

Analoghi dell'insulina Sempre a tutti

Geremia B. Bolli

Sezione Medicina Interna, Endocrinologia e Metabolismo, Dipartimento Medicina Interna, Università di Perugia

Come si è arrivati agli analoghi dell'insulina umana

Nel 1922, esattamente il giorno 3 gennaio, divenne improvvisamente disponibile l'estratto pancreatico di Toronto per la cura della chetoacidosi diabetica (il Nobel fu assegnato a Fredrick Banting e John McLeod; il primo lo divise con Charles Best, il secondo con James Collip). Negli anni e decenni successivi, fino al 1980, l'insulina è stata sempre estratta da pancreas di animali (più spesso maiale, ma anche bue). I progressi nel processo di estrazione hanno portato a disporre di insuline sempre più purificate da contaminanti, con conseguente riduzione di allergia e immunogenicità. Molti di noi ricorderanno alla fine degli anni '70 le insuline monocomponenti (Novo), quelle altamente purificate di Nordisk, e la "pork purified" di Eli Lilly. Si trattava di insulina porcina, molto vicina alla molecola di insulina umana (la differenza era solo di 1 aminoacido). Era un'insulina ottimamente tollerata, non immunogena. Per gli osservanti della religione musulmana era disponibile l'insulina bovina, che si diversificava di più di quella di origine suina dall'umana, ed era, quindi, più immunogena.

Nel 1980, Eli Lilly introdusse sul mercato l'insulina "umana". Ovviamente non era estrattiva, ma prodotta in laboratorio con la moderna tecnica del DNA ricombinante. Nella struttura primaria era identica all'insulina umana. Immediatamente, le ditte Novo e Nordisk produssero anch'esse insulina "umana" con tecnica di laboratorio simile, ma diversa da quella di Eli Lilly (semi-sintetica). Il 1980 segna l'inizio del declino dell'insulina di estrazione animale e il rapido espandersi della disponibilità di insulina "umana". Ciò è avvenuto nonostante l'opposizione, molto decisa, di alcuni opinion leaders come Michael Berger che, fra gli anni 80

e 90, faceva notare l'assenza di vantaggi in termini di farmacocinetica e farmacodinamica dell'insulina umana rispetto all'insulina porcina monocomponente nonostante molti diabetologi avessero notato una durata d'azione più breve delle insuline ritardo "umane" rispetto a quelle animali (NPH, lenta, ultralenta). Oggi, le insuline animali sono sostanzialmente irripetibili e in pratica sostituite dall'insulina umana. Più di 25 anni dopo, ci possiamo chiedere: è stato utile il passaggio dalle insuline animali a quella umana? Ci sono stati vantaggi con l'uso dell'insulina umana per i pazienti diabetici?

Si potrebbe dire di no perché ironicamente oggi tendiamo a non usare più l'insulina umana, preferendo i suoi analoghi. Michael Berger aveva ragione, la cinetica dell'insulina umana non si è tradotta in vantaggi rispetto a quella porcina purificata e i pochi casi di lieve allergia che sono migliorati qua e là con il passaggio all'insulina umana non sono bastati a dare il significato storico di una tappa all'introduzione dell'insulina umana nella terapia del diabete mellito. Ma un grande merito l'insulina umana l'ha avuto, al di là di garantire la standardizzazione della produzione di quantità teoricamente illimitate e la sua indipendenza dalla disponibilità di animali (suini). Ha avuto il merito di sfruttare la tecnica del DNA ricombinante che ha consentito di produrre molecole "diverse" dall'insulina umana: gli analoghi. Senza la tecnica del DNA ricombinante, la sintesi in laboratorio di un analogo ad azione rapida o ritardata non si sarebbe tradotta in realtà terapeutica per i pazienti diabetici.

Perché l'insulina "umana" no e gli "analoghi" sì nella terapia del diabete mellito

Per la somministrazione endovenosa, l'insulina umana

è per definizione il gold standard. Il problema nasce con la più frequente somministrazione sottocutanea (sc) dell'insulina. I problemi sono diversi per l'insulina umana ad azione rapida e per quella ad azione ritardata.

