

# Terapia insulinica nel DM tipo 1

**Giorgio Zanette**

Responsabile del  
Servizio di Diabetologia  
Az. Osp. "S. Maria degli Angeli"

**Pordenone**  
**23 gennaio 2010**



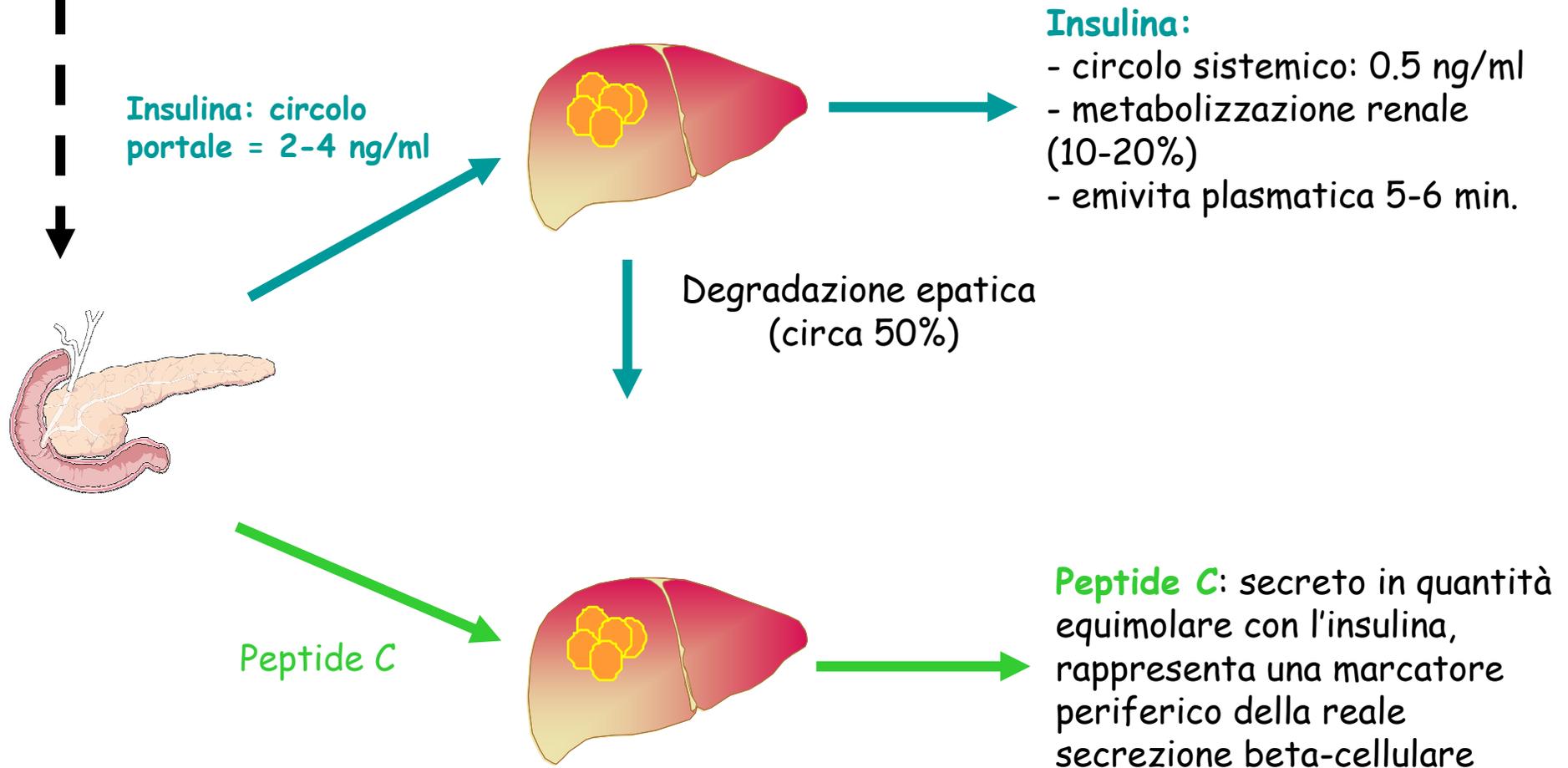
# Regolazione della glicemia

- **Glicemia** = concentrazione plasmatica di glucosio
- **Variazioni fisiologiche della glicemia**
  - Aumento post-prandiale
  - Diminuzione con lo sforzo fisico e il digiuno
- **1 solo ormone ipoglicemizzante: l'INSULINA**
  - Secreta dalle cellule  $\beta$ -pancreatiche
  - Una secrezione basale continua consente l'utilizzo periferico del glucosio
  - Picchi di secrezione post-prandiali
- **Numerosi ormoni iperglicemizzanti**
  - Consentono di evitare o compensare l'ipoglicemia
  - Esempi: glucagone, catecolamine, GH, cortisolo..
  - Il glucagone favorisce in particolare il rilascio epatico di glucosio durante il digiuno

