

Opinioni a confronto

A cura di Stefano Del Prato

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Sezione Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Università di Pisa

Insulina inalata

Partecipanti

Giovanni Anfossi, Mariella Trovati

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche dell'Università di Torino

Brunella Capaldo

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

1) La paura dell'ago rappresenta una reale limitazione alla terapia insulinica?

» **Giovanni Anfossi, Mariella Trovati:** esistono casi, per fortuna rarissimi, di soggetti in cui la terapia iniettiva crea ansia estrema, una vera e propria “fobia dell'ago”, con gravi conseguenze soprattutto nel diabete tipo 1 (DMT1) che richiede una terapia a somministrazioni multiple per il ripristino dell'insulinemia basale e di quella prandiale e l'automisurazione glicemica domiciliare quotidiana con puntura del polpastrello.

Nei pazienti diabetici tipo 1 la “fobia dell'ago” potrebbe, in rari casi, diventare limitante nell'attuazione degli schemi insulinici multi-iniettivi, inducendo a considerare l'opzione della via inalatoria. Peraltro, in questi pazienti la via polmonare garantisce una liberazione solo parziale dalla “schiavitù” dell'iniezione in quanto è utilizzabile esclusivamente per la terapia sostitutiva pre-prandiale, mentre il ripristino dell'insulinemia basale mediante insulina intermedia o analoghi lenti non potrà avvenire che per via sottocutanea (s.c.) e l'autocontrollo glicemico rimarrà in ogni caso indispensabile.

Nei pazienti affetti da diabete tipo 2 (DMT2) la “fobia dell'ago” rappresenta solo una delle barriere che impediscono o ritardano l'introduzione dell'insulina in terapia quando essa diventi necessaria per raggiungere gli obiettivi glicemici (1). In molti casi giocano un ruolo rilevante altri fattori, quali la resistenza a un trattamento nuovo, il timore del rischio ipoglicemico, la paura dell'incremento ponderale, la sottovalutazione dell'importanza di un compenso ottimale per evitare le complicanze d'organo in una patologia in cui la terapia insulinica non è indispensabile per la sopravvivenza e infine la diffusa percezione che l'introduzione dell'insulina significhi la progressione della malattia verso una fase irreversibile di maggiore gravità (2).

Un buon rapporto tra pazienti ed *équipes* diabetologiche motivate e competenti è nella maggior parte dei casi sufficiente a ottenere l'accettazione della terapia iniettiva, per cui la paura dell'ago è molto raramente un reale fattore limitante la terapia insulinica. Ovviamente, ciò non significa che la maggior parte dei pazienti diabetici non continui a sperare di avere a disposizione in un prossimo futuro vie di somministrazione alternative in grado di eliminare la modalità iniettiva - innegabilmente, anche se non insuperabilmente fastidiosa - garantendo una sovrapponibile sicurezza ed efficacia. Ma, a nostro avviso, questo obiettivo non è stato ancora raggiunto.

» **Brunella Capaldo:** rispetto alle altre forme di terapia ormonale sostitutiva, quella insulinica presenta due

peculiarità: la complessità nel riprodurre il *pattern* fisiologico della secrezione insulinica e la necessità che l'ormone venga somministrato per via s.c. più volte al giorno. Ed è proprio la via di somministrazione dell'insulina uno dei principali ostacoli all'accettazione della terapia e, più in generale, della malattia da parte sia dei pazienti, sia dei loro familiari. Nel DMT1 la terapia insulinica garantisce la stessa sopravvivenza; di questo il paziente diventa immediatamente consapevole, così come del fatto che non vi sono altre opzioni terapeutiche. Il paziente con DMT2, generalmente, arriva all'insulina allorché il trattamento con gli ipoglicemizzanti orali non è più sufficiente a garantire un buon compenso glico-metabolico. Questo avviene dopo alcuni anni di malattia, sebbene recenti studi clinici abbiano sottolineato un'eccessiva "inerzia" da parte del medico nel modificare la terapia ipoglicemizzante. Trascorrono mediamente 5 anni di scarso compenso (emoglobina glicata, HbA_{1c}>8%) prima che venga istituita la terapia insulinica nei pazienti con DMT2 che vanno incontro a fallimento secondario (3). Non vi è dubbio che il ritardo nell'intraprendere la terapia insulinica è in parte dovuto alla via di somministrazione s.c. dell'ormone (1).