Insulina umana ad azione rapida

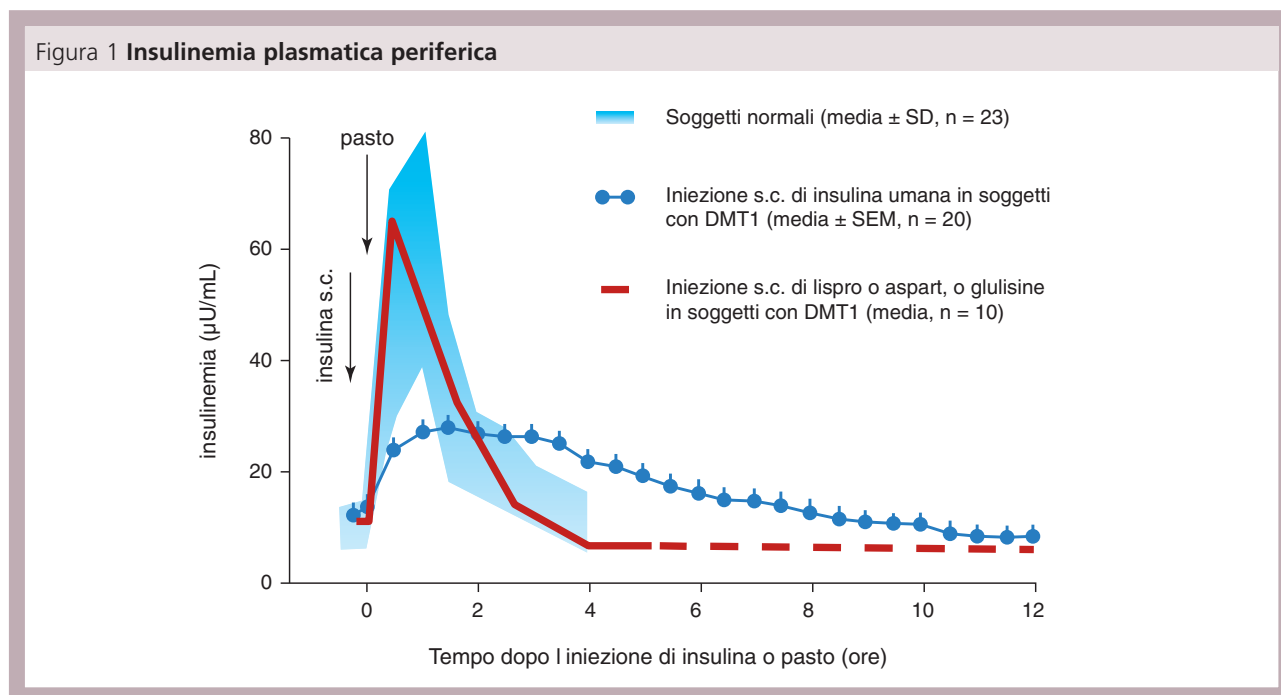
La cute è una formidabile barriera all'assorbimento, anche una volta che è stata penetrata dall'ago con deposizione dell'insulina nel sc. L'insulina umana si presenta in esameri (6 molecole di insulina tenute insieme da zinco) che hanno una dimensione troppo grande per essere assorbiti dai capillari ed entrare nel circolo ematico. Ciascun esamero deve prima scindersi in 3 dimeri, ognuno dei quali poi si scinde in 2 monomeri, la vera forma di assorbimento di insulina dal sc.

La dissociazione esameri → dimeri → monomeri comincia lentamente nell'arco di decine di minuti e prosegue per molte ore. È attesa, quindi, una cinetica (farmacocinetica) di insulina nel plasma caratterizzata da un picco modesto o assente al momento dell'iniezione sc e da un rilascio graduale e sostenuto nell'arco di 6-8 ore (Figura 1) (1, 2). Infatti, se si confronta questa cinetica con quella dei soggetti normali non diabetici in risposta al pasto (Figura 1) (1, 2), si notano facilmente il ritardo dell'incremento dell'insulinemia dopo

iniezione sc di insulina umana rispetto all'ingestione del pasto, l'assenza del picco a 60-90 minuti e l'eccesso di insulina nel plasma dopo la 3^a ora.

