

# Analoghi dell'insulina

## Solo quando servono

Gabriele Riccardi, Michele Iaccarino, Patrizia Massaro

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Federico II, Napoli

### Analoghi rapidi

Studi di intervento a lungo termine, tra questi lo *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (1) e il *Diabetes Control And Complications Trial* (DCCT) (2), hanno chiaramente dimostrato come il trattamento insulinico intensivo, nonostante consenta una riduzione della glicemia, si associ a una maggiore incidenza di crisi ipoglicemiche e a incremento ponderale. L'utilizzo degli analoghi dovrebbe innanzitutto essere in grado di limitare questi effetti collaterali della terapia insulinica intensiva nel paziente diabetico.

Recentemente sono stati pubblicati i dati (Tabella 1) della revisione sistematica della letteratura da parte del gruppo Cochrane relativi al confronto tra gli analoghi a breve durata d'azione e l'insulina regolare (3). In relazione al controllo glicemico, l'HbA<sub>1c</sub> si riduceva significativamente dal punto di vista statistico dopo il trattamento con analoghi rapidi in confronto all'insulina umana regolare in 22 studi su pazienti con diabe-

te tipo 1 inclusi nella revisione; tuttavia, l'entità della riduzione era alquanto modesta: 0,09% che corrisponde a -1,25 di riduzione percentuale rispetto al valore ottenuto dopo il trattamento con insulina regolare. La stessa analisi, condotta su pazienti con diabete tipo 2, identificava 5 studi in cui un analogo rapido è confrontato con insulina regolare; in tali studi l'HbA<sub>1c</sub> si riduceva solo dello 0,03% (-0,37 di riduzione percentuale rispetto al valore ottenuto dopo il trattamento con insulina regolare) senza raggiungere però la significatività statistica per la differenza tra i due trattamenti. L'entità piuttosto modesta della riduzione della HbA<sub>1c</sub> indotta dalla sostituzione di un analogo rapido al posto di insulina umana regolare suggerisce che dal punto di vista clinico gli analoghi rapidi non hanno un grosso impatto sul compenso glicemico. La mancanza di effetti più marcati è probabilmente da attribuire a una copertura insufficiente del periodo interprandiale dovuta alla stessa farmacocinetica degli analoghi rapidi quando si utilizzano in assenza di una adeguata insulinizzazione basale.

Tabella 1 **Effetto sul controllo glicemico dell'uso di un analogo rapido al posto di insulina umana regolare**

	Analogo vs Regolare			
	Diabete tipo 1		Diabete tipo 2	
	media	%	media	%
HbA <sub>1c</sub> (%)	-0,09*	-1,25	-0,03	-0,37
Ipoglicemie (eventi/paz/mese)	-0,23	-4,4	-0,17	-8,1
Glicemia postprandiale (mg/dL)	-9,9°	-10,6	-3,2	-0,4°

\*  $p < 0,05$

° = significativo nella maggior parte degli studi considerati Mod. da (3).

Più rilevante dal punto di vista clinico potrebbe essere la ridotta incidenza (non significativa dal punto di vista statistico) di ipoglicemie sia nel tipo 1 sia nel tipo 2 che si osserva quando si usano analoghi rapidi al posto di insulina umana regolare, unitamente alla lieve riduzione della glicemia postprandiale. Tuttavia, mentre la riduzione della glicemia postprandiale durante il trattamento con analoghi rapidi raggiunge la significatività statistica rispetto all'insulina regolare nella maggior parte degli 11 studi sul tipo 1 nei quali questa informazione era disponibile, nel tipo 2 le differenze sono statisticamente significative solo in 2 studi sui 4 in cui tale parametro è stato valutato.

Il gruppo di studio Cochrane conclude che il beneficio che la maggior parte dei diabetici in trattamento insulinico può trarre dall'uso degli analoghi a breve durata d'azione è minimo e che pertanto, finché non saranno disponibili dati a lungo termine circa l'efficacia e la sicurezza, bisogna procedere con cautela nel promuovere l'utilizzo di tali insuline al posto di quelle tradizionali.