Gli avanzamenti tecnologici nei sistemi di somministrazione insulinica verificatisi negli ultimi anni hanno indubbiamente semplificato la procedura dell'iniezione e la disponibilità di aghi molto sottili e siliconati ha reso l'iniezione virtualmente indolore; tuttavia, rimane la necessità di praticare molteplici iniezioni di insulina giornaliere. L'evidenza che il buon compenso glicemico è in grado di ritardare la comparsa delle complicanze croniche del diabete ha portato a implementare gli schemi di terapia insulinica intensiva. È esperienza comune che, nei pazienti che richiedono insulina, l'obiettivo dell'HbA_{1c}<7% possa essere più facilmente raggiunto attraverso un trattamento insulinico multiiniettivo. Attualmente, la quasi totalità dei pazienti in terapia insulinica pratica lo schema *basal/bolus* con insulina regolare o analogo rapido prima dei pasti e insulina ad azione ritardata *bedtime*. Quattro somministrazioni/die di insulina vogliono dire circa 1.500 iniezioni in 1 anno, circa 15.000 in 10 anni; questo calcolo, apparentemente banale, rende bene l'idea del "carico" cui è sottoposto il paziente in trattamento insulinico. Sebbene la fobia dell'ago sia un'evenienza per fortuna poco comune (<10%), certamente l'iniezione dell'insulina insieme alla pratica del monitoraggio glicemico, pur fondamentali per il raggiungimento di un buon compenso glicemico, aumentano il livello di ansia connesso alla malattia sia nei soggetti con DMT1 sia in quelli affetti da DMT2. Per questo motivo, sin dalla scoperta della molecola dell'insulina, la possibilità di utilizzare vie alternative di somministrazione dell'ormone ha sempre suscitato un notevole interesse.

2) L'insulina inalata può migliorare la *compliance* a lungo termine del paziente diabetico?

►) **Giovanni Anfossi, Mariella Trovati:** il grado di soddisfazione dei pazienti, valutato mediante questionari nel DMT1 e nel DMT2, è maggiore per gli schemi comprendenti insulina per via inalatoria rispetto ai tradizionali schemi s.c. (4).

Del tutto recentemente una valutazione a 6–24 settimane sulla soddisfazione e sulla qualità di vita in pazienti affetti da DMT1 adolescenti e adulti ha evidenziato che l'impiego dell'insulina per via inalatoria determina un più elevato grado di soddisfazione, un moderato miglioramento della qualità della vita e una minore presenza di ostacoli percepiti per l'adesione al trattamento insulinico (5).

Gli autori sottolineano, tuttavia, che resta da dimostrare se il miglioramento nel grado di soddisfazione e negli altri parametri valutati si traduca effettivamente in una maggiore *compliance* a lungo termine (5).

►) **Brunella Capaldo:** i *trials* clinici hanno concordemente dimostrato un gradimento maggiore dell'insulina inalata rispetto all'insulina s.c. Sia i diabetici tipo 1 sia quelli tipo 2 trattati con insulina per via inalatoria hanno riferito un maggior grado di soddisfazione complessiva, un miglioramento della qualità della vita e dell'accettazione della terapia insulinica (6–8). Un recente studio condotto in adulti e adolescenti con DMT1 ha indagato in dettaglio l'impatto dell'insulina inalata e dell'insulina s.c. sulle diverse variabili che contribuiscono all'accettazione della terapia (5). Oltre a una percezione più positiva del controllo glicemico e dello stato psico-fisico, l'insulina inalata si associava a una significativa riduzione dell'ansia e dei sintomi di stress (stanchezza e facile stan-

cabilità, alterazioni della visione, ecc). Si osservava, inoltre, una riduzione degli ostacoli che impediscono una piena adesione alla terapia in quanto i pazienti riferivano una maggiore facilità nel praticare la dose raccomandata di insulina, nel praticarla anche fuori casa o durante un viaggio e nella rapidità dei tempi di somministrazione (5). Un dato interessante è che il sintomo che migliorava maggiormente con l'insulina inalata era "la sensazione di essere in sovrappeso". Sebbene non vi siano differenze nelle variazioni di peso tra i due tipi di trattamento, questo dato merita una riflessione in considerazione del fatto che il timore di ingrassare rappresenta una delle principali barriere all'adesione al trattamento insulinico, particolarmente tra gli adolescenti. Va sottolineato, inoltre, che il senso di maggiore soddisfazione con l'insulina per via inalatoria era costante nel tempo in quanto si confermava anche dopo 24 settimane di trattamento quando l'effetto attraente della novità si era ormai affievolito.

