



## La terapia insulinica: tradizione e novità

Gloria Formoso, Patrizia Di Fulvio, Agostino Consoli

*Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi di Chieti-Pescara "G. D'Annunzio"*

Trattare il Diabete Mellito, sia di tipo 1 (DM1) sia di tipo 2 (DM2) non è certamente semplice: non solo perché siamo di fronte, almeno allo stato attuale delle conoscenze, ad una malattia “trattabile” ma non “guaribile”, non solo perché va sempre ricercato un delicato equilibrio tra un profilo glicemico il più “fisiologico” possibile ed il rischio di ipoglicemia, non solo perché è estremamente difficile, nel caso del DM2, guadagnarsi la *compliance* del paziente nel trattamento di una patologia cronica il più delle volte “asintomatica”, ma anche perché trattare il diabete non significa solo ottenere un controllo ottimale della glicemia ma anche, e soprattutto, prevenire e/o rallentare le complicanze tentando di ridurre la morbilità e la mortalità.

A questo proposito è lecito approfondire i ragionamenti relativi alle caratteristiche dei farmaci attualmente a nostra disposizione per analizzare meglio quali problematiche non siano ancora risolte dalla presente farmacopea e definire quali caratteristiche debbano avere i farmaci ancora in fase di sperimentazione perché possano in tutto o in parte risolvere queste problematiche e contribuire alla ulteriore ottimizzazione della terapia del diabete.

Negli ultimi anni si è sempre più affermato il concetto che anche nel DM2 il fattore che maggiormente contribuisce alla patogenesi della malattia è un deficit più o meno severo della funzione beta cellulare, e quindi della produzione di insulina. Questo permette di considerare

in definitiva il DM2 una malattia endocrina del pancreas: di conseguenza, per certi versi, la somministrazione di insulina è LA TERAPIA anche del DM2 oltre che del DM1. Effettivamente, a più di 90 anni dalla sua scoperta da parte di Banting e Best, l'insulina resta il farmaco principale nella terapia sia del DM1 sia del DM2. La terapia insulinica, che si è comunque profondamente evoluta nel tempo (dalla prime preparazioni dell'ormone di origine bovina o porcina sino ai moderni analoghi generati con la tecnica del DNA ricombinante) è a tutt'oggi l'unica capace teoricamente, attraverso una opportuna modulazione dei

### FAD ECM “il Diabete”

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (<http://sidfad.accmed.org>).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso “il Diabete”
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

**Per ulteriori informazioni:** <http://sidfad.accmed.org>

dosaggi, di ricondurre al target glicemico desiderato qualunque soggetto affetto da diabete mellito. Tuttavia, nonostante la farmacocinetica e la farmacodinamica delle più nuove preparazioni abbiano notevolmente migliorato la sicurezza e la facilità di utilizzo della terapia insulinica, esiste ancora un ampio margine per un potenziale miglioramento e per l'introduzione in terapia di molecole insuliniche con ancora maggiore efficacia ed efficienza.

Ad oggi le tipologie di insulina di comune impiego clinico sono 5: insulina regolare, insulina protaminata neutra Hagedorn (NPH), analoghi dell'insulina ad azione molto rapida, analoghi dell'insulina ad azione protratta nel tempo, insuline premiscelate. L'unica via di somministrazione praticabile con successo è quella dell'iniezione sottocutanea, cosa che contribuisce a rendere la terapia insulinica meno accettabile per i pazienti rispetto al trattamento orale. Ma, ancor più della somministrazione iniettiva, ciò che rende comunque complesso il trattamento insulinico sono la elevata possibilità di errore, il rischio di ipoglicemia, l'incremento ponderale, la necessità di una grande accuratezza relativamente alle dosi ed ai tempi di somministrazione.

La insulina regolare e l'insulina NPH sono le principali insuline umane, identiche come sequenza amino-acidica all'ormone nativo ed ottenute mediante tecniche di DNA ricombinante: la prima è caratterizzata da una durata d'azione relativamente breve, che si esaurisce dopo 4-5 ore dalla somministrazione, con un picco a 90-120 min (1); mentre la seconda ha una durata d'azione intermedia (6-8 ore) e presenta anche essa un distinto picco di attività dopo 3-5 ore dalla somministrazione (2-3).

Gli analoghi dell'insulina ad azione molto rapida agiscono più velocemente rispetto all'insulina regolare, con un picco di azione più pronunciato e decisamente più precoce ed una durata che si esaurisce dopo circa 3 ore dalla somministrazione (4). Nonostante le molecole ad oggi disponibili (lispro, aspart, glulisina) presentino delle differenze tra loro nella struttura molecolare (ancorché molto modeste), il principio su cui si basano le loro caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche è lo stesso: le diverse modificazioni nella struttura molecolare che esse presentano rispetto alla insulina umana, infatti, prevengono per tutte e tre le molecole la aggregazione in esameri. La loro iniezione nel sottocute in forma già monomericale ne condiziona quindi una più rapida diffusione dal sottocute al circolo ematico. Essendo identico quindi il meccanismo

che ne differenzia la farmacocinetica rispetto alla insulina umana, è lecito aspettarsi che i tre analoghi rapidi in commercio non presentino tra loro sostanziali differenze in termini di farmacocinetica e farmacodinamica. In effetti, le lievissime differenze osservate in alcuni studi (5-11), non hanno di fatto alcuna rilevanza clinica (12).