Questa cinetica "non fisiologica" dell'insulina umana iniettata sc ha due conseguenze negative sul controllo glicemico post prandiale: da un lato, la mancanza del picco precoce di insulina si traduce in iperglicemia a 1-2 ore dal pasto, dall'altro l'eccesso di insulina dopo la 3^a ora può dar luogo a ipoglicemia post prandiale tardiva. Prima della disponibilità degli analoghi ad azione rapida, si sfruttava la regola dell' "intervallo insulina-pasto" che i giovani diabetologi di oggi non hanno conosciuto. Si iniettava l'insulina umana 15-30-45 minuti prima del pasto a seconda della glicemia pre prandiale. Anche se efficace, questa regola comportava 2 importanti problemi: poca popolarità fra i pazienti (è facile immaginare quanto sia scomodo o inattuabile per chi ha brevi pause pasto applicarla rigorosamente nella vita quotidiana) e rischio di ipoglicemia prima-durante il pasto con intervalli iniezione-pasto > 20 minuti.

Si capisce, quindi, come alla fine degli anni 80 la tecnica del DNA ricombinante sia stata indirizzata a produrre insulina umana modificata (analoghi) con lo scopo di "velocizzare" l'assorbimento dopo iniezione sc.



Insulinemia plasmatica periferica in soggetti normali non diabetici dopo pasto, e in pazienti con diabete mellito tipo 1 dopo iniezione sc di 0,15 U/kg di insulina umana regolare o analogo ad azione rapida. Mod. da (1, 2).

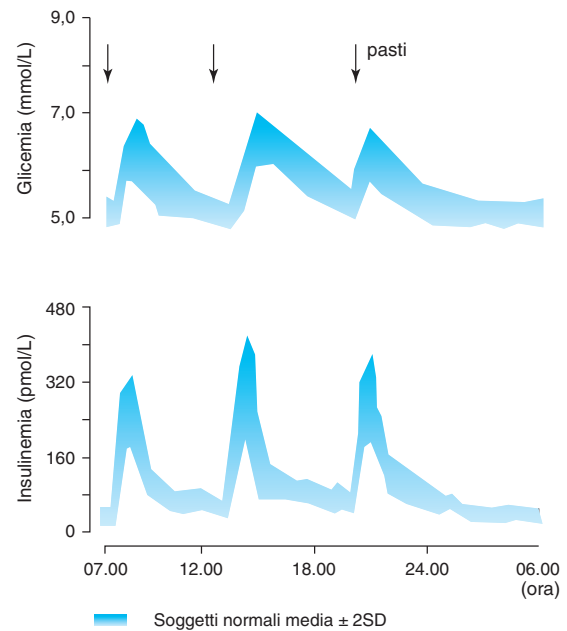
Insulina umana ad azione ritardata

Nel 1946, fu commercializzata l'insulina ad azione ritardata denominata NPH in onore del suo inventore Hans Christian Hagedorn della Nordisk. Questa insulina è chiamata anche isofano perché ottenuta in presenza di quantità stechiometricamente uguali di insulina e protamina (una proteina) a pH neutro. Anche se qualche anno dopo (1951) furono introdotte le insuline "lente" (semilenta, lenta, ultralenta) che si basavano sul principio dell'eccesso di zinco come agente ritardante, è stata l'NPH ad avere il maggior successo commerciale in più di 60 anni di uso. I motivi sono la sua maneggevolezza e la sua miscibilità con l'insulina ad azione rapida (al contrario dell'insulina lenta il cui lo zinco complessa l'insulina rapida nella miscela che pertanto finisce per acquisire caratteristiche diverse dalle due componenti originali). NPH è oggi il best-seller dell'insulina ritardata nel mondo.