Il maggiore gradimento dell'insulina inalata è confermato anche dall'osservazione che i pazienti assegnati a questo trattamento preferivano continuarlo anche alla fine del *trial*. In uno studio di Cefalu del 2001 (9) il 72% dei pazienti con DMT2 trattati con insulina inalatoria chiedeva di continuare il trattamento in corso. Inoltre, nella fase di estensione di uno studio condotto su pazienti con DMT1 l'81% di quelli trattati con insulina inalata sceglieva di continuare il trattamento e il 79% di quelli in trattamento con insulina s.c. chiedeva di passare all'insulina per via inalatoria. Inoltre, i pazienti diabetici tipo 2 in scarso compenso con gli ipoglicemizzanti orali manifestavano maggiore disponibilità a iniziare la terapia insulinica quando gli veniva proposta l'opzione dell'insulina inalata rispetto all'insulina s.c. (10). Un importante quesito, a questo punto, è verificare se l'insulina inalata influenzi positivamente gli *outcomes* clinici. Purtroppo, la breve durata degli studi effettuati finora (solo due *trials* hanno una durata di 2 anni) non consente di dare una risposta; tuttavia, è ragionevole ipotizzare che questo avvenga e che l'aumentata soddisfazione e adesione alla terapia possano tradursi in un miglioramento dei parametri clinici rilevanti. La conferma potrà essere fornita da studi su casistiche più ampie e con periodi di trattamento molto più lunghi.

3) L'insulina inalata ha peculiarità che possono distinguerla da quella iniettata?

🔊) **Giovanni Anfossi, Mariella Trovati:** per essere inalabile per via polmonare l'insulina deve essere fornita in particelle del diametro compreso tra 1 e 5 micron, preferibilmente in formulazioni in polvere secca (11, 12). La biodisponibilità è pari al 10–15% di quella dell'insulina s.c.: per questo, la dose di insulina da somministrare per via inalatoria è 8–10 volte superiore a quella di insulina da somministrare s.c. al fine di raggiungere il medesimo effetto ipoglicemizzante (11, 12). L'insulina inalata, dunque, non è intrinsecamente diversa da quella iniettata quando abbia raggiunto il torrente circolatorio, ma presenta differenti peculiarità farmacocinetiche che rendono ragione non solo di uno specifico profilo di azione, ma anche di specifici effetti collaterali in gran parte determinati dalla considerevole quota depositata nelle vie respiratorie.

Per quanto concerne il profilo di azione, le insuline somministrabili per via inalatoria hanno caratteristiche intermedie tra quelle degli analoghi rapidi e quelle dell'insulina umana regolare (11). Con l'insulina inalabile, infatti, gli intervalli tra la somministrazione e l'inizio dell'azione ipoglicemizzante (10–20 min) e tra la somministrazione e il tempo necessario per raggiungere la massima attività ipoglicemizzante (143 min) sono comparabili a quelli degli analoghi rapidi e inferiori a quelli dell'insulina umana regolare, mentre la durata dell'effetto ipoglicemizzante è superiore a quello degli analoghi rapidi (387 min vs 313 min) e inferiore a quella dell'insulina umana regolare (415 min) (11, 12).

Queste caratteristiche indicano che l'insulina per via inalatoria è adatta solo alla somministrazione pre-prandiale: quindi, nel paziente affetto da DMT1, che non possiede secrezione insulinica basale, essa deve essere sempre associata alla somministrazione s.c. di insulina a durata intermedia o lunga.

🔊) **Brunella Capaldo:** l'insulina inalata viene rapidamente assorbita a livello alveolare grazie alla vasta superficie di assorbimento e alla buona permeabilità dell'epitelio alveolare alle macromolecole. Dopo l'inalazione circa il 40% della dose raggiunge gli alveoli e solo il 10% della dose totale è biodisponibile. La quota di insulina che

si distribuisce a livello dell'orofaringe o viene ingoiata ha effetti clinici del tutto irrilevanti (9). La scarsa biodisponibilità fa sì che si rendano necessarie dosi elevate di insulina per ottenere l'effetto terapeutico desiderato (rapporto di 10:1 con l'insulina s.c.). Il profilo d'azione dell'insulina inalatoria è molto simile a quello degli analoghi rapidi, con un inizio di attività 10–20 min dopo la somministrazione. In uno studio di confronto (13) tra l'insulina inalatoria, l'analogo rapido e l'insulina regolare è stato documentato che l'insulina inalatoria ha un inizio di attività precoce simile all'analogo rapido ma una durata di azione più lunga e più vicina all'insulina regolare (387 min per l'insulina inalata, 313 min per l'analogo rapido e 415 min per l'insulina regolare). Per queste caratteristiche l'insulina inalatoria è efficace nel controllo dell'iperglicemia postprandiale.

Un'altra caratteristica dell'insulina inalatoria è l'unità di misura che è espressa in mg e non in unità internazionali. Si inizia in genere con una dose pre-pasto pari a 0,05 mg/kg di peso; quindi per un soggetto di 70 kg la dose sarà di 3,5 mg prima di ogni pasto. L'insulina inalatoria commercializzata nei paesi anglosassoni è disponibile in due dosi fisse di 1 e 3 mg equivalenti all'incirca a 3 e 9 unità di insulina. Poiché a ogni inalazione può essere utilizzato un solo blister, è necessario effettuare inalazioni multiple e combinare i due tipi di blister per raggiungere la dose richiesta.