È comunque opportuno notare che gran parte degli studi di farmacocinetica sugli analoghi rapidi dell'insulina sono stati condotti su soggetti sani normopeso o su pazienti DM1 magri (13-15). Sono pochi invece gli studi condotti su soggetti affetti da DM2 in sovrappeso o obesi, nonostante l'obesità caratterizzi una larga parte dei pazienti trattati. Questo potrebbe rappresentare un problema dal momento che tra i molti fattori che influenzano l'assorbimento dell'insulina (le proprietà chimico-fisiche, gli eccipienti, la concentrazione, il dosaggio della preparazione, le condizioni cliniche durante la somministrazione, il sito e la profondità dell'iniezione, l'esercizio fisico, la temperatura ed il fumo di sigaretta (4, 15-17) è necessario considerare anche il volume iniettato e il flusso plasmatico del tessuto sottocutaneo (18-19). Nei soggetti obesi insulino-resistenti e nei soggetti affetti da DM2 il flusso plasmatico sottocutaneo è ridotto, rispetto ai non obesi, in condizioni basali e non incrementa come atteso nel periodo post-prandiale (20-21). Un recente studio di Gagnon-Auger e coll. (22) ha in effetti dimostrato che, in pazienti DM2 obesi, sia l'assorbimento sia l'effetto ipoglicemizzante di dosi crescenti di insulina lispro (10-30-50 U), iniettate sottocute durante clamp euglicemico, risultavano severamente ritardati. Il ritardo nell'effetto ipoglicemizzante degli analoghi rapidi dell'insulina mostrato in questo studio potrebbe fornire la spiegazione del perché, in alcuni casi, la somministrazione di insulina prandiale non fornisca il beneficio atteso (22).

Per quello che riguarda invece le cosiddette "insuline ad azione ritardata", l'insulina lispro protaminata neutra Hagedorn (lispro NPH), l'insulina glargine e l'insulina detemir sono state progettate con l'intento di sviluppare un'insulina basale che fosse assorbita lentamente nell'arco di un lungo periodo di tempo, con un profilo d'azione relativamente piatto. Le strategie utilizzate per raggiungere questi obiettivi sono completamente differenti e risultano, di fatto, in profili farmacodinamici sostanzialmente differenti. Lispro NPH è il risultato dell'aggiunta di zinco-protamina non ad insulina umana ma all'analogo rapido insulina lispro. Come prevedibile, le diffe-

renze di farmacodinamica tra insulina umana NPH e lispro NPH sono molto modeste (23). La insulina glargine presenta invece la sostituzione di un singolo aminoacido all'interno della catena A e due aminoacidi aggiunti alla catena B, modificazioni che spostano il punto isoelettrico della molecola rendendola solubile in ambiente acido. Pertanto, una volta iniettata sottocute in un ambiente neutro, questa preparazione forma microparticelle che vengono assorbite lentamente (24), approccio che, rispetto all'insulina NPH, elimina la necessità di risospendere la soluzione prima dell'iniezione, riducendo la variabilità dei tempi di assorbimento. L'insulina detemir presenta a sua volta una delezione aminoacidica alla estremità della catena B, dove si lega un acido grasso (acido miristico). Il profilo d'azione più lungo rispetto all'insulina NPH è determinato dalla formazione di esameri nel sito di iniezione e dal legame reversibile dell'ac. miristico all'albumina in circolo. Questa proprietà conferisce un effetto buffer che potrebbe contribuire a ridurre la variabilità interindividuale (26). La farmacodinamica di insulina detemir ed insulina glargine è diversa da quella della insulina NPH in quanto entrambe hanno una durata di azione più lunga ed un picco meno pronunciato. Tuttavia, anche tra glargine e detemir esistono importanti differenze di farmacodinamica, con glargine che mostra un profilo di azione più lungo (vicino alle 22-24 ore) con una quasi assenza di picco (4) mentre la durata di detemir si attesta sulle 12-16 ore e la somministrazione dell'analogo è comunque seguita da un picco intorno alla ottava ora (seppure di entità modesta) proporzionale alla dose somministrata (27).

Proprio in virtù di questa diversa farmacodinamica, glargine e detemir sono state utilizzate in modo diverso negli studi clinici e, di conseguenza, nella pratica clinica. Glargine è stata ampiamente studiata ed utilizzata in mono-somministrazione giornaliera, sulla base di dati derivanti da iniziali studi di clamp, eseguiti su soggetti sani (28) o con DM1 (29), che suggerivano una durata media d'azione molto lunga (28-30). Uno studio effettuato su pazienti con DM1 con C-peptide negativo ha riscontrato una durata d'azione media di glargine di 20,5 ore per somministrazioni di 0,3 U/kg (29). Questo dato rende ragione della osservazione clinica relativa ad alcuni pazienti (in particolare alcuni dei pazienti con secrezione insulinica endogena scarsa o assente) nei quali una singola somministrazione di insulina glargine alla sera non è in grado di mantenere una adeguata insulinizzazione basale fino

alla somministrazione della dose successiva, dando luogo ad un rialzo della glicemia nelle ore del tardo pomeriggio (fenomeno "tramonto") (31-32).

L'insulina detemir può essere somministrata una o due volte al giorno e, al contrario di glargine, è stata studiata più frequentemente in protocolli che prevedevano due somministrazioni/die. Dagli studi di farmacodinamica effettuati si evince che la durata d'azione di detemir è dose dipendente e mediamente si attesta intorno alle 19,9 ore per dosi di 0,4 U/kg in pazienti con DM1, C-peptide negativi (27). Detemir presenta quindi una durata d'azione più breve rispetto a glargine, pur se è oggettivamente difficile fare un confronto diretto tra i profili di farmacodinamica di queste due insuline sulla base di dati ottenuti in studi differenti.

