2).¹² Δύο σκευάσματα ινσουλινών υπερταχείας δράσης έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και είναι εμπορικά διαθέσιμα, η ασπαραγική ινσουλίνη υπερταχείας δράσης (faster aspart insulin, FIASP) καθώς και η υπερταχείας δράσης ινσουλίνη lispro (ultra-rapid insulin lispro, URLi).^{13,14}

Η επίδραση των ινσουλινών ταχείας δράσης στη θεραπεία ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη έχει μελετηθεί εκτενώς στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, ωστόσο δεν ισχύει το ίδιο για τις νεότερες ινσουλίνες υπερταχείας δράσης.¹⁵ Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης είναι ο έλεγχος της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των ινσουλινών υπερταχείας δράσης και ο προσδιορισμός της θέσης τους στη θεραπεία των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση διενεργήθηκε και παρουσιάζεται σύμφωνα με τις οδηγίες για τη διεξαγωγή συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων PRISMA.^{16,17}

Στρατηγική βιβλιογραφικής αναζήτησης

Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε από δύο ανεξάρτητους ερευνητές (ΓΠ και ΙΑ), έως τις 7 Δεκεμβρίου 2021, σε τρεις ηλεκτρονικές βιβλιογραφικές βάσεις: Medline (Pubmed), Embase (Ovid) και Cochrane Library. Στη στρατηγική αναζήτησης συμπεριελήφθησαν άρθρα δημοσιευμένα μόνο στην αγγλική γλώσσα και χρησιμοποιήθηκαν λέξεις-κλειδιά σε θεματικές ενότητες ή σε μορφή ελεύθερου κειμένου.

Επίσης, αναζητήθηκαν μελέτες σε διεθνείς βάσεις καταχώρησης κλινικών δοκιμών (clinicaltrials.gov), σε επίσημες ιστοσελίδες φαρμακευτικών εταιρειών καθώς και στα πρακτικά των ετήσιων συνεδρίων της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για τη Μελέτη του Διαβήτη (EASD) και της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) από το 2014 έως το 2021. Οποιοσδήποτε διαφωνίες συζητήθηκαν και επιλύθηκαν μεταξύ των ερευνητών.

Κριτήρια επιλογής μελετών

Επιλέξιμες για τη συστηματική ανασκόπηση ορίστηκαν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ1 ή ΣΔτ2, διάρκειας τουλάχιστον 12 εβδομάδων, που αξιολόγησαν τη χρήση ινσουλινών υπερταχείας δράσης, χορηγούμενων πριν την έναρξη του γεύματος, έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας δράσης ή του εικονικού φαρμάκου και παρουσίαζαν δεδομένα για τα επιθυμητά καταληκτικά σημεία. Αποκλείστηκαν οι μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, καθώς και μελέτες σε μη ενήλικες ή έγκυες ασθενείς.

Διαδικασία επιλογής μελετών

Τα αποτελέσματα της βιβλιογραφικής αναζήτησης ενσωματώθηκαν σε διαδικτυακό λογισμικό διαχείρισης βιβλιογραφικών αναφορών (Rayyan, Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar),¹⁸ αφαιρέθηκαν οι διπλότυπες καταχωρήσεις και πραγματοποιήθηκε η αξιολόγησή τους από ζεύ-

γη ανεξάρτητων ερευνητών (ΓΠ, ΙΑ, ΘΚ, ΘΜ, ΑΛ, ΜΜ). Η αξιολόγηση έλαβε χώρα αρχικώς σε επίπεδο τίτλου και περίληψης και στη συνέχεια εξετάστηκαν τα πλήρη κείμενα των αναφορών. Οποιαδήποτε διαφωνία επιλύθηκε μετά από συζήτηση μεταξύ των ερευνητών.

Καταληκτικά σημεία ενδιαφέροντος

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ενδιαφέροντος ορίστηκε η μεταβολή της τιμής της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ορίστηκαν η μεταβολή στην τιμή γλυκόζης νηστείας, στη μεταγευματική τιμή γλυκόζης μία και δύο ώρες μετά τη λήψη γεύματος, στο σωματικό βάρος και στην ημερήσια δόση γευματικής, βασικής και συνολικής ινσουλίνης. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ασφάλειας ορίστηκαν η επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων και υπογλυκαιμικών επεισοδίων εντός μίας ώρας από τη λήψη γεύματος.

Εξαγωγή δεδομένων

Ζεύγη ερευνητών (ΓΠ, ΙΑ, ΘΚ, ΘΜ, ΑΛ, ΜΜ) κατέγραψαν αρχικώς τα βασικά χαρακτηριστικά κάθε επιλέξιμης μελέτης καθώς και τα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν σε αυτές. Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε εξαγωγή δεδομένων για τα καταληκτικά σημεία ενδιαφέροντος. Διαφωνίες μεταξύ των ερευνητών επιλύθηκαν μετά από συζήτηση.