Riguardo l'efficacia dell'insulina inalata, gli studi di metanalisi mostrano una riduzione dell'HbA_{1c} comparabile o lievemente inferiore rispetto al regime insulinico s.c. (la differenza è di 0,08% a favore dell'insulina s.c.) e una riduzione dell'HbA_{1c} significativamente maggiore con l'insulina inalata rispetto al trattamento con ipoglicemizzanti orali (riduzione dell'HbA_{1c} di 1,08% a favore dell'insulina inalatoria) (Tabella 1). Non vi è differenza nel rischio di ipoglicemia tra insulina inalata e insulina s.c., mentre un lieve aumento del numero di ipoglicemie severe si osserva nel confronto tra insulina inalata e trattamento con ipoglicemizzanti orali (6–8).

Un dato interessante osservato sia nei diabetici tipo 1 sia tipo 2, ma ancora di incerta interpretazione, è la maggiore riduzione della glicemia a digiuno nei pazienti in trattamento con insulina inalata rispetto all'insulina s.c.

Tabella 1 **Effetti dell'insulina inalata (II) verso l'insulina sottocutanea (SC) o verso gli ipoglicemizzanti orali (IO) nei pazienti diabetici**

Outcomes ≤ 24 mesi	Trials (soggetti)	Confronti	Differenza media pesata (95% CI)
Variazione HbA _{1c}	11 (2620)	II vs SC	0,08% (0,03–0,14) a favore SC
	6 (1499)	II vs IO	-1,04% (da -1,59 a -0,49) a favore II
HbA _{1c} <7,0%	5 (1016)	II vs SC	27 vs 25%
		II vs IO	31 vs 17%
Variazione FEV1 (L)	Tutti gli studi	II vs SC o IO	-0,031 (da -0,043 a -0,020)
Severe ipoglicemie		II vs SC	75 vs 78% (DMT1)
			16 vs 18% (DMT2)
		II vs IO	9,4 vs 3,5%

4) Sono state superate tutte le remore sull'inalazione di insulina?

🔊 **Giovanni Anfossi, Mariella Trovati:** nonostante che numerosi studi abbiano valutato la sicurezza d'impiego dell'insulina per via polmonare, al momento attuale le remore più importanti non sono state del tutto superate. In particolare, in considerazione della relativa brevità del follow-up finora attuato, resta aperto il problema

della sicurezza a lungo termine: sarà quindi necessaria un'attenta sorveglianza anche dopo l'introduzione in commercio delle preparazioni.

La maggiore remora riguarda le conseguenze della deposizione cronica di insulina all'interno degli alveoli polmonari.

Infatti, nonostante la notevole estensione della superficie dell'epitelio alveolare (circa 100 m²), l'ampia vascolarizzazione e l'elevata permeabilità, l'assorbimento dell'insulina per via inalatoria in forma di polvere è limitata al 10% circa della dose somministrata e le dosi necessarie per ottenere un corrispondente effetto ipoglicemizzante sono circa 10 volte superiori rispetto a quelle impiegate in terapia s.c. (11). Questo fatto non è trascurabile se si considera che l'insulina non è soltanto dotata di attività metaboliche, vascolari e immunogeniche, ma promuove altresì la crescita cellulare interagendo sia con il proprio recettore sia con il recettore per l'*insulin-like growth factor* (IGF), attivando in tal modo la fosforilazione in tirosina di numerosi substrati, alcuni dei quali coinvolti nella trasduzione dei segnali intracellulari per la replicazione cellulare (14). L'insulina esercita effetti rilevanti sulla crescita e sul metabolismo delle cellule polmonari soprattutto attraverso il legame con il recettore per l'IGF-1. In particolare, aumenta l'attività proliferativa delle cellule alveolari, di quelle dell'epitelio bronchiale e di quelle muscolari lisce vascolari (14) e ne inibisce l'apoptosi. L'ormone, inoltre, promuove la vasodilatazione del letto vascolare polmonare (15) e, nelle cellule muscolari lisce delle vie aeree, induce il fenotipo contrattile, potendo in tal modo causare broncocostrizione (16).

Finora non sono riportate segnalazioni di neoplasie tra i pazienti trattati e gli studi pubblicati non hanno documentato un incremento della proliferazione cellulare. Tuttavia, gli effetti a lungo termine sono al momento attuali difficilmente prevedibili.