NPH è un buon esempio di un farmaco di cui si sono comprese farmacocinetica e farmacodinamica solo a distanza di 50 anni dalla commercializzazione e dal largo impiego. NPH dovrebbe essere un'insulina basale, cioè che provveda a fornire il fabbisogno di insulina nello stato di digiuno, come per esempio quello notturno (Figura 2) (2). L'insulina basale fisiologica è piatta, senza picco, la sua finalità è frenare lipolisi e produzione epatica di glucosio per mantenere la glicemia a digiuno normale (Figura 2) (2). Quando invece si studia l'attività farmacodinamica di NPH (Figura 3) (3), si nota un importante picco di azione fra la 4^a e la 6^a ora dall'iniezione e un successivo rapido esaurimento. Trasferendo questa informazione ai pazienti diabetici, si può immaginare che una dose di NPH, iniettata alla sera, possa causare ipoglicemia dopo la mezzanotte (a causa del picco) e all'alba iperglicemia (a causa dell'esaurirsi dell'azione insulinica). Un altro problema di NPH è la sua insolubilità che comporta variabilità di assorbimento: NPH è una sospensione che va agitata prima dell'uso per avere una ri-sospensione omogenea dell'insulina. Nonostante ciò, l'assorbimento sc di un'insulina insolubile è più variabile da volta a volta di un'insulina solubile (ad azione rapida) e ciò è causa di notevoli oscillazioni della glicemia da giorno a giorno.

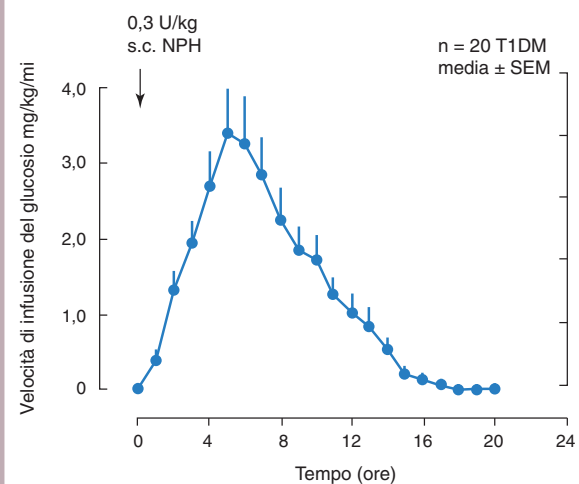
È comprensibile, quindi, come anche per l'insulina ad azione ritardo, così come per quella ad azione rapida, si siano cercate e create modifiche alla molecola dell'insulina umana, sintetizzando analoghi con caratteristiche migliorative rispetto all'NPH.

Figura 2 **Insulinemia plasmatica periferica e glicemia**



Insulinemia plasmatica periferica e glicemia in soggetti normali non diabetici durante 24 ore, a digiuno e dopo pasto. Mod. da (2).

Figura 3 **Farmacodinamica dell'insulina NPH**



Farmacodinamica dell'insulina NPH dopo iniezione di 0,3 U/kg in soggetti con diabete mellito tipo 1. Mod. da (3).

Gli analoghi dell'insulina ad azione rapida

Nel 1996 è stato commercializzato il primo analogo ad azione rapida: il lispro. Pochi anni dopo si è reso disponibile l'aspart e, più recentemente, il terzo candidato: la glulisina. A tutti è nota la struttura primaria di questi analoghi, diversa per ognuno di essi, ma che interessanti dà luogo ad una cinetica simile (Figura 1), tant'è che si parla di azione di classe di analogo ad azione rapida, non di azione di questo rispetto a quell'analogo. Grazie all'inversione della sequenza di 2 aminoacidi (lispro) o alla sostituzione di 1 aminoacido (aspart) o 2 (glulisina che in più è priva di zinco), gli analoghi ad azione rapida sono assorbiti molto più rapidamente dopo iniezione sc rispetto all'insulina umana regolare, danno luogo ad un elevato e precoce picco insulinemico e la loro concentrazione plasmatica dopo la 3^o ora si riduce più rapidamente, mimando la fisiologia della dinamica insulinica prandiale dei soggetti normali non diabetici (Figura 1). Questo è possibile perché la modifica di aminoacidi degli analoghi (e per la glulisina l'assenza di zinco) indebolisce le forze associative fra monomeri all'interno degli esameri così che dopo iniezione sc, la riduzione della concentrazione insulinica favorisce la rapida dissociazione di esameri in dimeri e monomeri con conseguente immediato assorbimento.