# Insulina endogena: secrezione e clearance

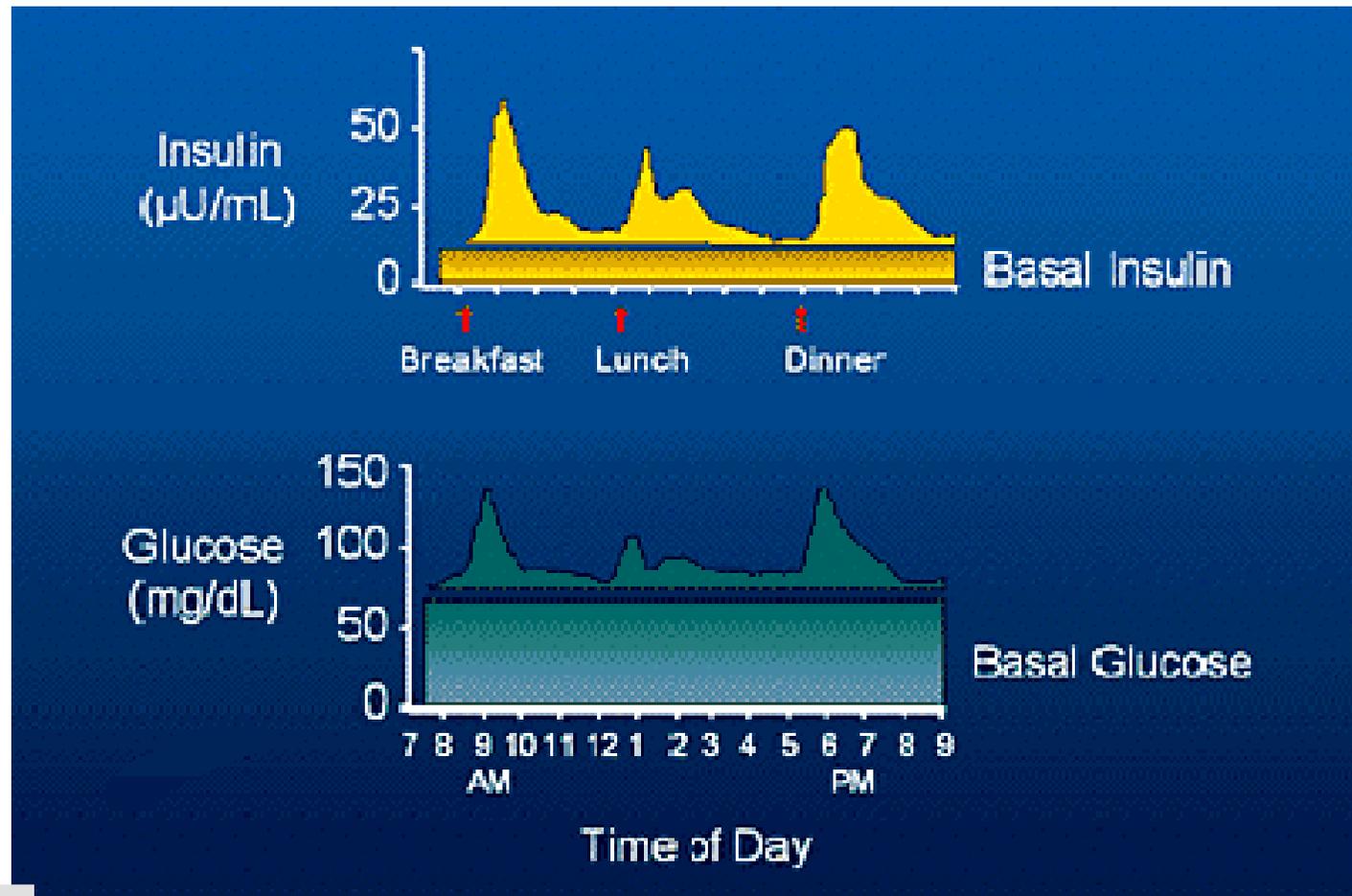
Glicemia

Secrezione basale: 1 Unità (40 ug) / ora  
Aumenti in corrispondenza dei pasti: fino a 6 U /ora





# Variazioni dei livelli di glicemia/insulinemia con l'alimentazione



# Effetti metabolici dell'insulina

- L'insulina è un' ormone IPOGLICEMIZZANTE e ANABOLIZZANTE
  - **Metabolismo glicidico:**
    - favorisce ingresso cellulare del glucosio (non nel sistema nervoso)
    - favorisce glicogenogenesi epatica e trasformazione di glucosio in acidi grassi
    - inibisce glicogenolisi
  - **Metabolismo lipidico:**
    - favorisce sintesi epatica di trigliceridi
    - a livello del tessuto adiposo sintesi e accumulo di acidi grassi, effetto anti-chetogeno e anti-lipolitico
  - **Metabolismo proteico:**
    - favorisce ingresso cellulare di aminoacidi e sintesi proteica
    - inibisce il catabolismo proteico

# I markers del metabolismo glicidico

- **Glicemia**
  - Variazioni fisiologiche (a digiuno 70-110 mg/dl; aumento post-prandiale, generalmente < 140 mg/dl; diminuzione con l'esercizio fisico)
- **Glicosuria**
  - Definizione: presenza di glucosio nelle urine
  - Generalmente patologica, si verifica quando viene superata la soglia di riassorbimento renale del glucosio (circa 180 mg/dl)
  - Se abbondante determina aumento del volume urinario → poliuria (diuresi > 2500 cc/24h circa )
- **Emoglobina glicosilata (HbA1c)**
  - Frazione dell'emoglobina capace di legare il glucosio, utilizzata come marker dei valori medi di glicemia nelle ultime settimane

# I markers del metabolismo glicidico

- **Glicemia**
  - Variazioni fisiologiche (a digiuno 70-110 mg/dl; aumento post-prandiale, generalmente < 140 mg/dl; diminuzione con l'esercizio fisico)
- **Glicosuria**
  - Definizione: presenza di glucosio nelle urine
  - Generalmente patologica, si verifica quando viene superata la soglia di riassorbimento renale del glucosio (circa 180 mg/dl)
  - Se abbondante determina aumento del volume urinario → poliuria (diuresi > 2500 cc/24h circa )
- **Emoglobina glicosilata (HbA1c)**
  - Frazione dell'emoglobina capace di legare il glucosio, utilizzata come marker dei valori medi di glicemia nelle ultime settimane

# I corpi chetonici

- Gli **acidi grassi** rappresentano una forma di energia alternativa al glucosio; il glucagone favorisce la beta-ossidazione degli acidi grassi a livello epatico
  - produzione di corpi chetonici (aceto-acetato → acetone, acido  $\beta$ -idrossibutirico) che vengono liberati nella circolazione sanguigna (**chetosi**) e eliminati nelle urine (**chetonuria**)
- La formazione di corpi chetonici si può verificare in 2 tipi di situazioni, totalmente diverse
  - **Digiuno prolungato o ipoglicemia** → nelle urine presenza di *chetonuria isolata*
  - **Carenza insulinica profonda** → nelle urine presenza di *glicosuria abbondante + chetonuria*