In base ai risultati di uno studio di confronto diretto fra detemir, glargine ed insulina umana NPH, Heise e coll. (26) concludevano che detemir presenta, sotto il profilo della azione ipoglicemizzante, una variabilità intra-individuale più bassa rispetto alle altre due molecole. Questo potrebbe rappresentare un indubbio vantaggio in termini di rischio di ipoglicemia, specialmente in soggetti in controllo glicemico molto stretto. Tuttavia, nello studio in questione le diverse preparazioni insuliniche venivano testate su diversi soggetti e la possibile esistenza di una importante variabilità inter-individuale potrebbe avere in qualche modo influenzato i risultati dello studio. La durata d'azione delle tre molecole non era oggetto specifico dello studio, tuttavia gli studi di clamp effettuati mostravano che la somministrazione di glargine era in grado di mantenere una azione insulinica basale per le intere 24 ore in circa il 40% dei casi, mentre questo era vero solo per il 25% dei casi per insulina detemir e per meno del 20% dei casi per insulina umana NPH. Per questa ragione, anche se studi successivi hanno mostrato differenze più modeste di durata di azione tra le differenti preparazioni (33), glargine viene considerata la più "basale" tra le insuline attualmente disponibili. La possibilità di avere a disposizione una insulina "basale" è di notevole importanza, dal momento che, nonostante l'assenza di dati solidi a supporto, vi è la percezione diffusa che la mono-somministrazione giornaliera potrebbe essere preferita dai pazienti rispetto a quella *bis in die*. Uno studio cross-over tra glargine somministrata una volta al giorno e NPH somministrata due volte al giorno (in aggiunta ad insulina aspart ai pasti), condotto su diabetici di tipo 1

non ha evidenziato differenze significative, in termini di qualità della vita, tra i due trattamenti. Tuttavia, nella seconda fase dello studio post cross-over, è stato riportato un grado di soddisfazione maggiore con glargine (34). La flessibilità nei tempi di somministrazione rappresenta sicuramente un fattore determinante per migliorare la qualità della vita dei pazienti in trattamento, pertanto un'insulina basale in grado di garantire un effetto superiore alle 24 ore potrebbe in teoria meglio soddisfare le diverse esigenze individuali.

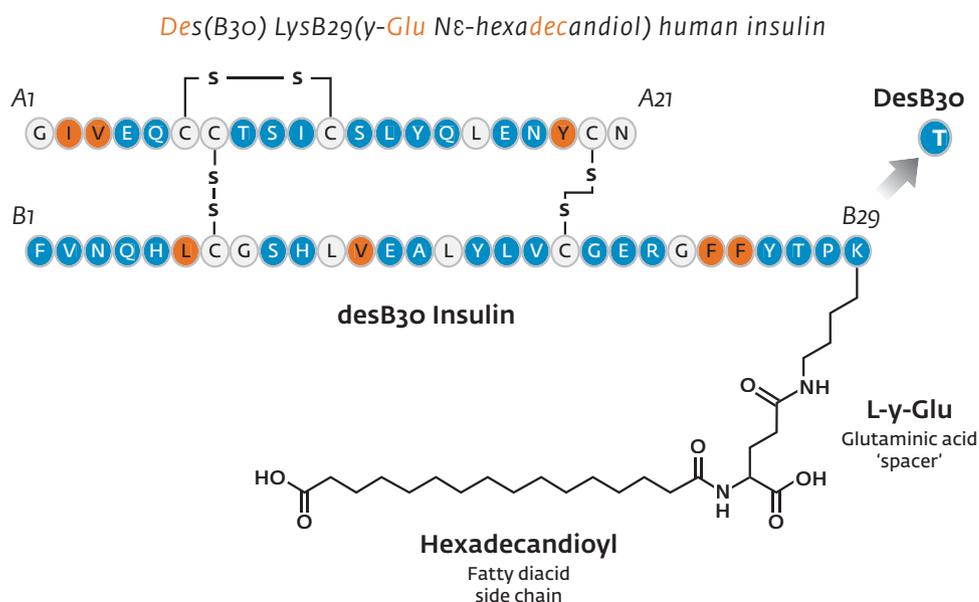
Infine sono tutt'oggi disponibili le formulazioni premiscelate, costituite dalla combinazione di insuline a lenta e rapida durata d'azione. La composizione di queste formulazioni varia considerevolmente, dal 50% di insulina lenta più il 50% di insulina rapida al 75% di lenta più il 25% di rapida. Si tratta di formulazioni che dovrebbero soddisfare il fabbisogno insulinico a digiuno e dopo il pasto con una sola somministrazione, permettendo quindi di ridurre il numero di iniezioni giornaliere rispetto alla terapia basal-bolus (35). Nei pazienti affetti da DM2 le insuline premiscelate permettono di ridurre i livelli di emoglobina glicata, tuttavia inducono un maggior numero di eventi ipoglicemici rispetto alla terapia basal-bolus. Inoltre non potendo adeguare le dosi di insulina lenta e

rapida in maniera indipendente inducono un compenso metabolico meno robusto. L'uso delle insuline premiscelate contraddice quindi, in linea generale, uno dei principi chiave della terapia insulinica moderna, che è quello di tentare di raggiungere il miglior controllo metabolico possibile pagando il prezzo più basso possibile in termini di ipoglicemia. Può tuttavia avere un suo razionale l'uso di una insulina premiscelata, ad alto contenuto di insulina rapida (dal 50% al 75%), in quei soggetti in terapia basal-bolus quadri-iniettiva nei quali l'azione della insulina basale somministrata a bed-time tendesse ad esaurirsi nelle ore del tardo pomeriggio, dando vita al già menzionato "fenomeno tramonto". In questa situazione, la somministrazione prima del pasto di mezzogiorno di una premiscelata ad alto contenuto di insulina rapida potrebbe garantire un modesto apporto di insulina ad azione più lenta capace di mantenere un controllo glicemico accettabile fino all'ora del pasto serale.