Ulteriori preoccupazioni sono emerse dallo studio della funzionalità respiratoria. I valori dei due parametri valutati - volume espiratorio forzato al primo secondo (FEV1) e capacità di diffusione del monossido di carbonio (DL_{CO}) che indagano aspetti differenti della meccanica respiratoria e della diffusione dei gas attraverso la barriera alveolo-capillare - presentano una modesta riduzione in corso di terapia con insulina per via inalatoria indipendentemente dalla comparsa di sintomi specifici (17): si tratta di variazioni precoci e non progressive in un follow-up di due anni di trattamento (17). Questo periodo di osservazione, tuttavia, è da considerarsi troppo breve per fugare dubbi clinici, soprattutto nei pazienti diabetici tipo 1 giovani, destinati a un trattamento insulinico a vita.

Nonostante che in fase pre-registrativa indagini tomografiche ad alta risoluzione non abbiano dimostrato alterazioni polmonari di tipo infiammatorio, fibrotico o proliferativo (18), il fatto che non siano state superate le remore concernenti il possibile peggioramento della funzionalità polmonare è dimostrato dalle attuali raccomandazioni di effettuare, prima dell'inizio della terapia con insulina per via inalatoria, una spirometria con determinazione del FEV1 e di ripeterla inizialmente dopo sei mesi e successivamente ogni anno (4, 19). Si sottolinea, inoltre, che gli studi controllati non hanno arruolato soggetti con valori iniziali di FEV1 < 70% (4, 19): non è stato quindi superato il dubbio sul possibile peggioramento di una funzionalità respiratoria già inizialmente compromessa, giustificando la controindicazione all'uso clinico dell'insulina per via inalatoria in questi soggetti.

Ulteriori remore sulla sicurezza d'impiego dell'insulina per via inalatoria nel diabete sono state ingenerate dalla recente osservazione che alterazioni microvascolari a livello dei capillari alveolari possono di per sé deteriorare la funzione polmonare nei pazienti diabetici (19).

È stata invece definitivamente chiarita l'influenza del fumo - attivo, passivo o occasionale - sull'assorbimento dell'insulina per via inalatoria poiché le variazioni di assorbimento si sono dimostrate tali da sconsigliare in ogni caso l'uso di questa modalità di somministrazione insulinica nei fumatori: il fumo, infatti, aumenta la permeabilità della barriera alveolo-capillare incrementando di 2-3 volte l'assorbimento dell'insulina inalata, con rapida reversibilità alla sua sospensione (20).

Sorprendentemente, sembrano superate (ancorché da analisi retrospettive!) le preoccupazioni concernenti la variabilità dell'assorbimento dell'insulina inalata in presenza di infezioni respiratorie acute in quanto 14 studi controllati di fase 2 e 3 della durata di 3-24 mesi non hanno dimostrato variazioni del controllo glicemico o aumento del rischio di ipoglicemia in questo contesto clinico (6).

Ancora oggetto di discussione sono invece gli aspetti relativi alla sicurezza dell'impiego dell'insulina per via inalatoria dal punto di vista immunologico. Essa, infatti, si è dimostrata molto più antigenica di quella iniettata

s.c., anche in relazione alle dosi elevate che devono essere somministrate e all'ampia superficie di distribuzione. La modalità di somministrazione per via inalatoria fa quindi riemergere i problemi legati alla formazione di anticorpi che erano stati largamente ridimensionati dal trattamento con le insuline umane s.c. L'insulina inalata, in particolare, induce la formazione di anticorpi della classe IgG i cui livelli circolanti aumentano progressivamente con la durata dell'esposizione al farmaco, sia nei pazienti affetti da DMT1 sia in quelli affetti da DMT2 (4, 6), si stabilizzano entro 9–12 mesi dall'inizio del trattamento e si riducono dopo l'interruzione della terapia, senza peraltro tornare ai livelli basali (4, 6).

Anche se non sono state finora dimostrate relazioni tra presenza di anticorpi anti-insulina e frequenza e/o durata degli episodi ipoglicemici nei pazienti trattati con insulina per via inalatoria, ulteriori studi saranno necessari per stabilire se in questo contesto clinico l'insulina legata agli anticorpi rappresenti una forma di deposito che possa essere rilasciata in modo ritardato ed erratico.