Στατιστική ανάλυση

Πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση όταν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για τουλάχιστον δυο μελέτες. Για τις συνεχείς μεταβλητές υπολογίστηκαν οι σταθμισμένες μέσες διαφορές (WMD) και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CIs), σύμφωνα με το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων με αντίστροφης διακύμανσης στάθμιση. Όπου δεν υπήρχαν δεδομένα για τις τιμές τυπικής απόκλισης (standard deviation, SD), αυτές υπολογίστηκαν βάσει του μεγέθους του δείγματος των μελετών, του τυπικού σφάλματος (standard error, SE) ή των αντίστοιχων 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης. Για τις διχοτομές μεταβλητές υπολογίστηκε ο λόγος συμπληρωματι-

κών πιθανοτήτων (Odds Ratio, OR) και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης σύμφωνα με το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων Mantel-Haenszel.

Η ύπαρξη στατιστικής ετερογένειας μεταξύ των μελετών αξιολογήθηκε μέσω του υπολογισμού του στατιστικού μέτρου I^2 , θεωρώντας τις τιμές άνω του 60% ενδεικτικές υψηλής ετερογένειας.

Πραγματοποιήθηκαν ξεχωριστές αναλύσεις βάσει του τύπου του σακχαρώδη διαβήτη καθώς και υπο-αναλύσεις με βάση τον τύπο του ανάλογου υπερταχείας δράσης ινσουλίνης (ασπαρτική ινσουλίνη ή ινσουλίνη lispro). Τέλος, αξιολογήθηκε η ετερογένεια για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο μέσω μιας post-hoc ανάλυσης ευαισθησίας ενσωματώνοντας κλινικές δοκιμές με παρόμοια διάρκεια παρέμβασης (26 εβδομάδες), οι οποίες συνέκριναν τις υπερταχείας δράσης ινσουλίνες χορηγούμενες σε ένα σχήμα θεραπείας με δόσεις βασικής ινσουλίνης και δόσεις εφόδου (basal-bolus).

Όλες οι αναλύσεις που αναφέρθηκαν πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του προγράμματος RevMan 5.3 (Nordic Cochrane Center, Copenhagen, Denmark).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αποτελέσματα αναζήτησης

Από την αρχική αναζήτηση προέκυψαν 11.907 αποτελέσματα. Μετά την αφαίρεση των διπλών εγγραφών, 10.059 αναφορές αξιολογήθηκαν σε επίπεδο τίτλου και περίληψης, και ακολούθως 39 αναφορές επιλέχθηκαν για έλεγχο του πλήρους κειμένου. Τελικά, στη συστηματική ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν 9 τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές που συμπεριέλαβαν 5.931 ασθενείς.¹⁹⁻²⁹ Η διαδικασία επιλογής παρουσιάζεται αναλυτικά με το διάγραμμα ροής στην Εικόνα 1. Οκτώ μελέτες συνέκριναν ινσουλίνες υπερταχείας δράσης έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας δράσης, ενώ μία μελέτη συνέκρινε την υπερταχείας δράσης ασπαρτική ινσουλίνη με εικονικό φάρμακο. Πέντε μελέτες συμπεριέλαβαν ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ1 και 4 ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ2. Όλες οι μελέτες ήταν διπλά-τυφλές, πολυκεντρικές και χρηματοδοτούμενες από την κατασκευάστρια φαρμακευτική εταιρεία.

Τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών και των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