Cosa manca quindi alle insuline attualmente a nostra disposizione per assicurare un compenso metabolico ottimale, con una riduzione significativa degli effetti collaterali e delle barriere nei confronti della terapia insulinica costituite, oltre che dal fastidio legato all'iniezione, dalla paura dell'ipoglicemia?

**Figura 1** ♦ **Struttura molecolare di IDeg**

L'insulina umana DesB30 è stata acetilata a livello della LysB<sup>29</sup> del  $\epsilon$ -amino gruppo con un acido esapentaenoico per mezzo di un Y-L-acido glutammico. Mod. da (36)



- Garantire un profilo d'azione affidabile
- Garantire quotidianamente una riproducibilità di assorbimento e farmacodinamica
- Avere maggiore flessibilità nei tempi di somministrazione

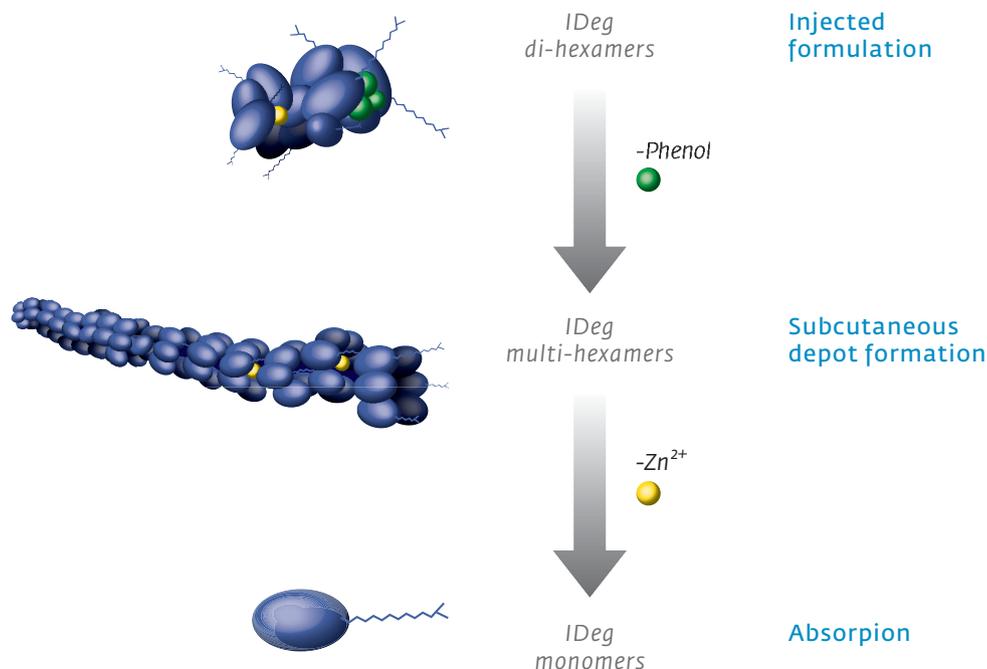
Per rispondere a queste esigenze, sono attualmente in sperimentazione, o sono già in uso in alcuni Paesi, molecole con proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche più avanzate. La molecola più recentemente approvata dall'EMA e da poco introdotta nell'uso clinico in diversi Paesi europei è degludec (IDeg), una nuova insulina basale che per mezzo di un meccanismo innovativo presenta una durata d'azione prolungata, che supera le 42 ore pur mantenendo un profilo piatto e stabile (36-37). Questa preparazione, come già ricordato approvata dall'EMA ed in fase avanzata di approvazione da parte dell'FDA (38), differisce dall'insulina umana per la rimozione della treonina in posizione B30 e il legame di una catena di ac. grassi con la lisina in posizione B29 con l'interposizione di un ac. glutammico (Fig. 1) (36).

In questa formulazione, la molecola di degludec si trova sotto forma di di-esameri nella soluzione iniettabile e la

formazione di aggregati multipli di di-esameri è prevenuta da molecole di fenolo (in alta concentrazione nel mezzo di sospensione) che bloccano i siti di interazione tra di-esameri (36). Dopo l'iniezione, la concentrazione di fenolo viene ovviamente abbondantemente diluita nel sottocutaneo: di conseguenza, i di-esameri di IDeg si dissociano dal fenolo e si assemblano immediatamente a formare una struttura multiesamerica solubile, che rimane stabile a pH fisiologico (36); diffondendosi con il tempo lo zinco che mantiene legati tra loro i monomeri, i multiesameri si dissociano lentamente, dando luogo ad un lento e continuo rilascio in circolo di monomeri di insulina (Fig. 2), senza picchi e con un effetto ipoglicemizzante stabile (36). Questa nuova formulazione ha un'emivita di 25 ore allo steady-state, non dose dipendente, ed è riscontrabile in circolo ancora 120 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose (37). La farmacodinamica di degludec è tale che l'area sotto la curva della somministrazione di glucosio necessaria a prevenire una riduzione della glicemia dopo una singola somministrazione sottocutanea della molecola è sostanzialmente identica nelle prime 12 ore (tempi 0-12) e nelle seconde 12 ore (tempi 12-24) (37).