Comunque, anche se non sempre l'uso di un analogo rapido può essere giustificato sulla base di una migliore efficacia metabolica, esistono diverse condizioni cliniche nelle quali l'uso di un analogo ad azione rapida può essere opportuno. I pazienti che potrebbero trarre maggiore beneficio dall'uso degli analoghi a breve durata d'azione (Tabella 2) sono quelli che non riescono, per i loro ritmi di vita, a praticare gli spuntini o a rispettare l'intervallo di 30-45 minuti tra la somministrazione dell'insulina e l'inizio del pasto oppure coloro che, praticando abitualmente attività sportiva,

Tabella 2 **Analoghi dell'insulina a breve durata di azione: opportunità di utilizzo**

1. Iperglicemia limitata al periodo postprandiale
2. Ipoglicemie interprandiali
3. Indisponibilità agli spuntini e/o a ritardare il pasto dopo l'insulina
4. Attività sportiva abituale
5. *Secondary failure* alle sulfoniluree, in combinazione con metformina (?)

hanno una probabilità maggiore di andare incontro a ipoglicemie interprandiali, nonché quelli che hanno iperglicemia limitata al periodo postprandiale oppure, in caso di *secondary failure* alle sulfoniluree, come terapia iniziale in combinazione con metformina (4).

## Analoghi lenti

Vi sono in letteratura diversi trial che hanno valutato gli effetti dei due analoghi a lenta durata di azione oggi disponibili, glargine e detemir, in confronto all'insulina NPH nel diabete tipo 1 e tipo 2; non esistono ancora studi di confronto diretto tra i due analoghi. L'analisi da noi effettuata tiene conto dei principali *endpoint* della terapia del diabete mellito: emoglobina glicata, ipoglicemie, glicemia a digiuno, peso corporeo. Per quanto riguarda la glargine (5-11) (Tabella 3) l'utilizzo di questo analogo non induce

Tabella 3 **Effetti dell'uso di insulina glargine vs insulina NPH**

	Glargine vs NPH	
	Diabete tipo 1	Diabete tipo 2
HbA <sub>1c</sub>	=	=
Ipoglicemie notturne	↓*	↓**
Glicemia a digiuno	↓*	↓**
Peso corporeo	=	=

\* = significativo nella maggior parte degli studi considerati

\*\* = significativo nella totalità degli studi considerati

Mod. da (5-11).

modifiche dell'HbA<sub>1c</sub> statisticamente significative rispetto all' NPH sia nel tipo 1 sia nel tipo 2. Importante e significativo dal punto di vista sia statistico sia clinico, soprattutto nel tipo 2, è l'effetto della glargine sulla frequenza delle ipoglicemie notturne (riduzione degli eventi rispetto all'NPH dell'11,5 nel tipo 1 e del 29,4% nel tipo 2). Per la glicemia a digiuno, dopo trattamento con la glargine si osserva una riduzione rispetto all'NPH sia per il tipo 1 (riduzione media di circa 18,0% rispetto all'NPH) sia per il tipo 2 (riduzione media di circa 3,7% rispetto all'NPH).

Dati simili sono disponibili per l'altro analogo lento (12-17) (Tabella 4); la detemir non apporta significative modifiche dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto a quelle ottenute con l'NPH, sia nel tipo 1 sia nel tipo 2. Per la glicemia a digiuno la riduzione ottenuta dopo trattamento con la detemir in generale non è statisticamente significativa sia per il tipo 1 sia per il tipo 2. Per quanto riguarda la frequenza delle ipoglicemie notturne, la riduzione è significativa nel tipo 1 (riduzione degli eventi del 14,2%, rispetto all'NPH) ma non nel tipo 2. Riguardo al peso corporeo, la detemir induce un incremento ponderale significativamente inferiore rispetto a quello registrato con la NPH sia nel tipo 1 (differenza di 1,3 kg, che corrisponde a una riduzione dell'1,8% rispetto all'NPH), sia nel tipo 2 (differenza di 1,4 kg, che corrisponde a una riduzione dell'1,6% rispetto all'NPH).