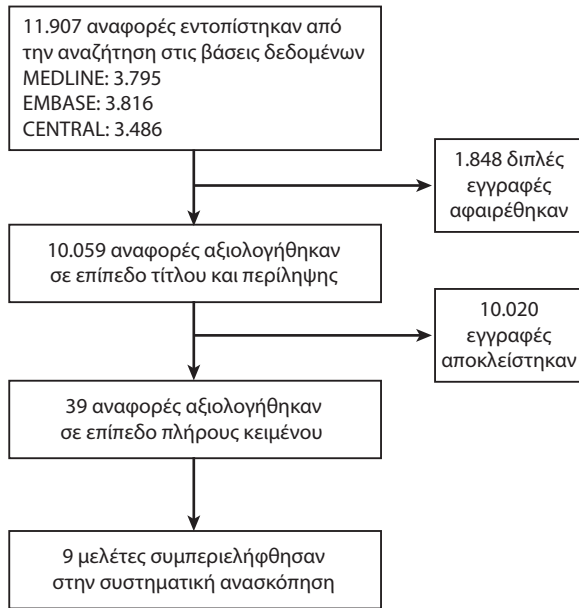
Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά μελετών που συμπεριελήφθησαν στην συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Μελέτη	Τύπος διαβήτη	Διάρκεια μελέτης (εβδομάδες)	Θεραπεία υποβάθρου	Βραχίονες μελέτης	Αριθμός ασθενών	HbA _{1c} (%)	BMI (kg/m ²)	Διάρκεια διαβήτη (έτη)	Ηλικία (έτη)
Blevins 2020 ¹⁹ (PRONTO-T2D; NCT03214380)	Τύπου 2	26	Ινσουλίνη glargine/ degludec	Υπεραχρείας δόσης ινσουλίνη lispro Ινσουλίνη lispro	336 337	7,3 7,3	32,1 32,4	16,4 16,6	60,2 61,0
Bowering 2017 ²⁰ (Onset 2; NCT01819129)	Τύπου 2	26	Ινσουλίνη glargine + μετροφομίνη	Υπεραχρείας δόσης ασπαραγική ινσουλίνη Ασπαραγική ινσουλίνη	345 344	8,0 7,9	31,5 31,0	13,2 12,3	59,6 59,4
Buse 2018 ²¹ (Onset 8; NCT02500706)	Τύπου 1	26	Ινσουλίνη degludec	Υπεραχρείας δόσης ασπαραγική ινσουλίνη Ασπαραγική ινσουλίνη	342 342	7,5 7,4	25,1 25,1	17,6 16,7	41,5 40,8
Klaff 2020 ²² Bue-Valleskey 2021 ²³ (PRONTO-T1D, NCT03214367)	Τύπου 1	26+26	Ινσουλίνη glargine/ degludec	Υπεραχρείας δόσης ινσουλίνη lispro Ινσουλίνη lispro	451 442	8,0 8,0	26,6 26,4	18,8 19,1	44,1 44,5
Klonoff 2019 ²⁴ (Onset 5, NCT02825251)	Τύπου 1	16	CSII	Υπεραχρείας δόσης ασπαραγική ινσουλίνη Ασπαραγική ινσουλίνη	236 236	7,5 7,5	26,2 26,5	25,0 23,3	43,3 43,6
Lane 2020 ²⁵ (Onset 9, NCT03268005)	Τύπου 2	16	Ινσουλίνη degludec ± μετροφομίνη ± SGLT2i	Υπεραχρείας δόσης ασπαραγική ινσουλίνη Ασπαραγική ινσουλίνη	546 545	7,2 7,1	33,4 33,3	19,4 19,4	62,6 62,1
Russel-Jones 2017 ²⁶ Mathieu 2018 ²⁷	Τύπου 1	26+26	Ινσουλίνη detemir	Υπεραχρείας δόσης ασπαραγική ινσουλίνη Ασπαραγική ινσουλίνη	381 380	7,6 7,6	26,4 26,7	20,9 19,3	46,1 43,7
Rodbard 2017 ²⁸ (Onset 3, NCT01850615)	Τύπου 2	32	Insulin detemir/ glargine/ NPH + μετροφομίνη	Υπεραχρείας δόσης ασπαραγική ινσουλίνη Ειζονικό φάρμακο	116 120	7,9 7,9	30,4 31,1	10,9 11,8	57,5 57,4
Warren 2021 ²⁹ (PRONTO-Pump-2, NCT03830281)	Τύπου 1	16	CSII	Υπεραχρείας δόσης ινσουλίνη lispro Ινσουλίνη lispro	215 217	7,6 7,5	27,0 27,2	25,9 25,4	48,2 44,7

Τα δεδομένα εμφανίζονται ως μέσες τιμές.

Συντομογραφίες: BMI: body mass index, δείκτης μάζας σώματος, CSII: continuous subcutaneous insulin infusion, αντίλια συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης.

HbA_{1c}: glycated hemoglobin, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, SGLT2i: Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, αναστολέας συμπιεταφορέας γλυκόζης-ντρίου 2



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής επιλογής μελετών.

Μεταβολή της μέσης τιμής γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c, %)

Όσον αφορά τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μεταβολή της μέσης τιμής με τη χορήγηση υπερταχείας δράσης ινσουλίνης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου που έλαβε ταχείας δράσης ινσουλίνη (ΣΔτ1: WMD -0,02%, 95% CI -0,08 έως 0,05, I²=61%, ΣΔτ2: WMD -0,02%, 95% CI -0,09 έως 0,4, I²=19%) (Εικόνα 2). Σε ανάλυση ευαισθησίας που συμπεριέλαβε κλινικές δοκιμές διάρκειας 26 εβδομάδων, στις οποίες τόσο στην ομάδα παρέμβα-