### Figura 2 ◆ Assorbimento sottocutaneo di IDeg (36)

Rappresentazione schematica della conformazione degli esameri insulina-zinco responsabili della durata d'azione prolungata dell'insulina degludec. In seguito all'iniezione nel sottocute lo zinco diffonde lentamente e gli esameri si separano in dimeri e monomeri di insulina con un lento e costante rilascio di insulina per più di 24 ore



IDeg è stata utilizzata in trials clinici sia in pazienti DM1 sia DM2, dimostrando di essere una preparazione insulinica a durata d'azione ultra-lunga, con una migliorata stabilità farmacodinamica, in grado di abbassare la glicemia a fronte di un numero inferiore di ipoglicemie soprattutto notturne (39-43). Inoltre, grazie alla sua emivita, più lunga rispetto a glargine (24 vs 12,5 ore), e alla particolare farmacocinetica che permette una esposizione al farmaco del tutto simile tra le prime e le seconde 12 ore dopo l'iniezione, IDeg può essere somministrata in qualsiasi momento della giornata, assicurando quindi una flessibilità degli orari di somministrazione tale da favorire un minore impatto sullo stile di vita del paziente (37, 44).

In un trial in aperto, treat-to-target di 52 settimane condotto su pazienti DM1, IDeg ha dimostrato la stessa efficacia ipoglicemizzante di glargine, a fronte di un numero totale di episodi di ipoglicemia comparabile, ma con una significativa riduzione (-25%) delle ipoglicemie notturne (41). Dati simili sono stati ottenuti in un trial di disegno simile, ma condotto su pazienti DM2 (43). Anche in questa tipologia di soggetti IDeg dimostrava la stessa efficacia di glargine sul controllo glicemico ma in questo caso sia il numero totale di ipoglicemie sia il numero di ipoglicemie notturne risultava modestamente ma significativamente ridotto nei pazienti randomizzati ad assumere IDeg (43). In realtà è soprattutto nei pazienti con DM2 spesso politrattati e mediamente più "fragili", che la riduzione delle ipoglicemie, ed in particolare di quelle notturne, rappresenta un vantaggio molto concreto. È stato inoltre recentemente pubblicato un trial di 26 settimane, in aperto, treat-to-target, condotto sempre su pazienti DM2, naive all'insulina in trattamento con ipoglicemizzanti orali, in cui l'efficacia e la sicurezza di IDeg somministrata ad orario variabile sono state confrontate con glargine somministrata ad orario costante: nonostante la variabilità nell'orario della somministrazione, IDeg è risultata paragonabile a glargine sia come efficacia nel raggiungimento di un controllo metabolico accettabile, sia nell'incidenza delle ipoglicemie, totali e notturne. Poter variare l'orario di somministrazione dell'insulina da un giorno all'altro, senza incorrere nel rischio di un peggioramento del compenso metabolico e di ipoglicemia potrebbe avere un potenziale impatto positivo sulla compliance al trattamento insulinico (45).

In effetti, gli attuali schemi terapeutici si avvalgono di insuline che per fornire il miglior risultato sulla glicemia a

digiuno vanno somministrate alla stessa ora ogni giorno; questo può però rappresentare un ostacolo in pazienti con uno stile di vita irregolare e che possono talvolta omettere di assumere i farmaci. Inoltre, l'analisi dei dati ottenuti in pazienti DM1 ha mostrato una variabilità inter-giornaliera 4 volte più bassa nell'effetto ipoglicemizzante per IDeg rispetto a glargine, il che potrebbe favorire la titolazione della dose insulinica su obiettivi più ambiziosi di glicemia a digiuno (40).

Ad ulteriore supporto della sicurezza dell'uso di IDeg, una recente metanalisi degli studi registrativi mirata a valutare gli effetti di IDeg in soggetti di età > 65 aa (46) ha dimostrato anche in questi pazienti relativamente più anziani che l'uso di IDeg era associato ad un minor numero di ipoglicemie totali e di ipoglicemie notturne. Inoltre, a fugare il dubbio che una insulina a più lunga durata d'azione e a più lunga permanenza in circolo potesse essere associata ad un recupero dalla ipoglicemia meno efficace, Koehler et al. (47) hanno dimostrato che i sintomi dell'ipoglicemia e la risposta cognitiva ad essa erano simili in soggetti trattati con IDeg o glargine e che i tempi di recupero dall'ipoglicemia erano parimenti simili con le due molecole.

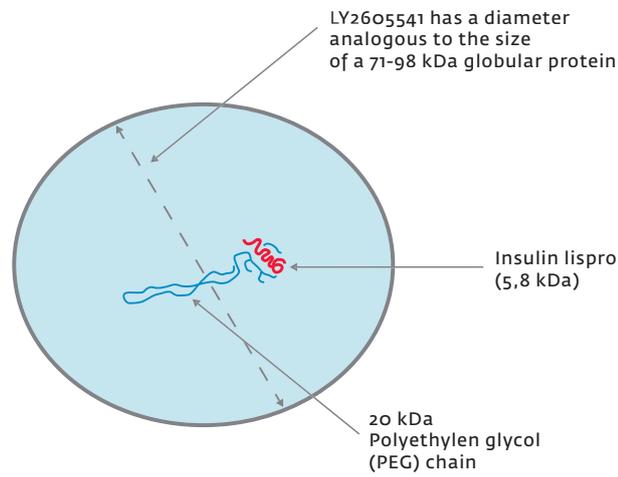
Un altro analogo basale dell'insulina, che ha da poco terminato la fase 2 di sperimentazione, è l'insulina lispro peghilata, ILPeg (LY2605541), una molecola di insulina lispro incorporata in una catena di polietilene glicole (PEG), tecnologia che permette di prolungare la durata d'azione dei farmaci iniettabili (48) (Fig. 3). In questa formulazione l'assorbimento della insulina lispro viene infatti rallentato dalle elevate dimensioni della molecola di PEG in cui è incorporata (49-50).