Alla luce dei risultati degli studi analizzati, si può concludere che con l'utilizzo degli analoghi lenti è possibile ottenere un controllo metabolico sovrappo-

nibile a quello ottenibile con l'insulina NPH, con una significativa riduzione della frequenza delle ipoglicemie notturne. Tuttavia, gli analoghi lenti potrebbero trovare un utilizzo selettivo nella terapia del diabete tipo 1 e tipo 2 (Tabella 5): in pazienti che vanno frequentemente incontro a ipoglicemie notturne, specialmente se ad alto rischio (cardiopatía ischemica o vasculopatía cerebrale) o che presentano iperglicemia mattutina isolata (e si abbia quindi la necessità di una migliore soppressione della gluconeogenesi epatica notturna) oppure che consumano i pasti a intervalli irregolari nella giornata e che possono quindi giovare di una migliore insulinnizzazione basale.

**Tabella 5 Analoghi dell'insulina a lunga durata di azione: opportunità di utilizzo**

1. Frequenti ipoglicemie notturne
2. Iperglicemia mattutina isolata
3. Prevenzione ipoglicemie in pazienti ad alto rischio (cardiopatía ischemica o vasculopatía cerebrale)
4. Intervalli irregolari tra i pasti

Inoltre, pur in assenza di studi di confronto diretto glargine - detemir, è da considerare con attenzione l'effetto del secondo analogo sul peso corporeo: la detemir consente di contenere in maniera significativa l'incremento ponderale che solitamente si accom-

**Tabella 4 Effetti dell'uso di insulina detemir vs insulina NPH**

	Detemir vs NPH	
	Diabete tipo 1	Diabete tipo 2
HbA <sub>1c</sub>	=	=
Ipoipoglicemie notturne	↓**	=
Glicemia a digiuno	=	=
Peso corporeo	↓**	↓**

\* = significativo nella maggior parte degli studi considerati  
 \*\* = significativo nella totalità degli studi considerati  
 Mod. da (12-17).

pagna alla terapia insulinica, caratteristica che potrebbe renderla particolarmente interessante nella terapia del diabete tipo 2 che non si compensa bene con i soli ipoglicemizzanti orali. Tuttavia, non si deve sottovalutare il possibile impatto sulla *compliance* e sulla qualità di vita della doppia somministrazione giornaliera spesso necessaria per la detemir rispetto a una singola somministrazione con glargine.

## Basal-bolus

Ci sono al momento pochi studi che hanno valutato l'efficacia terapeutica dell'abbinamento degli analoghi ad azione rapida e lenta in uno schema terapeutico tipo basal-bolus. In un trial (17) la combinazione dell'analogo ad azione lenta (detemir) con quello ad azione rapida ha dimostrato, rispetto alla combinazione insulina regolare - NPH, un migliore controllo glicemico globale (con una minore variabilità intra-individuale delle fluttuazioni glicemiche), una riduzione statisticamente significativa della HbA<sub>1c</sub> (l'impatto clinico è comunque modesto visto che l'HbA<sub>1c</sub> era 7,88% dopo il trattamento con analoghi e 8,11% dopo il trattamento con insuline tradizionali, con una differenza tra gli schemi terapeutici piuttosto modesta) e delle ipoglicemie, specie notturne. Si è inoltre registrata anche una riduzione di peso, mentre per la glicemia a digiuno non si sono riscontrate differenze.

In un altro trial (18) la combinazione dell'altro analogo ad azione lenta (glargine) con l'analogo ad azione rapida ha evidenziato, rispetto alla combinazione insulina regolare - NPH, una riduzione statisticamente significativa della HbA<sub>1c</sub> dopo il trattamento con analoghi rispetto al trattamento insulina regolare - NPH (7,5 vs. 8,0%) con riduzione statisticamente significativa anche della glicemia a digiuno. Le ipoglicemie notturne risultavano ridotte in maniera statisticamente significativa dopo il trattamento con gli analoghi. Tuttavia la scarsa entità delle differenze ottenute tra i due schemi di terapia non sembra, al momento, giustificare un allargamento di tale strategia al trattamento della generalità dei pazienti diabetici in terapia insulinica. D'altra parte, il numero di studi disponibili è scarso e pertanto va esercitata qualche cautela nell'estrapolazione dei risultati. Pertanto, prima di procedere a specifiche raccomandazioni, occorre aspettare che ulteriori studi clinici siano disponibili.