# Storia della terapia insulinica

1921 – 1923



Scoperta e commercializzazione dell'insulina

1930 - 1940



Formulazioni protrate

1950 - 1960



Sequenza – Sintesi – Struttura ai raggi X

1970 - 1980



Insulina umana con tecnologia rDNA

1980 - 1990



Analoghi – Prime insuline ad azione rapida

1990 - 2000



Analoghi – Prime insuline ad azione lenta

# Terapia insulinica sostitutiva vs terapia farmacologica

**Obbiettivo del trattamento insulinico sostitutivo ....**

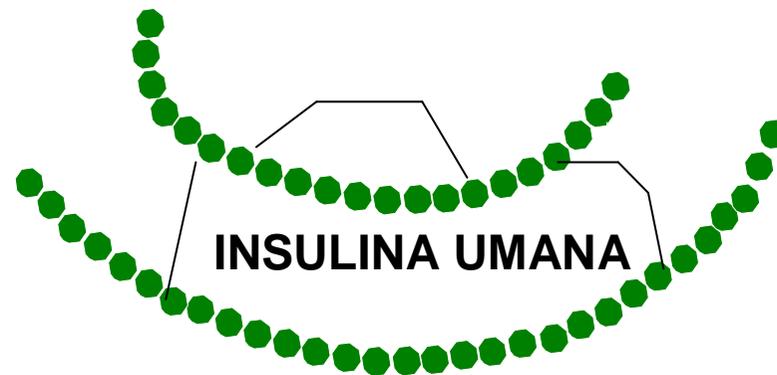
***“ ricreare un profilo insulinemico quanto più possibile vicino al polso pancreatico fisiologico”***

**A. Benedetti , 1971**

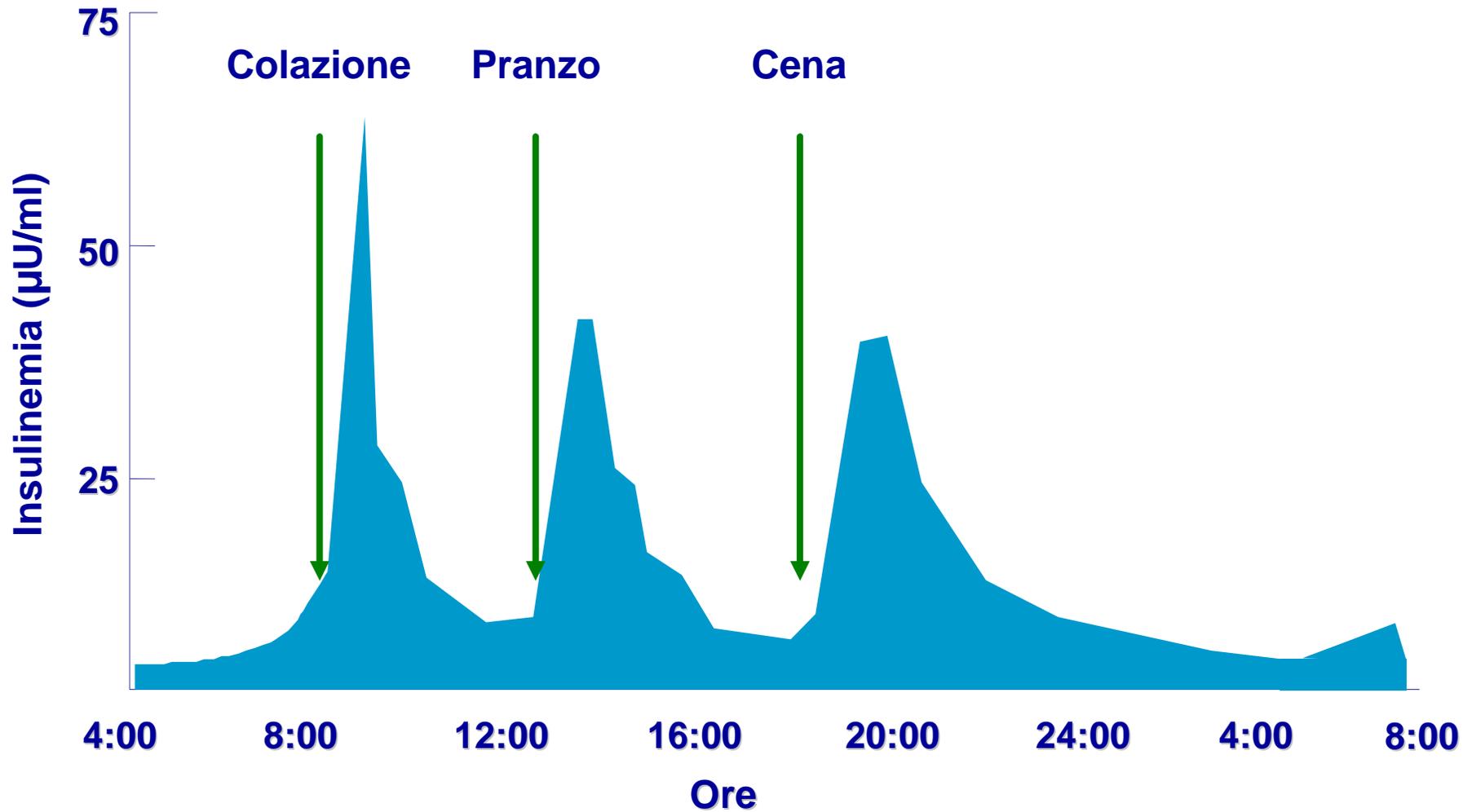
***“Effect of multiple daily injections on the course of diabetic retinopathy”***

**Tchobroutsky G Diabetes, 25: 463,1976**

Il pancreas normale fa cose mirabili:  
con sole 0,6 unita'/kg/die di insulina  
mantiene la glicemie in un target  
molto stretto