È facile prevedere i vantaggi della somministrazione dell'analogo rapido rispetto all'insulina umana regolare al pasto: minore iperglicemia post prandiale (a 1 e 2 ore), minore rischio di ipoglicemia tardiva, migliore qualità di vita (flessibilità, possibilità di iniettare insulina con il pasto, durante o dopo il pasto). È esattamente quello che studi ben condotti hanno dimostrato (4).

Oggi sarebbe difficile contestare il concetto che l'insulina del pasto di prima scelta è l'analogo ad azione rapida, *in primis* per ridurre l'iperglicemia post prandiale, ma anche per ridurre il rischio di ipoglicemia tardiva, sempre per migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Gli analoghi dell'insulina ad azione ritardata

Glargine è stato il primo analogo ad azione ritardata commercializzato nel 2000; alcuni anni dopo è arrivata detemir. Al contrario degli analoghi ad azione rapi-

da, quelli ad azione ritardata non solo differiscono come struttura primaria, ma anche come meccanismo d'azione, farmacocinetica e farmacodinamica.

Glargine e detemir hanno però in comune il vantaggio storico rispetto a NPH (e a lenta) di essere insuline solubili e, pertanto, per definizione hanno un assorbimento sc più riproducibile rispetto quello dell'insolubile NPH. Quindi sono un indubbio progresso.

Glargine ha un profilo d'azione piatto che nel digiuno arriva e supera le 24 ore (Figura 4) (5). Va somministrata una volta al dì, la sera, titolando la dose idealmente per ottenere una glicemia a digiuno di 100 mg/dl in assenza di ipoglicemia notturna. Detemir è superiore a NPH non presentando il picco d'azione a dosi terapeutiche. Ha tuttavia una durata d'azione più breve di glargine (circa 17 ore nei pazienti con diabete tipo 1, nella cui maggioranza va somministrata ogni 12 ore) (Figura 4). È preferibile sdoppiare la dose di detemir, piuttosto che aumentarla per allungarne la durata d'azione, in quanto l'aumento della dose serale può portare alla comparsa di una "gobba" d'azione che può causare ipoglicemia notturna. La titolazione di detemir serale dovrebbe corrispondere ai principi di glargine, cioè garantire una normoglicemia mattutina in assenza di ipoglicemia notturna. Nel diabete tipo 2 detemir può essere somministrata una volta al dì più spesso che nel tipo 1, in dipendenza della secrezione endogena residua di insulina dei singoli pazienti. Una caratteristica unica di detemir è quella di ridurre lievemente l'incremento ponderale (da 0,5 a 1,5 Kg circa) che si osserva sempre quando la terapia insulinica migliora il controllo glicemico e che può arrivare a 2-3 kg in media con insulina NPH e glargine.