🔊 **Brunella Capaldo:** la remora maggiore riguarda gli effetti polmonari di questa nuova formulazione insulinica e, infatti, tutti i *trials* clinici hanno posto una particolare attenzione alla valutazione della funzione polmonare attraverso due indici importanti: FEV1 e DLco. Poiché è noto che i pazienti diabetici hanno una ridotta funzione polmonare e una più rapida riduzione della funzione nel tempo rispetto ai soggetti non diabetici (21), anche piccole variazioni dei parametri funzionali respiratori devono essere attentamente valutate. Gli studi di metanalisi mostrano una maggiore riduzione del FEV1 con l'insulina inalata rispetto all'insulina s.c. (Tabella 1); tuttavia, tale riduzione si verifica nei primi 6 mesi di trattamento per stabilizzarsi nei successivi 2 anni e sembra essere un fenomeno reversibile in quanto il FEV1 si normalizza nei pazienti che ritornano al regime insulinico s.c. Lo stesso andamento è stato osservato per la DLco (17). Analizzando insieme i dati dei pazienti con DMT1 e DMT2, si osserva che il 2–2,3% dei pazienti che riceveva l'insulina per via inalatoria era costretto ad abbandonare il trattamento rispetto allo 0,1% nel gruppo con insulina s.c. Chiaramente, esistono delle controindicazioni all'uso dell'insulina inalata: vanno esclusi da questo tipo di trattamento i soggetti con anamnesi positiva per patologie respiratorie, quali asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattie interstiziali. Anche il fumo di sigaretta costituisce un fattore di esclusione in quanto esso aumenta l'assorbimento dell'insulina, modificandone la biodisponibilità e quindi l'effetto terapeutico. Un altro punto di discussione riguarda l'efficacia terapeutica dell'insulina inalata in pazienti che vanno incontro a infezioni acute delle vie respiratorie. Studi a questo riguardo hanno dimostrato che la farmacocinetica dell'insulina inalata non si modifica nel corso di infezioni delle vie aeree superiori, mentre non vi sono dati relativi alle infezioni delle vie aeree più distali. In questi casi, è prudente che il paziente passi alla via di somministrazione s.c.

Rimane la remora del potenziale effetto mitogeno esplicito dall'insulina sull'epitelio alveolare anche in considerazione del fatto che una discreta quantità della dose inalata rimane a contatto con la parete alveolare. Gli studi disponibili sono di durata troppo breve (solo 2 hanno una durata di 2 anni) per poter trarre delle indicazioni certe sulla sicurezza complessiva a lungo termine dell'insulina inalata e, quindi, sul profilo rischi/benefici di questo nuovo approccio terapeutico. Le precauzioni adottate nella selezione e la stretta sorveglianza dei pazienti in trattamento con insulina inalatoria (spirometria basale, dopo 6 mesi di terapia, quindi con cadenza annuale) consentiranno di monitorare adeguatamente la funzione polmonare con un sufficiente grado di sicurezza.

5) Sarà il paziente con diabete tipo 1 o con diabete tipo 2 a usufruire maggiormente di questa forma di terapia?

🔊 **Giovanni Anfossi, Mariella Trovati:** la risposta a questa domanda ha come pre-requisito la risposta agli interrogativi sulla sicurezza del trattamento (precedentemente discussi) e sulla sua efficacia.

Per quanto concerne il DMT1, una meta-analisi di sette trial controllati coinvolgenti un totale di 1500 pazienti ha osservato che gli studi miravano a valutare la “non-inferiorità” - e non la “superiorità”- dell'insulina per via inalatoria rispetto a quella s.c., dimostrando che l'associazione di insulina inalabile somministrata ai pasti

con insulina “basale” s.c. non determina un compenso peggiore rispetto al trattamento s.c. con insulina umana regolare ai pasti e insulina basale somministrata una o due volte al giorno (6). La stessa meta-analisi segnala che gli obiettivi glicemici raggiunti non sono stati rigorosi e che la percentuale di soggetti che conseguiva valori di HbA_{1c} inferiori al 7% sia nei bracci di controllo sia in quelli con insulina per via inalatoria era sensibilmente inferiore a quella raggiunta nel braccio in trattamento s.c. intensivo nel pur datato studio DCCT (6). Pertanto, non è stato finora dimostrato che gli schemi comprendenti insulina per via polmonare siano in grado di raggiungere gli obiettivi glicemici conseguiti già da molti anni dagli schemi insulinici sottocutanei a somministrazioni multiple impiegati con l’obiettivo della “quasi normo-glicemia” (6). Occorre inoltre ricordare che, rispetto agli schemi usati nel DCCT, i più recenti schemi sottocutanei, prevedendo l’impiego degli analoghi, garantiscono un’ulteriore riduzione dell’ HbA_{1c}. Il confronto tra schemi con insulina per via inalatoria e schemi coinvolgenti gli analoghi rapidi è stato vivamente raccomandato data la loro attuale scarsità. A rendere problematico il fatto che l’insulina per via inalatoria sia in grado di competere con l’insulina s.c. per il raggiungimento di un compenso ottimale è il fatto che essa è attualmente somministrabile solo in blister a due dosi fisse, da 1 o da 3 mg, corrispondenti, sul piano dell’attività biologica, a 3 e 8 unità di insulina s.c. L’impossibilità di modificare le dosi insuliniche per valori inferiori alle 3 unità può ostacolare il raggiungimento degli obiettivi glicemici e aumentare il rischio di ipoglicemia soprattutto nei pazienti affetti da DMT1 (22). In considerazione di questo aspetto, l’insulina per via inalatoria polmonare è probabilmente uno strumento intrinsecamente inadeguato in pazienti diabetici tipo 1 che perseguono gli ambiziosi obiettivi oggi raccomandati dalle più autorevoli società scientifiche per la prevenzione delle complicanze d’organo (22).