# Fisiologia della secrezione insulinica in soggetti normali non diabetici



**Quali modalità per realizzare la  
terapia insulinica sostitutiva?**

# Concetto di insulina basale/boli

- **INSULINA BASALE**

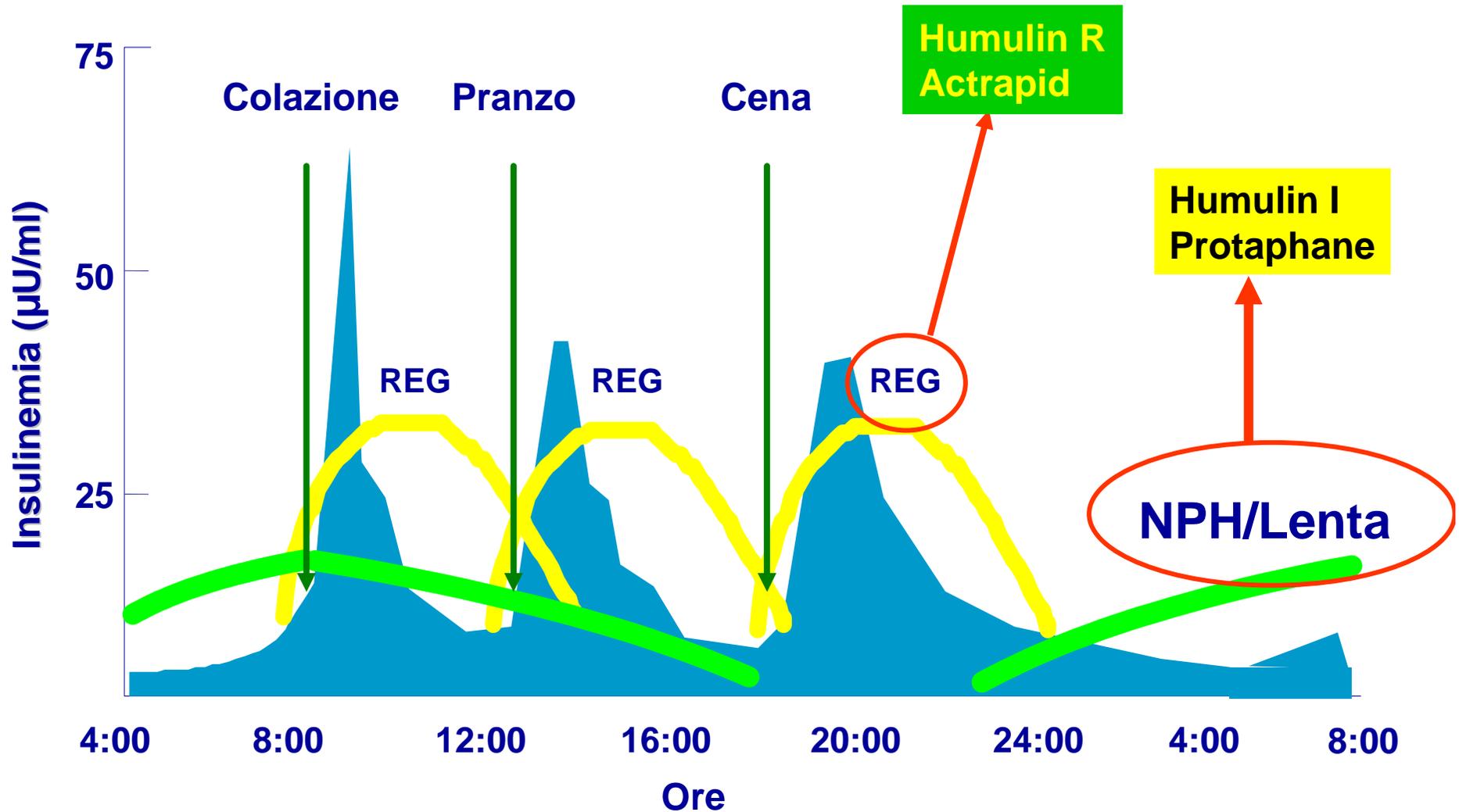
- **Sopprime la produzione di glucosio tra i pasti e durante il periodo notturno**
- **Livelli abbastanza costanti**
- **50% del fabbisogno giornaliero**