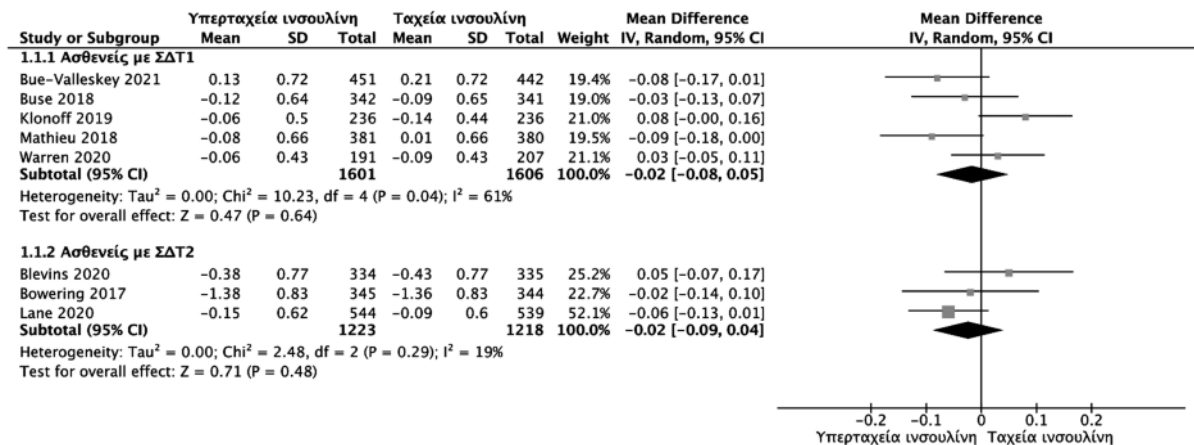
σης, όσο και στην ομάδα ελέγχου, η ινσουλίνη χορηγήθηκε σε ένα θεραπευτικό σχήμα basal-bolus, παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά με τη χορήγηση της υπερταχείας δράσης ασπαρτικής ινσουλίνης έναντι της συμβατικής ασπαρτικής ινσουλίνης στη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (WMD -0,09%, 95% CI -0,16 έως -0,02, I²=45%). Ωστόσο, η μείωση αυτή ήταν μικρής τάξης και δεν φαίνεται να έχει ιδιαίτερο κλινικό όφελος.

Μεταβολή στη μέση τιμή γλυκόζης νηστείας (fasting plasma glucose, FPG, mmol/l)

Έξι μελέτες συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μεταβολή της γλυκόζης νηστείας (ΣΔτ1: WMD έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας δράσης -0,12 mmol/L, 95% CI -0,43 έως 0,19, I²=33%, ΣΔτ2: WMD έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας δράσης 0,07 mmol/L, 95% CI -0,30 έως 0,44, I²=70%).

Μεταβολή στα επίπεδα της μεταγευματικής τιμής γλυκόζης μία και δύο ώρες μετά τη λήψη γεύματος (1-hour PPG increment and 2-hour PPG increment, mmol/l)

Η θεραπεία με σκευάσματα ινσουλινών υπερταχείας δράσης οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της μεταγευματικής τιμής γλυκόζης μία ώρα μετά τη λήψη γεύματος (ΣΔτ1: WMD έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας



Εικόνα 2. Μεταβολή στη μέση τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (%) με τα σκευάσματα υπερταχείας δράσης ινσουλίνης έναντι των ταχείας δράσεως ινσουλινών.

δράσης -0,94 mmol/L, 95% CI -1,17 έως -0,72, I²=0%, ΣΔτ2: WMD έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας δράσης -0,56 mmol/l, 95% CI -0,79 έως -0,32, I²=0%) (Εικόνα 3). Παρομοίως, διαπιστώθηκε σημαντική μείωση και μετά το πέρας δύο ωρών από τη λήψη γεύματος (ΣΔτ1: WMD -0,66 mmol/l, 95% CI -1,03 έως -0,28, I²=49%, ΣΔτ 2: WMD -0,47 mmol/l, 95% CI -0,78 έως -0,17, I²=18%) (Εικόνα 4).

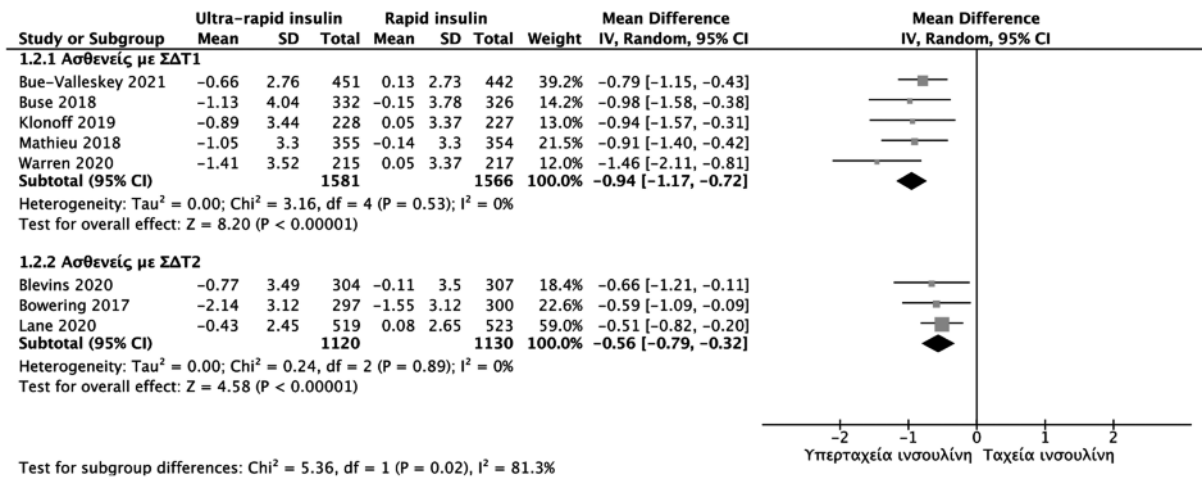
Μεταβολή στη μέση τιμή του σωματικού βάρους (body weight, kg)