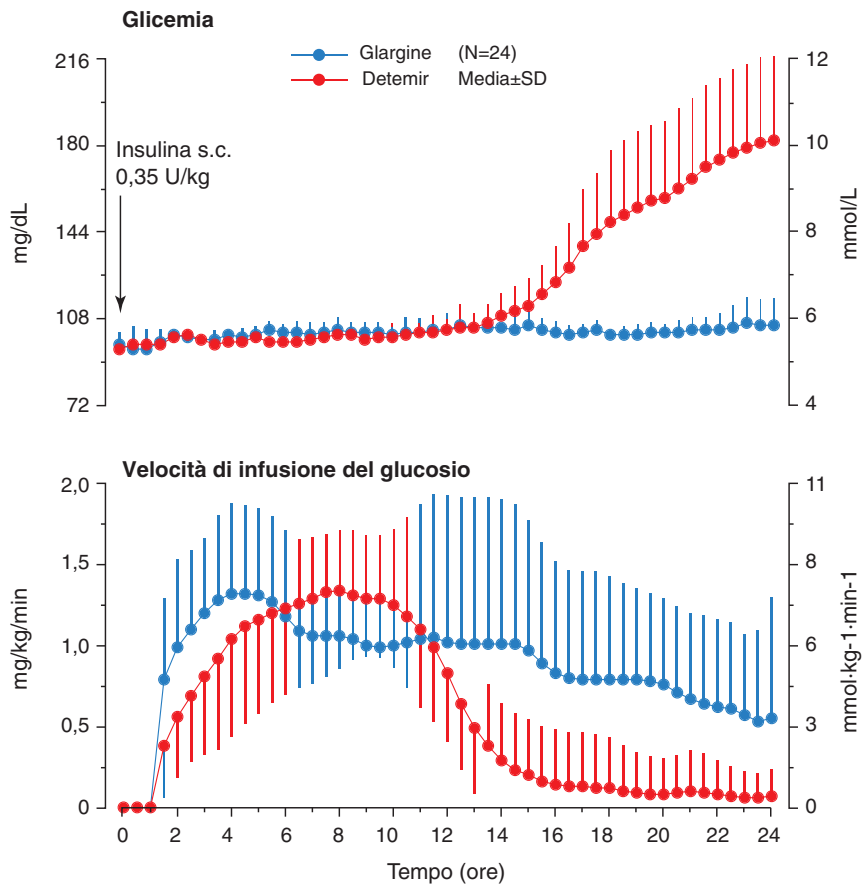
Le caratteristiche farmacocinetiche superiori di glargine e detemir rispetto a NPH, rendono possibile anticiparne i vantaggi farmacodinamici: minore ipoglicemia notturna, glicemia a digiuno più bassa, minore variabilità della glicemia da giorno a giorno. È esattamente quello che molti studi hanno provato (4).

A chi somministrare gli analoghi dell'insulina

Diabete mellito tipo 1

Ad ogni età, dalla nascita alla morte, il diabete tipo 1 è la stessa malattia: mancanza assoluta di insulina endogena. Ad ogni età, pertanto, nel diabete tipo 1 si richiede la sostituzione totale del fabbisogno insulinico con

Figura 4 Confronto fra la farmacodinamica dell'insulina glargine e detemir



Confronto fra la farmacodinamica dell'insulina glargine e detemir in soggetti con diabete tipo 1 dopo iniezione di 0,35 U/kg. Mod. da (5)

insulina basale (per il digiuno) e prandiale (per i pasti).

Il gold standard è il microinfusore che ha il vantaggio di impiegare insulina ad azione rapida infusa sc in modo continuo per realizzare l'insulinizzazione basale. Tuttavia, la combinazione glargine più analogo rapido ad ogni pasto è "non inferiore" rispetto al microinfusore come grado di controllo glicemico. È possibile, ma da provare, che questo sia ottenibile anche con detemir (2 volte al dì nella maggioranza dei pazienti).

Oggi, tutti i pazienti con diabete tipo 1 dovrebbero usare l'analogo rapido al momento del pasto per beneficiare dei vantaggi sopra ricordati. Riguardo all'insulina basale, tutti i pazienti con diabete tipo 1 dovrebbero abbandonare NPH e usare glargine o detemir (con le differenze sopra ricordate fra le 2 insuline basali). È importante che questa semplice conclusione sia condi-

visa dai pediatri che dovrebbero abbandonare NPH (e insuline premiscelate con NPH) e usare solo glargine o detemir a qualunque età del bambino e dai geriatri perché nell'anziano la prevenzione dell'ipoglicemia, il vero goal della terapia, si raggiunge più agevolmente con gli analoghi che con l'insulina umana.

Rovesciando la domanda: esistono casi in cui è preferibile usare l'insulina umana al posto degli analoghi? No, non esistono con una eccezione: paesi sottosviluppati in cui per ragioni economiche gli analoghi non sono disponibili sul mercato.

Diabete mellito tipo 2

È più semplice, più facile, più sicuro (meno ipoglicemia) usare gli analoghi dell'insulina rispetto all'insulina umana nel diabete mellito tipo 2.