Questa formulazione è in grado di legare 3 molecole di acqua, il che aumenta la grandezza idrodinamica della molecola, determinando un ritardo nell'assorbimento ed una riduzione nella filtrazione renale con aumento dell'emivita. La peghilazione protegge inoltre la molecola dalla degradazione proteolitica

La ILPeg è stata studiata in pazienti sia DM1 sia DM2 in cui ha dimostrato di essere ugualmente, se non addirittura più efficace rispetto a glargine nel controllo della glicemia e, laddove il trattamento insulinico è generalmente associato ad incremento ponderale, il trattamento con ILPeg sembra associarsi ad una riduzione del peso corporeo (38). Nello studio di fase 2 condotto su pazienti DM1, il trattamento con ILPeg per 8 settimane risultava infatti

**Figura 3** ◆ **Rappresentazione schematica di LY2605541 (64)**

Una molecola di insulina lispro è stata coniugata con una catena di polietilene glicole (PEG).



più efficace rispetto a glargine nel migliorare il compenso glicemico ed era seguito da una significativa perdita di peso corporeo. Il trattamento con ILPeg si associava tuttavia ad un maggior numero di effetti collaterali, principalmente a livello gastrointestinale, effetti modesti che non sembrano essere responsabili della perdita di peso, i cui meccanismi molecolari restano da chiarire (51). Per quello che riguarda poi gli eventi ipoglicemici, questi globalmente risultavano più numerosi (pur se non significativamente) nei pazienti trattati con ILPeg rispetto ai pazienti trattati con glargine: il numero di ipoglicemie notturne tuttavia è risultato significativamente inferiore (51). Un apparente aumento del numero delle ipoglicemie totali potrebbe essere dovuto all'algoritmo di titolazione, che era lo stesso per ILPeg e glargine nello studio, e che dovrebbe invece probabilmente essere diverso in virtù della diversa farmacodinamica delle due molecole (24, 52). Del resto, in un trial di fase 2 condotto in pazienti con DM2, ILPeg è risultava efficace quanto glargine nel migliorare il compenso glicemico ed anche in questo caso era in grado di indurre una perdita di peso significativa (53). Tuttavia, in questo caso il numero di episodi ipoglicemici totali non era diverso nei due gruppi di trattamento, ma, anche in questo caso, si assisteva ad riduzione relativa, rispetto al baseline, delle ipoglicemie notturne nei pazienti trattati con ILPeg (53). Le dimensioni molecolari della insulina peghilata dovrebbero teoricamente renderla più attiva

nel tessuto epatico, dove diffonderebbe più facilmente a causa delle ampie fenestrazioni dei capillari epatici. Questo renderebbe l'azione insulinica "più fisiologica" in quanto, fisiologicamente, il fegato, che estrae oltre il 50% dell'insulina nel primo passaggio, grazie alla sua collocazione anatomica a valle della vena porta, riceve una insulinizzazione doppia rispetto ai tessuti periferici quali il muscolo scheletrico. Studi successivi dovranno chiarire se questo possa effettivamente risultare in un vantaggio clinico: per il momento occorre rilevare che, nei trial registrativi, l'uso di ILPeg sembra associato ad un modesto aumento dei livelli delle transaminasi epatiche e della concentrazione plasmatica di trigliceridi (53).

Non solo nel campo delle insuline a lunga durata d'azione novità importanti si stanno affacciando sul mercato. Anche le insuline "prandiali" oggi a disposizione, ancorché gli analoghi monomerici abbiano una farmacocinetica ed una farmacodinamica che riproduce meglio della insulina umana la fisiologica increzione insulinica che segue la ingestione del pasto, spesso non consentono di raggiungere profili glicemici post-prandiali ottimali (54-55). Questo è in parte dovuto al fatto che nel sottocute la matrice extracellulare rappresenta una barriera alla diffusione dei fluidi per la presenza di acido ialuronico, un glicosaminoglicano che, legando le molecole di acqua libera, crea una matrice gelatinosa altamente viscosa (56-58); di conseguenza l'insulina iniettata nel sottocute diffonde con difficoltà nel letto capillare in quanto bloccata nei depositi locali (4, 56-59). La ialuronidasi è un enzima che, mediante la depolimerizzazione dell'ac. ialuronico, migliora la diffusione e l'assorbimento dei farmaci somministrati per via iniettiva. Studi condotti su volontari sani e su pazienti DM1 e DM2 hanno dimostrato che l'aggiunta della ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20) a ciascun analogo rapido oggi disponibile ne accelera, rispetto all'analogo somministrato da solo, la farmacocinetica e l'assorbimento, raddoppiando l'esposizione all'insulina durante la prima ora e dimezzandola nelle due ore successive alla somministrazione (60-63). Questo si traduce in un miglioramento dell'azione insulinica, con effetto più rapido ed una durata inferiore. Preparazioni insuliniche "addizionate" di ialuronidasi sono in fase di sviluppo, ma è ancora presto per affermare con certezza che riusciranno ad essere una risposta valida al problema della ottimizzazione della farmacodinamica post-prandiale e che,

soprattutto, saranno scovre da effetti collaterali a livello del tessuto sottocutaneo.