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά με τη χορήγηση υπερταχείας δράσης ιν-

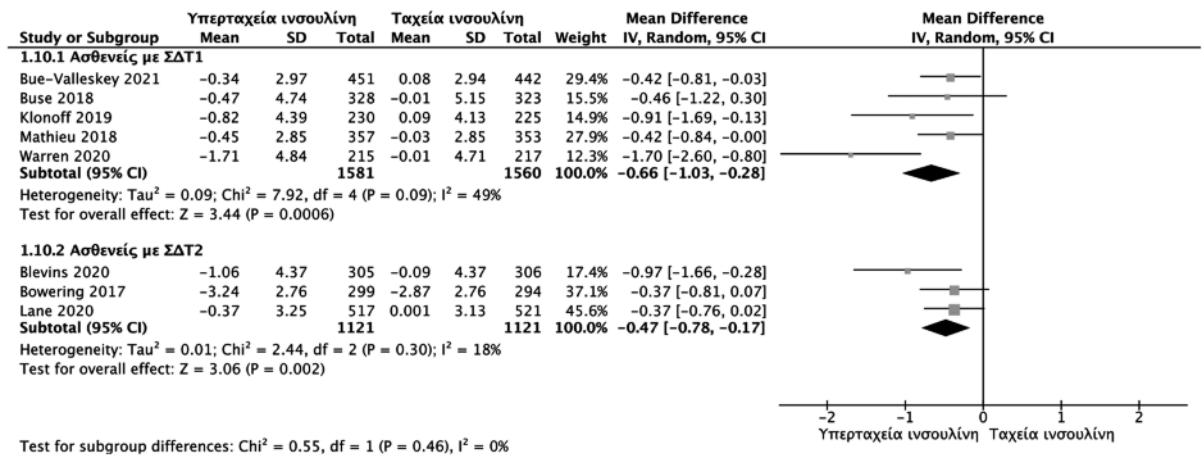
σουλινών έναντι της θεραπείας με συμβατικές ινσουλίνες ταχείας δράσης αναφορικά με τη μεταβολή του σωματικού βάρους (ΣΔτ1: WMD -0,06 kg, 95% CI -0,50 έως 0,38, I²=70%, ΣΔτ2: WMD 0,05kg, 95% CI -0,30 έως 0,40, I²=0%).

Μεταβολή στις χορηγούμενες μονάδες ινσουλίνης (international units, IU)

Όσον αφορά τις ανάγκες χορήγησης βασικής ινσουλίνης, δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά με τη χορήγηση των νεότερων υπερταχείας δράσης ινσουλινών (ΣΔτ1: WMD έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας δράσης -0,03 IU, 95% CI -0,60 έως 0,58, I²=0%, ΣΔτ2:



Εικόνα 3. Μεταβολή στα επίπεδα της μεταγενεματικής τιμής γλυκόζης (mmol/l) μία ώρα μετά το γεύμα με τα σκευάσματα υπερταχείας δράσης ινσουλίνης έναντι των ταχείας δράσεως ινσουλινών.



Εικόνα 4. Μεταβολή στα επίπεδα της μεταγενεματικής τιμής γλυκόζης (mmol/l) δύο ώρες μετά το γεύμα με τα σκευάσματα υπερταχείας δράσης ινσουλίνης έναντι των ταχείας δράσεως ινσουλινών.

WMD έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας δράσης 0,85 IU, 95% CI -0,97 έως 2,67, $I^2=0\%$). Ομοίως, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις ανάγκες χορήγησης ταχείας δράσεως ινσουλίνης (ΣΔτ1: WMD έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας δράσης -0,64 IU, 95% CI -1,93 έως 0,65, $I^2=28\%$, ΣΔτ2: WMD έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας δράσης 2,63 IU, 95% CI -0,08 έως 5,34, $I^2=0\%$). Αντιθέτως, αξίζει να σημειωθεί πως ενώ δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις συνολικές ανάγκες χορήγησης ινσουλίνης σε ασθενείς με ΣΔτ1 με τη θεραπεία με ινσουλίνες υπερταχείας δράσης (WMD έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας δράσης -0,62 IU, 95% CI -2,18 to 0,94, $I^2=16\%$), παρατηρήθηκε ήπια αύξηση της ημερήσιας συνολικής δόσης ινσουλίνης στους ασθενείς με ΣΔτ2 (WMD έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας δράσης 4,64 IU, 95% CI 0,56 έως 8,72, $I^2=0\%$).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Η χορήγηση των νεότερων σκευασμάτων ινσουλίνης δεν συσχετίστηκε με μεγαλύτερα ποσοστά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με τις συμβατικές ινσουλίνες ταχείας δράσης (ΣΔτ1: OR 0,97, 95% CI 0,72 έως 1,31, $I^2=19\%$, ΣΔτ2: OR 0,88, 95% CI 0,64 έως 1,21, $I^2=0\%$).

Επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας

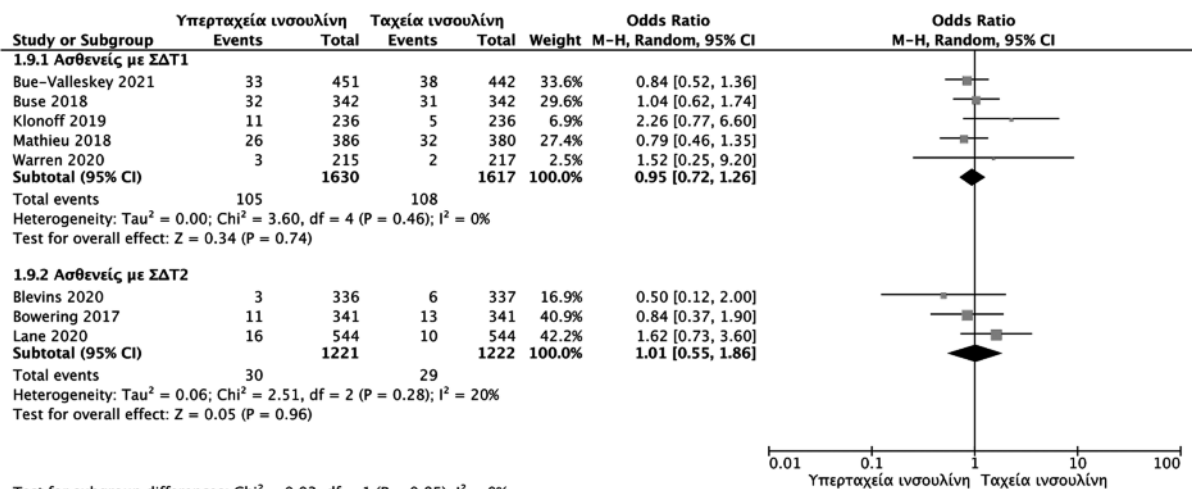
Με τη χορήγηση ινσουλινών υπερταχείας δράσης δεν παρατηρήθηκε αύξηση των συμβάντων σοβαρής υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με τις συμβατικές ινσουλίνες ταχείας δράσης τόσο στους ασθενείς με ΣΔτ1 (OR 0,95, 95% CI 0,72 έως 1,26, $I^2=0\%$), όσο και στους ασθενείς με ΣΔτ2 (OR 1,01, 95% CI 0,55 έως 1,86, $I^2=20\%$) (Εικόνα 5).

Επεισόδια μεταγευματικής υπογλυκαιμίας εντός μίας ώρας από τη λήψη γεύματος

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας ανάλυσης, η χορήγηση των σκευασμάτων ινσουλίνης υπερταχείας δράσης δεν συσχετίστηκε με αύξηση των επεισοδίων υπογλυκαιμίας εντός μίας ώρας μετά τη λήψη γεύματος σε σύγκριση με τις συμβατικές ινσουλίνες ταχείας δράσης (ασθενείς με ΣΔτ1: OR 1,14, 95% CI 0,98 έως 1,33, $I^2=0\%$, ασθενείς με ΣΔτ2: OR 1,10, 95% CI 0,81 έως 1,48, $I^2=0\%$).

Κλινικές δοκιμές που συμπεριελήφθησαν μόνο στη συστηματική ανασκόπηση

Από τις συνολικά εννέα κλινικές δοκιμές που επιλέχθηκαν, μια μόνο μελέτη συνέκρινε τη θεραπεία με υπερταχείας δράσης ασπαραγική ινσουλίνη έναντι εικονικού φαρμάκου. Γι' αυτόν τον λόγο, δεν ήταν δυνατό να αναλυθεί στο πλαίσιο μετα-



Εικόνα 5. Επίδραση της θεραπείας με ινσουλίνες υπερταχείας δράσης στην εμφάνιση επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας συγκριτικά με τις ταχείας δράσεως ινσουλίνες.

ανάλυσης, και παρουσιάζεται μόνο περιγραφικά στο πλαίσιο της συστηματικής ανασκόπησης. Πρόκειται για τη μελέτη Onset 3 (NCT01850615)²⁸, μια πολυκεντρική κλινική δοκιμή φάσης 3, με σκοπό τη σύγκριση της θεραπείας με υπερταχείας δράσης ασπαρτική ινσουλίνη σε θεραπευτικό σχήμα basal-bolus με ινσουλίνη detemir, glargine η ανθρώπινη ινσουλίνη και μετφορμίνη, έναντι της θεραπείας με εικονικό φάρμακο σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Στην ομάδα παρέμβασης που έλαβε υπερταχείας δράσης ασπαρτική ινσουλίνη τυχαιοποιήθηκαν 116 ασθενείς. Τα βασικά χαρακτηριστικά της μελέτης και των ασθενών που συμπεριελήφθησαν συνοψίζονται στον πίνακα 1. Η προσθήκη της υπερταχείας δράσης ασπαρτικής ινσουλίνης στο θεραπευτικό σχήμα οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση της μέσης τιμής γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (estimated treatment difference versus placebo -0.94%, 95% CI -1.17 to -0.72) καθώς και της μεταγενεματικής τιμής γλυκόζης. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση στο ποσοστό του αριθμού επεισοδίων υπογλυκαιμίας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εκτιμήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με τα νεότερα σκευάσματα ινσουλινών υπερταχείας δράσης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των αναλύσεων, η χορήγηση των νεότερων ινσουλινών υπερταχείας δράσης οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων μεταγενεματικής γλυκόζης πλάσματος στη μία και στις δύο ώρες μετά τη λήψη γεύματος σε σύγκριση με τις συμβατικές ινσουλίνες ταχείας δράσης. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σύγκρισης όσον αφορά τη μεταβολή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, της γλυκόζης νηστείας, του σωματικού βάρους και των απαιτούμενων δόσεων βασικής ή γευματικής ινσουλίνης. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε αύξηση των συνολικών χορηγούμενων μονάδων ινσουλίνης στους ασθενείς με ΣΔτ2 στην ομάδα θεραπείας με ινσουλίνες υπερταχείας δράσης. Αυτή η αύξηση μπορεί να αποδοθεί στην εντατικοποίηση της χορήγησης γευματικής ινσουλίνης για την επίτευξη ικανοποιητικής γλυκαιμικής ρύθμισης, υπογραμ-