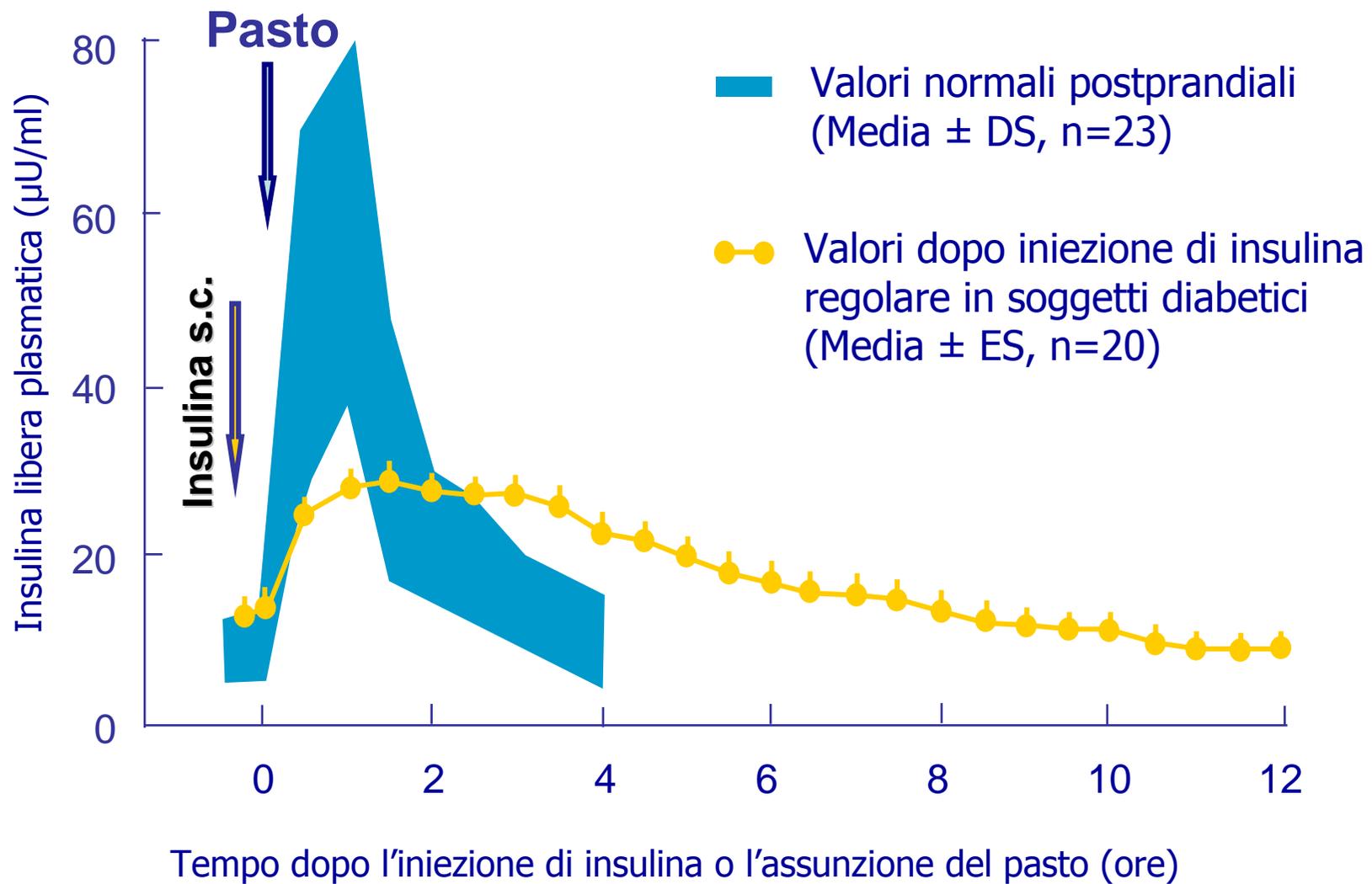
- **BOLI PREPRANDIALI**

- **Limitano l'iperglicemia postprandiale**
- **Presentano un incremento immediato ed un picco massimo dopo 1 ora**
- **10% - 20% del fabbisogno insulinico giornaliero per ogni pasto**