## CONCLUSIONI

Dagli estratti pancreatici di Banting e Best ai moderni analoghi dell'insulina sintetizzati attraverso la tecnologia del DNA ricombinante si è fatta molta strada (in meno di un secolo). La "terapia sostitutiva ormonale" del diabete mellito, tuttavia, è ancora lungi dall'essere perfetta. I continui progressi della tecnologia ci stanno portando verso forme sempre più avveniristiche di terapia insulinica: è bene tuttavia che gli entusiasmi che le novità giustamente suscitano siano sempre temperati da una saggia prudenza, legata soprattutto alla considerazione che il numero di soggetti diabetici che hanno bisogno di terapia insulinica è talmente vasto che qualunque formulazione deve innanzitutto dimostrare di essere assolutamente sicura.

## BIBLIOGRAFIA

1. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003287, 2006.
2. Gualandi-Signorini AM, Giorgi G. Insulin formulations – a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 5: 73-83, 2001.
3. Joshi SR, Parikh RM, Das AK. Insulin – history, biochemistry, physiology and pharmacology. *J Assoc Physicians India* 55 Suppl: 19-25, 2007.
4. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 352: 174-183, 2005.
5. Becker RH, Frick AD, Burger F, et al. Insulin glulisine, a new rapid-acting insulin analogue, displays a rapid time-action profile in obese non-diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 113: 435-443, 2005.
6. Hedman CA, Lindstrom T, Arnqvist HJ. Direct comparison of insulin lispro and aspart shows small differences in plasma insulin profiles after subcutaneous injection in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24: 1120-1121, 2001.
7. von Mach MA, Brinkmann C, Hansen T, et al. Differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro and aspart in healthy volunteers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 110: 416-419, 2002.
8. Swan KL, Dziura JD, Steil GM, et al. Effect of age of infusion site and type of rapid-acting analog on pharmacodynamic parameters of insulin boluses in youth with type 1 diabetes receiving insulin pump therapy. *Diabetes Care* 32: 240-244, 2009.
9. Heise T, Nosek L, Spitzer H, et al. Insulin glulisine: A faster onset of action compared with insulin lispro. *Diabetes Obes Metab* 9: 746-753, 2007.
10. Luzio S, Peter R, Dunseath GJ, et al. A comparison of preprandial insulin glulisine versus insulin lispro in people with type 2 diabetes over a 12-h period. *Diabetes Res Clin Pract* 79: 269-275, 2008.
11. Arnolds S, Rave K, Hovellmann U, et al. Insulin glulisine has a faster onset of action compared with insulin aspart in healthy volunteers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 118: 662-664,
12. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab* 14: 780-788, 2012.
13. Homko C, Deluzio A, Jimenez C, et al. Comparison of insulin aspart and lispro: Pharmacokinetic and metabolic effects. *Diabetes Care* 26: 2027-2031, 2003.
14. Mudaliar SR, Lindberg FA, Joyce M, et al. Insulin aspart (b28 asp-insulin): A fast-acting analog of human insulin: Absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 22: 1501-1506, 1999.
15. ter Braak EW, Woodworth JR, Bianchi R, et al. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro and regular insulin. *Diabetes Care* 19: 1437-1440, 1996.
16. Hildebrandt P. Subcutaneous absorption of insulin in insulin-dependent diabetic patients. Influence of species, physico-chemical properties of insulin and physiological factors. *Dan Med Bull* 38: 337-346, 1991.
17. Sindelka G, Heinemann L, Berger M, et al. Effect of insulin concentration, subcutaneous fat thickness and skin temperature on subcutaneous insulin absorption in healthy subjects. *Diabetologia* 37: 377-380, 1994.
18. Hildebrandt P. Skinfold thickness, local subcutaneous blood flow and insulin absorption in diabetic patients. *Acta Physiol Scand Suppl* 603: 41-45, 1991.
19. Vora JP, Burch A, Peters JR, et al. Relationship between absorption of radiolabeled soluble insulin, subcutaneous blood flow, and anthropometry. *Diabetes Care* 15: 1484-1493, 1992.
20. Blaak EE, van Baak MA, Kemerink GJ, et al. Beta-adrenergic stimulation and abdominal subcutaneous fat blood