μίζοντας την ανάγκη για καλύτερη τιτλοποίηση της δόσης βασικής ινσουλίνης. Επίσης, οι υπερταχείας δράσης ινσουλίνες επέδειξαν παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με τις συμβατικές ινσουλίνες ταχείας δράσης καθώς η χορήγησή τους δεν συσχετίστηκε με αύξηση του ποσοστού των ανεπιθύμητων ενεργειών ή του αριθμού των επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας.

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα διαθέσιμα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων ινσουλίνης υπερταχείας δράσης όταν αυτά χορηγούνται μέσω αντλίας συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης ή υβριδικών συστημάτων αντλιών ινσουλίνης κλειστού βρόγχου βασίζονται σε περιορισμένο αριθμό, μικρής χρονικής διάρκειας τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.^{24,29,30} Το γεγονός αυτό αναδεικνύει την ανάγκη για σχεδιασμό και διεξαγωγή περισσότερων κλινικών δοκιμών.

Όσον αφορά τους περιορισμούς της μελέτης, παρ' όλο που πραγματοποιήθηκε εκτενής αναζήτηση της βιβλιογραφίας, τα διαθέσιμα δεδομένα προέρχονται από έναν περιορισμένο αριθμό τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών με σύντομη διάρκεια παρέμβασης και σχετικά μικρό δείγμα ασθενών. Επίσης, παρατηρήθηκε υψηλός βαθμός ετερογένειας μεταξύ των μελετών, κάτι το οποίο θα μπορούσε να υποβαθμίσει την εγκυρότητα των ευρημάτων μας. Επιπρόσθετα, δεν εντοπίστηκαν επιλέξιμες μελέτες που να συνέκριναν τις νεότερες ινσουλίνες υπερταχείας δράσης μεταξύ τους.

Συμπερασματικά, οι υπερταχείας δράσης ινσουλίνες-ασπαρτική και lispro^{31,32} βελτιώνουν τον έλεγχο της μεταγενεματικής τιμής γλυκόζης και έχουν παρόμοια επίδραση στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και τις λοιπές μεταβολικές εκβάσεις, παρουσιάζοντας όμοιο προφίλ ασφάλειας συγκριτικά με τις αντίστοιχες συμβατικές ινσουλίνες ταχείας δράσης. Ωστόσο, από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν προκύπτει υπεροχή των ινσουλινών υπερταχείας δράσης στον συνολικό γλυκαιμικό έλεγχο. Δεδομένου του περιορισμένου αριθμού των διαθέσιμων μελετών, κρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή μελλοντικών κλινικών δοκιμών για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειάς τους μακροπρόθεσμα καθώς και για την τεκμηρίωση της θέσης τους στην κλινική πράξη.

Abstract

Papanastasiou G, Avgerinos I, Karagiannis T, Michailidis T, Liakos A, Mainou M, Tsapas A, Bekiari E. Ultra-rapid-acting insulins for adults with type 1 and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Hellenic Diabetol Chron* 2020; 3: 222-231

Aim: To assess the efficacy and safety of the novel, ultra-rapid acting insulins aspart and lispro in adults with type 1 or type 2 diabetes.

Methods: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials was performed. The primary outcome was change in HbA1c from baseline. Additionally, four efficacy and three safety endpoints were assessed.

Results: Nine studies comprising 5.931 patients were included in the systematic review. Treatment with ultra-rapid acting insulins had a similar effect on change in HbA1c, compared with rapid-acting insulins. However, ultra-rapid insulins reduced 1-hour and 2-hour postprandial glucose compared with rapid-acting insulins. No difference was evident in terms of change in fasting plasma glucose, body weight, total, basal or bolus insulin dose, incidence of serious adverse events and hypoglycaemia.

Conclusions: Ultra-rapid acting insulins were as efficacious and safe as rapid-acting insulins, demonstrating a favourable effect solely on PPG control.