Al momento del pasto, l'analogo rapido previene l'iperglicemia post prandiale meglio dell'insulina umana con una migliore flessibilità (iniezione al momento del pasto). È vero, non ci sono studi evidence-based che dimostrino che con l'analogo rapido ai pasti l'HbA_{1c} si riduca di più rispetto all'insulina umana regolare. Ma sappiamo che l'iperglicemia post prandiale ha comunque un peso sull'HbA_{1c}, e, probabilmente, è un fattore aggiuntivo di rischio cardiovascolare.

Anche se l'NPH ha dato ottimi risultati negli studi treat-to-target (6, 7), gli analoghi ad azione ritardata glargine (6) e detemir (7), quest'ultima 2 volte al dì, riducono il rischio di ipoglicemia che comporta la titolazione aggressiva della dose di NPH. E poiché l'accettabilità della terapia insulinica da parte del paziente dipende anche dal rischio ipoglicemia (specie se notturna), è altamente raccomandabile evitare l'uso di NPH nella terapia intensiva (*treat-to-target*) dove gli obiettivi sono la normoglicemia e l'HbA_{1c} <6,5%, preferendo glargine o detemir.

Esiste ancora un'indicazione all'uso di insulina umana regolare nel diabete tipo 2? No, tutti dovrebbero usare l'analogo rapido al momento del pasto, se non altro per il minimo comun denominatore della convenienza, cioè maggiore flessibilità dell'impiego ai pasti. Esiste ancora un'indicazione all'uso di NPH come insulina basale nel diabete tipo 2? Sì, esiste: nel paziente molto anziano o pluri-complicato, o comunque nel quale non sia indicato mantenere l'HbA_{1c} <6,5%, ma piuttosto fra 8,0 e 9,0%, allora si può usare NPH (terapia "non-intensiva"). Quando si "allenta" il target glicemico, il rischio ipoglicemia con qualunque insulina si riduce e allora gli analoghi ad azione ritardo non sono più vantaggiosi rispetto a NPH.

Conclusioni

Gli analoghi dell'insulina sia ad azione rapida sia ritardata, andrebbero usati sempre nel diabete tipo 1. Detto questo, occorre che siano impiegati secondo regole d'ingaggio precise, in assenza delle quali gli analoghi non danno sul piano pratico i vantaggi attesi in termini

di controllo glicemico. Gli analoghi ad azione ritardo devono ottimizzare la glicemia del digiuno, quelli prandiali devono essere somministrati ad ogni pasto (comprese merende) per migliorare la glicemia post prandiale.

Gli analoghi ad azione rapida dovrebbero essere sempre usati nel diabete tipo 2 ad ogni pasto adeguando la dose alla glicemia a 2 ore dopo pasto. Per l'insulina basale, la preferenza va data agli analoghi ad azione ritardata quando l'obiettivo della terapia insulinica sia HbA_{1c} <6,5%. In questo caso la glicemia a digiuno dovrebbe essere 100 mg/dl. L'uso di NPH è ancora possibile quando invece l'obiettivo glicemico sia non-intensivo con HbA_{1c} fra 8,0 e 9,0%.

Bibliografia

1. Bolli GB, Dimitriadis GD, Pehling GB, et al. Abnormal glucose counterregulation after subcutaneous insulin in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 310: 1706-1711, 1984.
2. Ciofetta M, Lalli C, Del Sindaco P, et al. Contribution of postprandial versus interprandial blood glucose to HbA_{1c} in type 1 diabetes on physiologic intensive therapy with lispro insulin at mealtime. *Diabetes Care* 22: 795-800, 1999.
3. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin injected subcutaneously, and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 49: 2142-2148, 2000.
4. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, et al. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 42: 1151-1167, 1999.
5. Porcellati F, Rossetti P, Busciantella N, et al. Pharmacokinetics and -dynamics of therapeutic doses of the "long-acting" insulin analogues glargine and detemir at steady-state in type 1 diabetes mellitus. *Diab Med* 23 (Suppl 4): P945, 72A, 2006.
6. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. 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.
7. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, et al. A 26-Week, Randomized, Parallel, Treat-to-Target Trial Comparing Insulin Detemir With NPH Insulin as Add-On Therapy to Oral Glucose-Lowering Drugs in Insulin-Naive People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 29: 1269-1274, 2006.