Per ciò che concerne il DMT2, l’impiego dell’insulina per via polmonare si è dimostrato non meno efficace di quello s.c. per il raggiungimento di obiettivi glicemici non ambiziosi (4, 6).

Dal confronto tra i risultati ottenuti nei pazienti affetti da DMT1 e da DMT2, emerge un maggiore beneficio dell’insulina per via inalatoria in questi ultimi, almeno in studi condotti per brevi periodi di trattamento (4, 6).

Riteniamo che i diabetici tipo 2 siano i migliori candidati alla terapia insulinica per via inalatoria rispetto ai pazienti diabetici tipo 1 per i seguenti motivi: a) la maggiore secrezione insulinica residua e la minore insulino-sensibilità che li caratterizza rendono meno critici i problemi connessi con la difficoltà tecnica di modulare la dose da somministrare; b) la presenza di una secrezione insulinica residua “basale” rende in molti casi possibile la sola somministrazione pre-prandiale dell’insulina mediante terapia inalatoria, evitando del tutto la terapia iniettiva s.c.: tale vantaggio si rende evidente se si considera che la maggiore indicazione alla terapia inalatoria è la “fobia dell’ago”; c) l’età abitualmente più avanzata comporta una minore aspettativa di vita, riducendo la probabilità di verificarsi dei più temibili effetti collaterali, come il deterioramento della funzionalità polmonare, l’incremento delle neoplasie polmonari e le conseguenze di processi immunologici.

Riteniamo, tuttavia, che i pazienti affetti da DMT2 possano presentare più frequentemente controindicazioni specifiche all’impiego del farmaco, quali la consuetudine tabagica e la presenza di pneumopatie croniche anche subcliniche.

Specularmente alle considerazioni sopra effettuate, riteniamo che l’impiego della terapia inalatoria polmonare debba essere del tutto eccezionale nel DMT1 e riservata ai pazienti con grave “fobia dell’ago”: peraltro è probabile che tale fobia sia meglio controllata dall’uso di infusori per somministrazione s.c. continua che garantiscono, tra l’altro, effetti prevedibilmente più sicuri sul compenso metabolico. I dubbi non ancora del tutto risolti per ciò che concerne i possibili effetti collaterali a lungo termine della terapia insulinica per via inalatoria ne sconsigliano, a nostro parere, l’impiego nei pazienti giovani, che sono più frequentemente affetti da DMT1. La più lunga aspettativa di vita dei pazienti giovani rende inoltre più critici gli aspetti di minore flessibilità posologica dell’insulina inalata, fattore probabilmente limitante il raggiungimento di un compenso ottimale e quindi la prevenzione a lungo termine delle complicanze d’organo.

Infine, riteniamo che l’insulina per via inalatoria non possa essere considerata, allo stato attuale delle conoscenze, un’alternativa “paritetica” alla terapia s.c. e non debba, quindi, essere presentata come un’opzione “equivalente” di trattamento, ma un utile presidio terapeutico per i rari casi di “fobia da ago” non superabili neppure con una intelligente e paziente azione educativa da parte dell’*équipe* diabetologica (Tabella 2).

Tabella 2 **Motivi di cautela nella valutazione dell'insulina per via inalatoria**

- a) Follow-up pre-registrativo relativamente breve per fornire risposte definitive sulla sicurezza di impiego nei confronti di:
- patologia oncologica polmonare
 - deterioramento della funzione polmonare
 - conseguenze della formazione di anticorpi anti-insulina
- b) Mancanza di prove sulla non inferiorità rispetto all'insulina s.c. quando si miri al raggiungimento di rigorosi obiettivi glicemici - soprattutto nel DMT1 - anche in relazione all'impossibilità di variare la dose insulinica per un numero di unità inferiore a 3
- c) Necessità di indagare anche con metodica strumentale la funzionalità respiratoria pre-trattamento e di monitorizzarla nel tempo