# Iniezioni multiple giornaliere (MDI)

Rapida ai pasti, NPH prima di coricarsi





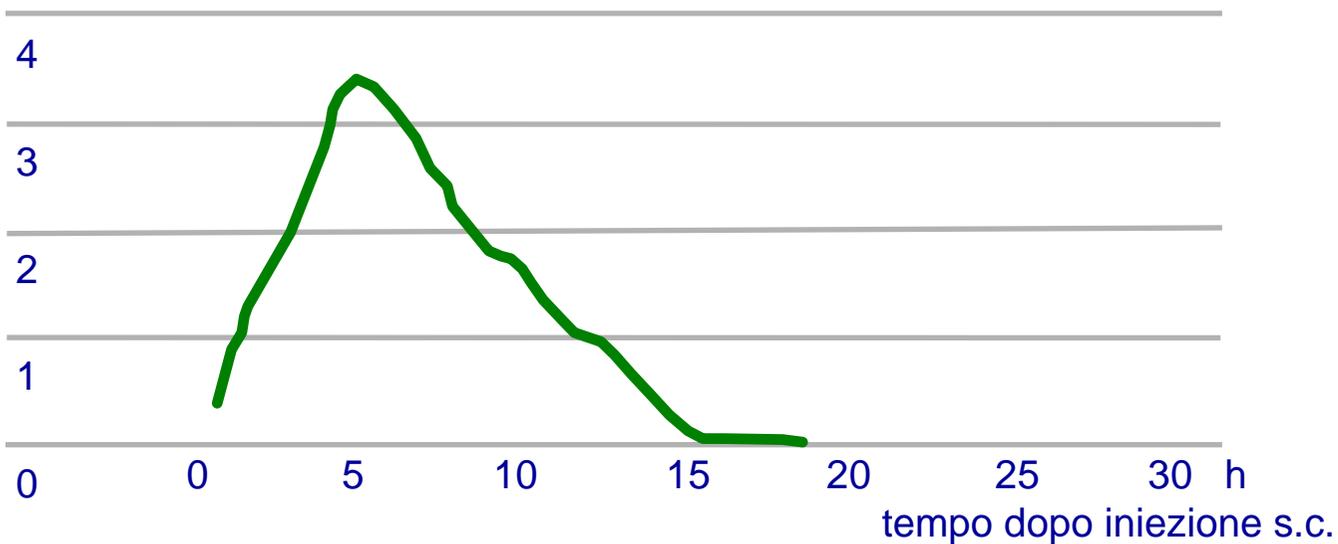
# Limiti dell'insulina regolare

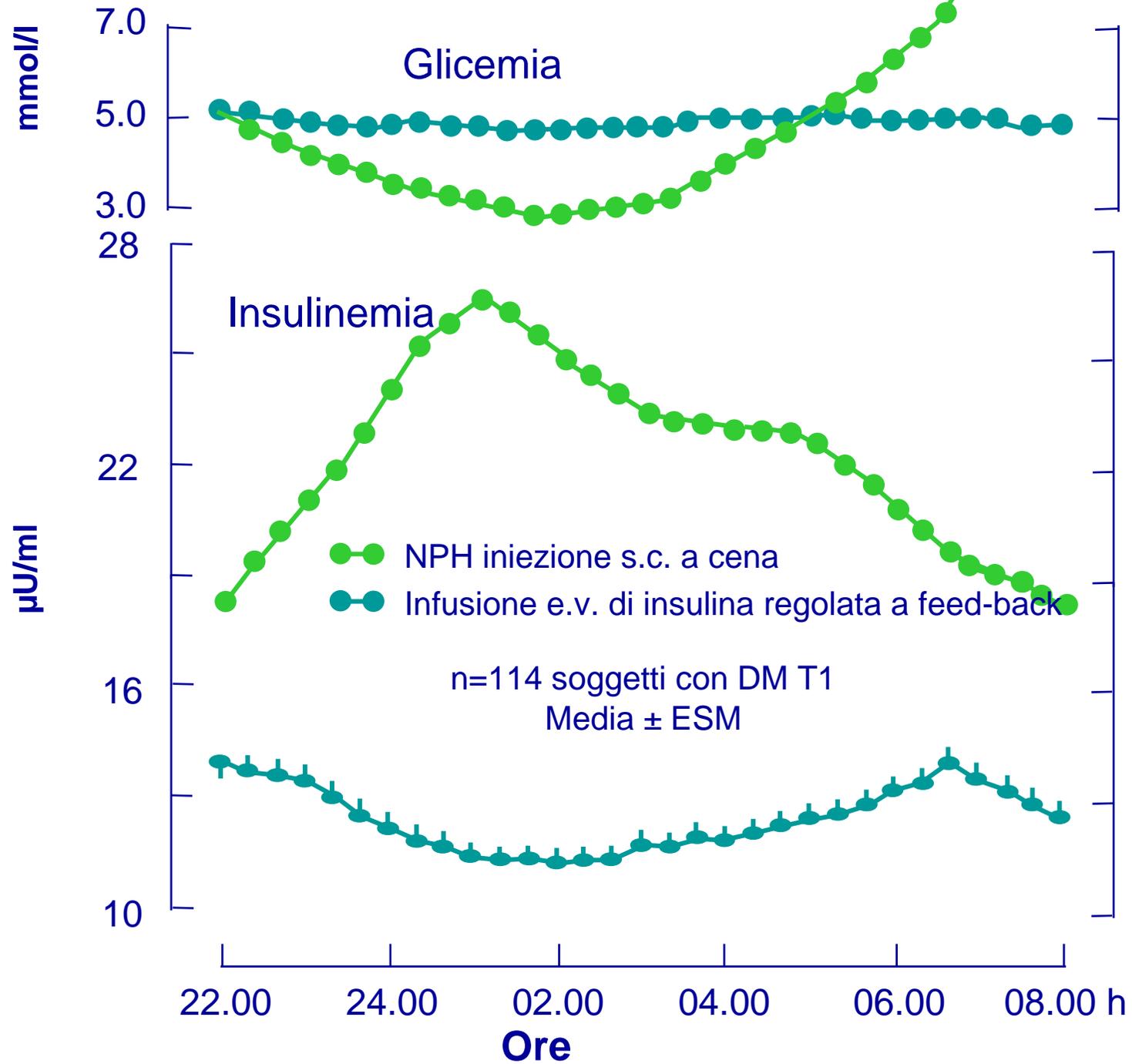
## Farmacocinetica inappropriata

- **Lenta insorgenza d'azione**  
Iperglicemia postprandiale
- **Picco d'azione tardivo, dose e sede dipendente**  
Iperglicemia postprandiale
- **Durata d'azione eccessiva**  
Rischio di ipoglicemia tardiva

# Profilo d'azione dell'insulina NPH in pazienti diabetici di Tipo 1

Velocità di utilizzo  
del glucosio \* (mg/kg/h)





# Limiti dell'insulina intermedia/lenta

- **Farmacocinetica inappropriata**
  - **Effetto picco**  
ipoglicemia notturna
  - **Durata relativamente breve**  
iperglicemia a digiuno
- **Alta variabilità dell'assorbimento sottocutaneo**  
ampie fluttuazioni glicemiche da giorno a giorno

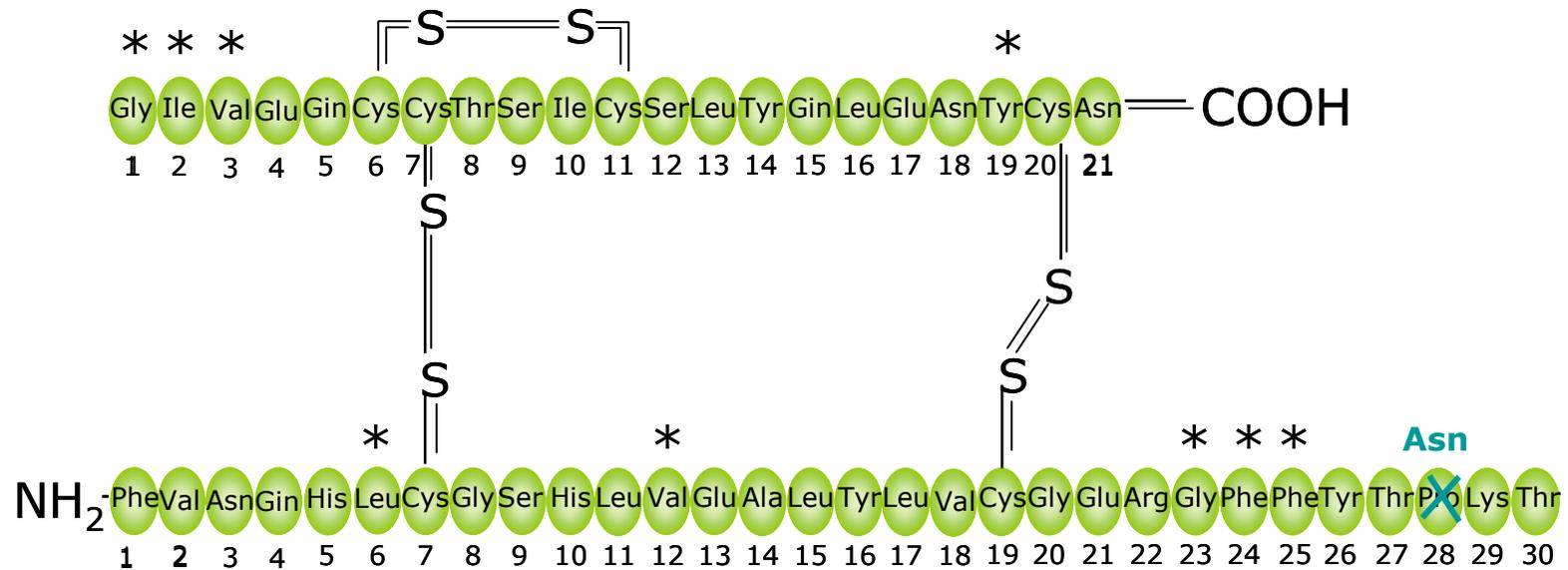
# Dalle insuline umane agli analoghi

- Per analogo dell'insulina si intende una insulina biosintetica che viene modificata, grazie all'ingegneria genetica, scambiando o sostituendo uno o più aminoacidi della sua struttura