## Conclusioni

L'introduzione degli analoghi dell'insulina nel trattamento del diabete ha indubbiamente rappresentato un'innovazione importante in quanto ha ampliato l'armamentario terapeutico del diabetologo consentendo, in molti casi, una terapia "su misura" che tenga conto delle esigenze cliniche, metaboliche e degli stili di vita dei pazienti.

Tuttavia, quanti si aspettavano dagli analoghi una rivoluzione nella terapia del diabete in grado, finalmente, di portare al target la legione dei pazienti scompensati, sono stati ampiamente delusi. I vantaggi principali registrati per queste nuove molecole riguardano più la qualità di vita (che certamente non va sottovalutata) che il possibile impatto sulla prognosi a lungo termine. Sta di fatto che sino a ora nessuna azienda farmaceutica produttrice di analoghi ha ritenuto di organizzare un trial per valutare l'impatto degli analoghi sullo sviluppo/progressione delle complicanze del diabete in confronto alle insuline tradizionali.

Pertanto, non si comprende come si possa invocare, sulla base delle informazioni oggi disponibili, un uso generalizzato per tutti i pazienti (tipo 1 e tipo 2) di queste nuove insuline e mettere addirittura al bando le insuline tradizionali. Eppure è proprio ciò che tra breve si potrebbe realizzare se le principali aziende produttrici decidessero di continuare la commercializzazione solo degli analoghi (come è stato anticipato in maniera informale) interrompendo la produzione delle meno costose insuline umane.

È il prezzo da pagare al progresso? Non ne siamo del tutto sicuri dal momento che l'innovazione tecnologica non è necessariamente sinonimo di progresso. Forse determinate scelte che coinvolgono le strategie terapeutiche andrebbero più attentamente ponderate e condivise con la comunità medica e le associazioni dei pazienti.

## Bibliografia

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352: 837-853, 1998.
2. Diabetes Control And Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993.

3. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus (Review). The Cochrane Library, Issue 1, 2007.
4. Altuntas Y, Ozen B, Sengul A, et al. Comparison of additional metformin or NPH insulin to mealtime insulin lispro therapy with mealtime human insulin therapy in secondary OAD failure. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 5: 371-378, 2003.
5. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, et al. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin Lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23: 1666-1671, 2000.
6. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime. *Diabetes Care* 26: 1490-1496, 2003.
7. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing LJ, et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23: 639-643, 2000.
8. Home PD, Roszkamp R, Klapproth-Forjanic J, et al. A randomized multicentre trial of insulin glargine compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 21: 545-553, 2005.
9. Pieber TR, Jolchine IE, Derobert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23: 157-162, 2000.
10. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. *Diabetes Care* 23: 1137-1142, 2000.
11. Rosenstock J, Daley G, Massi-Benedetti M, et al. Reduced Hypoglycemia risk with insulin glargine-A metanalysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 950-955, 2005.
12. De Leeuw I, Vague P, Selam J-L, et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 7: 73-82, 2005.
13. Vague P, Selam JL, Skeie S, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glyceimic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 26: 590-596, 2003.
14. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, et al. Insulin detemir offers improved glyceimic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 27: 1081-1087, 2004.
15. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Per C, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as ass-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes.
16. Haak T, Tiengo A, Draeger E, et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 7: 56-64, 2005.
17. Raslovà K, Bogoev M, Raz I, et al. Insulin detemir and insulin Aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diab. Res. and Clin. Prac* 66: 193-201, 2004.
18. Hermansen K, Fontaine P, Kukloja K. K, et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with Type 1 diabetes. *Diabetologia*, 47: 622-629, 2004.
19. Ashwell SG, Amiel SA, Biloust RW, et al. Improved glycaemic control with insulin glargine plus insulin lispro: a multicentre, randomized, cross-over trial in people with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 23: 285-292, 2006.