►) **Brunella Capaldo:** per entrambe le categorie di pazienti l'uso dell'insulina inalata prima dei pasti consentirebbe di ridurre notevolmente il "carico" imposto dalla terapia, anche se la via s.c. deve essere mantenuta per la somministrazione dell'insulina ritardo *bedtime*. Per quanto riguarda più specificamente il DMT2, la via di somministrazione è uno dei fattori che ritarda l'avvio della terapia insulinica. Come mostrato nello studio multicentrico DAWN (*Diabetes Attitudes, Wishes and Needs*), la resistenza alla terapia insulinica è dovuta a diversi motivi: la convinzione che l'inizio della terapia insulinica coincida con il peggioramento dello stato di salute, la paura delle ipoglicemie, il rischio di guadagnare peso ma anche il timore dell'iniezione (1). Tale resistenza può essere in buona parte superata dalla possibilità di utilizzare l'insulina inalata; nello studio di Freemantle (10) una maggiore percentuale di pazienti si dichiarava disponibile a usare l'insulina inalata rispetto all'insulina s.c. (35 vs 15%). L'insulina inalata sembra essere, quindi, un valido strumento per favorire l'adesione alla terapia insulinica e per migliorare il compenso glicemico nei diabetici tipo 2 in fallimento secondario. Questa opzione può essere presa in considerazione quando l'HbA_{1c} permane alta anche dopo normalizzazione della glicemia a digiuno con l'insulina basale, a indicare la necessità di un migliore controllo dell'iperglicemia postprandiale.

Bibliografia

1. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, et al. on behalf of the International DAWN Advisory Panel. Resistance to insulin therapy among patients and providers: Results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care* 28: 2673-2679, 2005.
2. Hunt LM, Valenzuela MA, Pugh JA. NIDDM patients' fears and hopes about insulin therapy. The basis of patient reluctance. *Diabetes Care* 20: 292-298, 1997.
3. Brown JB, Nichols JA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 1535-1540, 2004.
4. Cefalu WT, Wang ZQ. Clinical research observations with use of Exubera in patients with type 1 and 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 9: 80-88, 2007.
5. Testa MA, Simonson DC. Satisfaction and quality of life with premeal inhaled versus injected insulin in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 30: 1399-1405, 2007.
6. Ceglia L, Lau J, Pittas AG. Meta-analysis: Efficacy and safety of inhaled insulin therapy in adults with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 145: 665-675, 2006.
7. McMahon G, Arky RA. Inhaled insulin for diabetes mellitus. *N Engl J Med* 356: 497-502, 2007.
8. Royle P, Waugh N, McAuley L, et al. Inhaled insulin in diabetes mellitus (Review). The Cochrane Collaboration numero 3, 2007.
9. Cefalu WT, Skyler JS, Kourides IA. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 134: 203-207, 2001.
10. Freemantle N, Blonde L, Duhot D, et al. Availability of inhaled insulin promotes greater perceived acceptance of insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 427-428, 2005.
11. Mastrandrea LD, Quattrin T. Clinical evaluation of inhaled insulin. *Adv Drug Deliv Rev* 58: 1061-1075, 2006.
12. Patton JS, Bukar JG, Eldon MA. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled insulin. *Clin Pharmacokinet* 43: 781-801, 2004.
13. Rave K, Bott S, Heinemann L, et al. Time-action profile of inhaled insulin in comparison with subcutaneously injected insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Care* 28: 1077-1082, 2005.
14. Kalina M, Riklis S, Blau H. Pulmonary epithelial cell proliferation in primary culture of alveolar type II cells. *Exp Lung Res* 19: 153-175, 1993.
15. Aye M, Sheedy W, Harrison R, et al. Pulmonary vasodilation in the rat by insulin in vitro could indicate potential hazard for inhaled insulin. *Diabetologia* 46: 1199-1202, 2003.
16. Schaafsma D, Gosens R, Ris JM, et al. Insulin induces airway

- smooth muscle contraction. *Br J Pharmacol* 150: 136–142, 2007.
17. Skyler JS, Jovanovic L, Klioze S, et al. Inhaled Human Insulin Type 1 Diabetes Study Group. Two-year safety and efficacy of inhaled human insulin (Exubera) in adult patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 30: 579–585, 2007.
 18. Cefalu WT. Point: Pulmonary inhalation of insulin: another “brick in the wall”. *Diabetes Care* 30: 439–441, 2007.
 19. Mudaliar S, Henry RR. Inhaled insulin in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Diabetes Technol Ther* 9 Suppl 1: S83–92, 2007.
 20. Himmelmann A, Jendle J, Mellén A, et al. The impact of smoking on inhaled insulin. *Diabetes Care* 26: 677–682, 2003.
 21. Goldman MD. Lung dysfunction in diabetes. *Diabetes Care* 26: 1915–1918, 2003.
 22. Nathan DM. Counterpoint: No time to inhale: Arguments against inhaled insulin in 2007. *Diabetes Care* 30: 442–443, 2007.