# Insulina aspart

## Catena-A



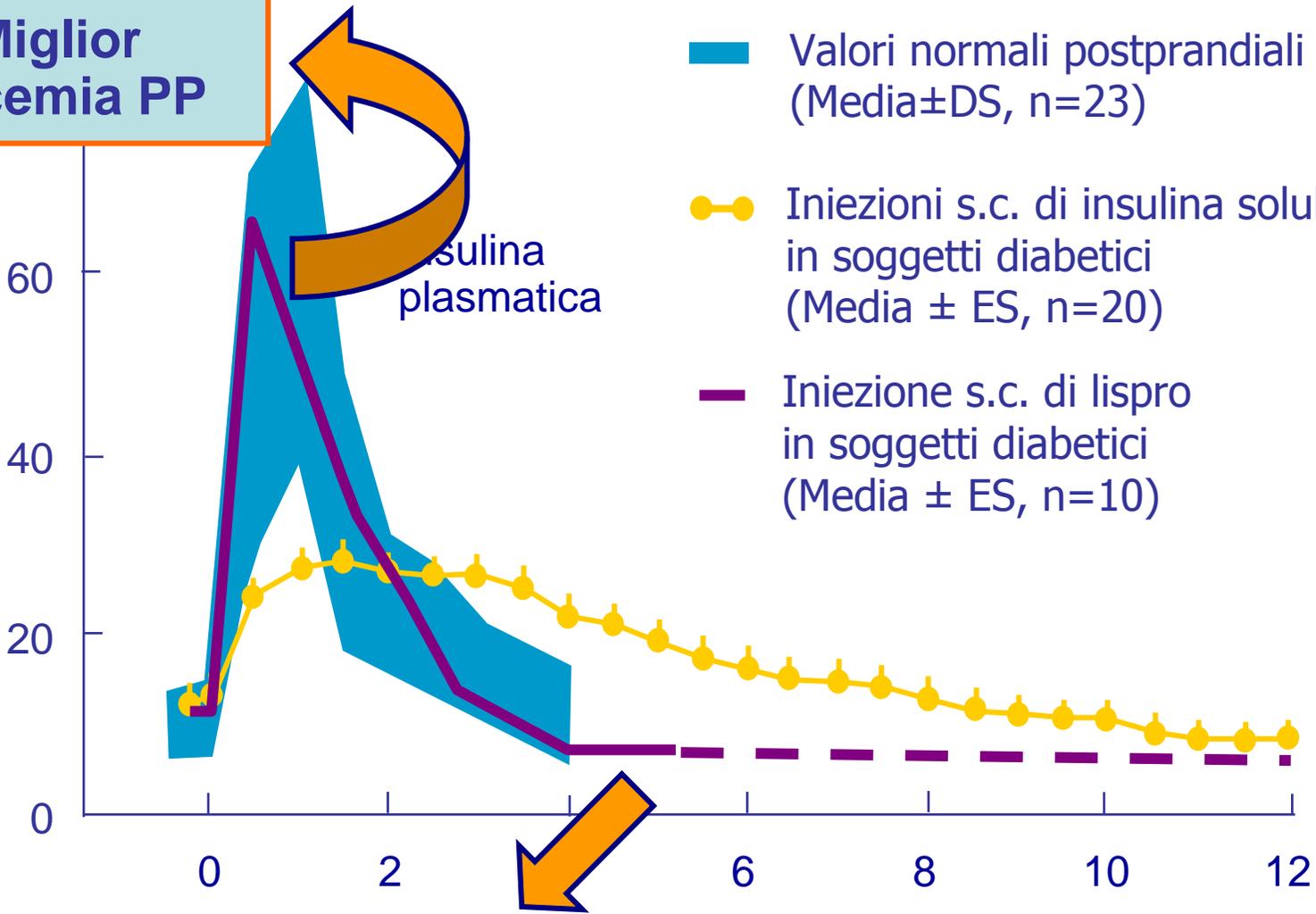
## Catena-B

- \* Aminoacidi responsabili del legame insulina-recettore : A1 Gly; A2 Ile; A3 Val; A19 Tyr; B6 Leu; B12 Val; B23 Gly; B24 Phe; B25 Phe.