Βιβλιογραφία

1. *American Diabetes Association*; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl.1): S15-S33.
2. Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-22.
3. Yang W, Dall TM, Beronjia K, et al. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care* 2018; 41: 917-28.
4. Massi-Benedetti M. The Cost of Diabetes Type 1 in Europe The CODE-2 Study. *Diabetologia* 2002; 45: S1-4.
5. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (the Diabetes & Aging study). *Diabetes Care* 2019; 42: 416-26.
6. Care D, Suppl SS. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021; 44: S73-84.
7. Taylor RH. Post-prandial hyperglycaemia and diabetic complications. *Pract Diabetes* 1993; 10(Suppl. 6): 1-7.
8. Ceriello A, Davidson MB. Point: Postprandial glucose levels are a clinically important treatment target. *Diabetes Care* 2010; 33: 1905-10.
9. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003; 289: 2254-64.
10. Misra S, Mathieu C. Are newer insulin analogues better for people with Type 1 diabetes? *Diabet Med* 2020; 37: 522-31.
11. Sharma AK, Taneja G, Kumar A, et al. Insulin analogs: Glimpse on contemporary facts and future prospective. *Life Sci* 2019; 219: 90-9.
12. Evans M, Wilkinson M, Giannpolou A. Fast-Acting Insulin Aspart: The Rationale for a New Mealtime Insulin. *Diabetes Ther* 2019; 10: 1793-800.
13. Haahr H, Heise T. Fast-Acting Insulin Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences. *Clin Pharmacokinet* 2020; 59: 155-172.
14. Heise T, Linnebjerg H, Coutant D, et al. Ultra rapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues: A phase 1 randomized, crossover study. *Diabetes, Obes Metab* 2020; 22: 1789-98.
15. Nicolucci A, Ceriello A, Di Bartolo P, et al. Rapid-Acting Insulin Analogues Versus Regular Human Insulin: A Meta-Analysis of Effects on Glycemic Control in Patients with Diabetes. *Diabetes Ther* 2020; 11: 573-84.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: 332-6.
17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. for the PRISMA Group. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; 339: b2700.
18. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016; 5: 1-10.
19. Blevins T, Zhang Q, Frias JP, et al. Randomized double-blind clinical trial comparing ultra rapid lispro with lispro in a basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: Pronto-t2d. *Diabetes Care* 2020; 43: 2991-8.
20. Bowering K, Case C, Harvey J, et al. Faster aspart versus insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: The onset 2 trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 951-7.
21. Buse JB, Carlson AL, Komatsu M, et al. Fast acting insulin aspart versus insulin aspart in the setting of insulin degludec treated type 1 diabetes: Efficacy and safety from a randomized double blind trial. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2885.
22. Klaff L, Cao D, Dellva MA, et al. Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: Results from the 26-week PRONTO-T1D study. *Diabetes, Obes Metab* 2020; 22: 1799-807.

23. *Bue-Valleskey J, Klaff L, Cho JJ, et al.* Long-Term Efficacy and Safety of Ultra Rapid Lispro (URLi) in Adults with Type 1 Diabetes: The PRONTO-T1D Extension. *Diabetes Ther* 2021; 12: 569-80.
24. *Klonoff DC, Evans ML, Lane W et al.* A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). *Diabetes, Obes Metab* 2019; 21: 961-7.
25. *Lane WS, Favaro E, Rathor N, et al.* A randomized trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin as part compared with insulin as part, both in combination with insulin degludec with or without metformin, in adults with type 2 diabetes (Onset 9). *Diabetes Care* 2020; 43: 1710-6.
26. *Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al.* Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: Results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). *Diabetes Care* 2017; 40: 943-50.
27. *Mathieu C, Bode BW, Franek E, et al.* Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes, Obes Metab* 2018; 20: 1148-55.
28. *Rodbard HW, Tripathy D, Vidrio Vel zquez M, et al.* Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized, 18-week, open-label, phase 3 trial (onset 3). *Diabetes, Obes Metab* 2017; 19: 1389-96.
29. *Warren M, Bode B, Cho JJ, et al.* Improved postprandial glucose control with ultra rapid lispro versus lispro with continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes: PRONTO-Pump-2. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 1552-61.
30. *Bode B, Carlson A, Liu R et al.* URL (URLi) demonstrates similar time in target range to L with the MM 670G hybrid closed-loop system. *D* 2020; 63: (Suppl 1): 327.
31. *Novo Nordisk.* FIASP (insulin aspart). U.S. Food and Drug Administration. [Internet]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/208751s010s011bl.pdf.
32. *Eli Lilly and Company.* Lyumjev (insulin lispro). U.S. Food and Drug Administration. [Internet]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761109s000bl.pdf

Λέξεις-κλειδιά:

Υπερταχείας δράσεως ινσουλίνες
Αντιδιαβητικά φάρμακα
Γλυκαιμικός έλεγχος
Συστηματική ανασκόπηση

Key words:

Ultra-rapid-acting insulins
Antidiabetic drugs
Glycaemic control
Systematic review