- flow in lean, obese, and reduced-obese subjects. *Metabolism* 44: 183-187, 1995.
21. Dimitriadis G, Lambadiari V, Mitrou P, et al. Impaired postprandial blood flow in adipose tissue may be an early marker of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 3128-3130, 2007.
  22. Gagnon-Auger M, du Souich P, Baillargeon JP, et al. Dose-dependent delay of the hypoglycemic effect of short-acting insulin analogs in obese subjects with type 2 diabetes: A pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Diabetes Care* 33: 2502-2507, 2010.
  23. Janssen MM, Casteleijn S, Deville W, et al. Nighttime insulin kinetics and glycemic control in type 1 diabetes patients following administration of an intermediate-acting lispro preparation. *Diabetes Care* 20: 1870-1873, 1997.
  24. Bolli GB, Owens DR. Insulin glargine. *Lancet* 356: 443-445, 2000.
  25. Havelund S, Plum A, Ribel U, et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharm Res* 21: 1498-1504, 2004.
  26. Heise T, Nosek L, Ronn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to nph insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 53: 1614-1620, 2004.
  27. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 28: 1107-1112, 2005.
  28. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, et al. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (hoeg01) in comparison with those of nph insulin and placebo. *Diabetes Care* 23: 644-649, 2000.
  29. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, nph insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 49: 2142-2148, 2000.
  30. Rave K, Nosek L, Heinemann L, et al. Time-action profile of the long-acting insulin analogue insulin glargine in comparison to nph insulin in japanese volunteers. *Diabetes Metab* 29: 430-431, 2003.
  31. Hamann A, Matthaes S, Rosak C, et al. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26: 1738-1744, 2003.
  32. Ashwell SG, Gebbie J, Home PD. Twice-daily compared with once-daily insulin glargine in people with type 1 diabetes using meal-time insulin aspart. *Diabet Med* 23: 879-886, 2006.
  33. Klein O, Lynge J, Endahl L, et al. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and nn344): Comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 9: 290-299, 2007.
  34. Chatterjee S, Jarvis-Kay J, Rengarajan T, et al. Glargine versus nph insulin: Efficacy in comparison with insulin aspart in a basal bolus regimen in type 1 diabetes - the glargine and aspart study (glass) a randomised crossover study. *Diabetes Res Clin Pract* 77: 215-222, 2007.
  35. Garber AJ, Ligthelm R, Christiansen JS, et al. Premixed insulin treatment for type 2 diabetes: Analogue or human? *Diabetes Obes Metab* 9: 630-639, 2007.
  36. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res*, 2012.
  37. Heise T, Nosek L, Bottcher SG, et al. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 14: 944-950, 2012.
  38. Zinman B. Newer insulin analogs: Advances in basal insulin replacement. *Diabetes Obes Metab* 15 Suppl 1: 6-10, 2013.
  39. Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, et al. Insulin degludec in type 1 diabetes: A randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. *Diabetes Care* 34: 661-665, 2011.
  40. Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: Four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2012.
  41. Heller S, Buse J, Fisher M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (begin basal-bolus type 1): A phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 379: 1489-1497, 2012.
  42. Zinman B, Fulcher G, Rao PV, et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week versus insulin glargine once a day in pa-

- tients with type 2 diabetes: A 16-week, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 377: 924-931, 2011.
43. Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (begin basal-bolus type 2): A phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 379: 1498-1507, 2012.
  44. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (begin: Flex t1): A 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 1154-1162, 2013.
  45. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: A 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 36: 858-864, 2013.
  46. Sorli C, Warren M, Oyer D, et al. Elderly patients with diabetes experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec than with insulin glargine: A meta-analysis of phase iii trials. *Drugs Aging* 30: 1009-1018, 2013.
  47. Koehler G, Heller S, Korsatko S, et al. Insulin degludec is not associated with a delayed or diminished response to hypoglycaemia compared with insulin glargine in type 1 diabetes: A double-blind randomised crossover study. *Diabetologia* 57: 40-49, 2014.
  48. Reddy KR. Controlled-release, pegylation, liposomal formulations: New mechanisms in the delivery of injectable drugs. *Ann Pharmacother* 34: 915-923, 2000.
  49. Hansen RJ, Cutler GB, Bick A, et al. Ly2605541: Leveraging hydrodynamic size to develop a novel basal insulin (abstract 896-p). *Diabetes* 61: A228, 2012.
  50. Sinha VP, Choi SL, Soon DK, et al. Single-dose pharmacokinetics and glucodynamics of the novel, long-acting basal insulin ly2605541 in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, 2014.
  51. Rosenstock J, Bergenstal RM, Blevins TC, et al. Better glycemic control and weight loss with the novel long-acting basal insulin ly2605541 compared with insulin glargine in type 1 diabetes: A randomized, crossover study. *Diabetes Care* 36: 522-528, 2013.
  52. Hinds KD, Kim SW. Effects of peg conjugation on insulin properties. *Adv Drug Deliv Rev* 54: 505-530, 2002.
  53. Bergenstal RM, Rosenstock J, Arakaki RF, et al. A randomized, controlled study of once-daily ly2605541, a novel long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 35: 2140-2147, 2012.
  54. Davis M. The reality of glycaemic control in insulin treated diabetes: Defining the clinical challenges. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28:S14-S22, 2004.
  55. Roper Global Diabetes Program: US Diabetes Patient Market Study. Blue Bell, PA: GfK Healthcare, 2008.
  56. Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev* 73: 1-78, 1993.
  57. Bookbinder LH, Hofer A, Haller MF, et al. A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics. *J Control Release* 114: 230-241, 2006.
  58. Frost GI. Recombinant human hyaluronidase (rhuph20): An enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. *Expert Opin Drug Deliv* 4: 427-440, 2007.
  59. Supersaxo A, Hein WR, Steffen H. Effect of molecular weight on the lymphatic absorption of water-soluble compounds following subcutaneous administration. *Pharm Res* 7: 167-169, 1990.
  60. Vaughn DE, Yocum RC, Muchmore DB, et al. Accelerated pharmacokinetics and glucodynamics of prandial insulins injected with recombinant human hyaluronidase. *Diabetes Technol Ther* 11: 345-352, 2009.
  61. Muchmore DB, Vaughn DE. Review of the mechanism of action and clinical efficacy of recombinant human hyaluronidase coadministration with current prandial insulin formulations. *J Diabetes Sci Technol* 4: 419-428.
  62. Hompesch M, Muchmore DB, Morrow L, et al. Accelerated insulin pharmacokinetics and improved postprandial glycemic control in patients with type 1 diabetes after coadministration of prandial insulins with hyaluronidase. *Diabetes Care* 34: 666-668, 2011.
  63. Morrow L, Muchmore DB, Hompesch M, et al. Comparative pharmacokinetics and insulin action for three rapid-acting insulin analogs injected subcutaneously with and without hyaluronidase. *Diabetes Care* 36: 273-275, 2013.
  64. Madsbad S. Ly2605541- a preferential hepato-specific insulin analogue. *Diabetes* 63: 390-392, 2014.