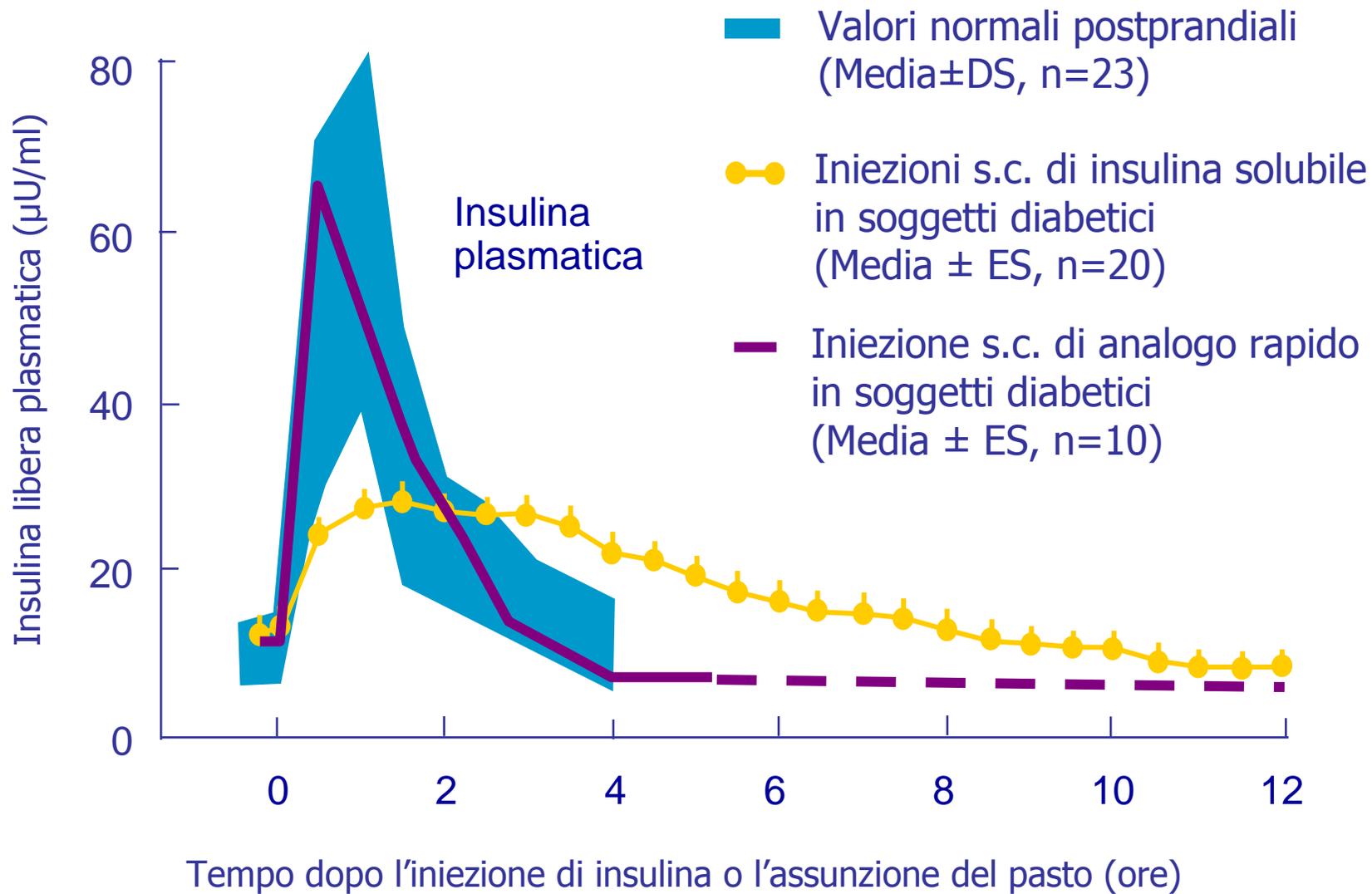
**Miglior Glicemia PP**

Insulina libera plasmatica ( $\mu\text{U/ml}$ )



**Minor rischio di ipoglicemia PP tradiva**

o l'assunzione del pasto (ore)



# Una risposta ai problemi della insulina rapida regolare

- **Gli analoghi dell'insulina ad azione rapida:**
  - Lispro (Humalog)
  - Aspart (Novorapid)
  - Glulisina (Apidra)

# Farmacocinetica preparazioni insuliniche

	<b>Inizio Azione</b>	<b>Picco</b>	<b>Durata azione</b>
<b>Lispro/Aspart/ Glulisina</b>	5-15 min	30-90 min	4-5 h
<b>Regolare</b>	0.5-1 hr	2-3 hr	5-8 hr

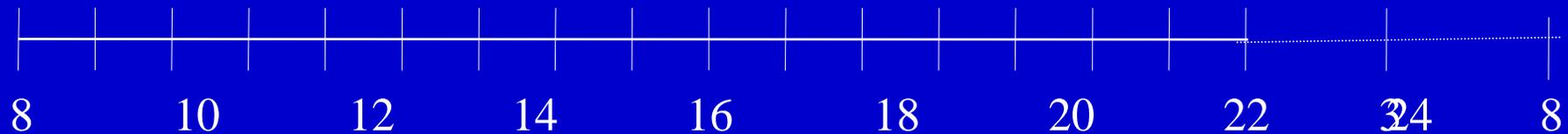
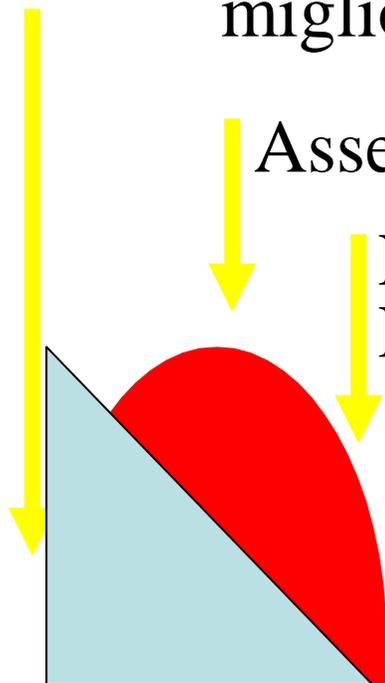
Modificato da De Witt DE, Hirsch IB. *JAMA*. 2003; 289:2254-2264.

# “MERITI” DEGLI ANALOGHI RAPIDI

Ridotto intervallo tra somministrazione ed inizio azione  
miglioramento dell'iperglicemia postprandiale

Assente il picco d'azione a due ore. Spuntini inutili

Riduzione dell'insulinizzazione prolungata.  
Riduzione delle ipoglicemie



Ore del giorno

## LIMITI DEGLI ANALOGHI RAPIDI

- Necessità di contemporaneo utilizzo di insulina intermedia (difficoltà ad usare la penna)
- Ipoglicemie precoci anche gravi in caso di somministrazione e accidentale ritardo nell' assunzione del pasto \*
- In alcune età lo spuntino e la merenda sono omologanti
- Non utili in caso di malattie intercorrenti (??)

# Ma siamo proprio così sicuri che...

## La RAPIDA “cacciata via” dalla porta dagli ANALOGHI ...



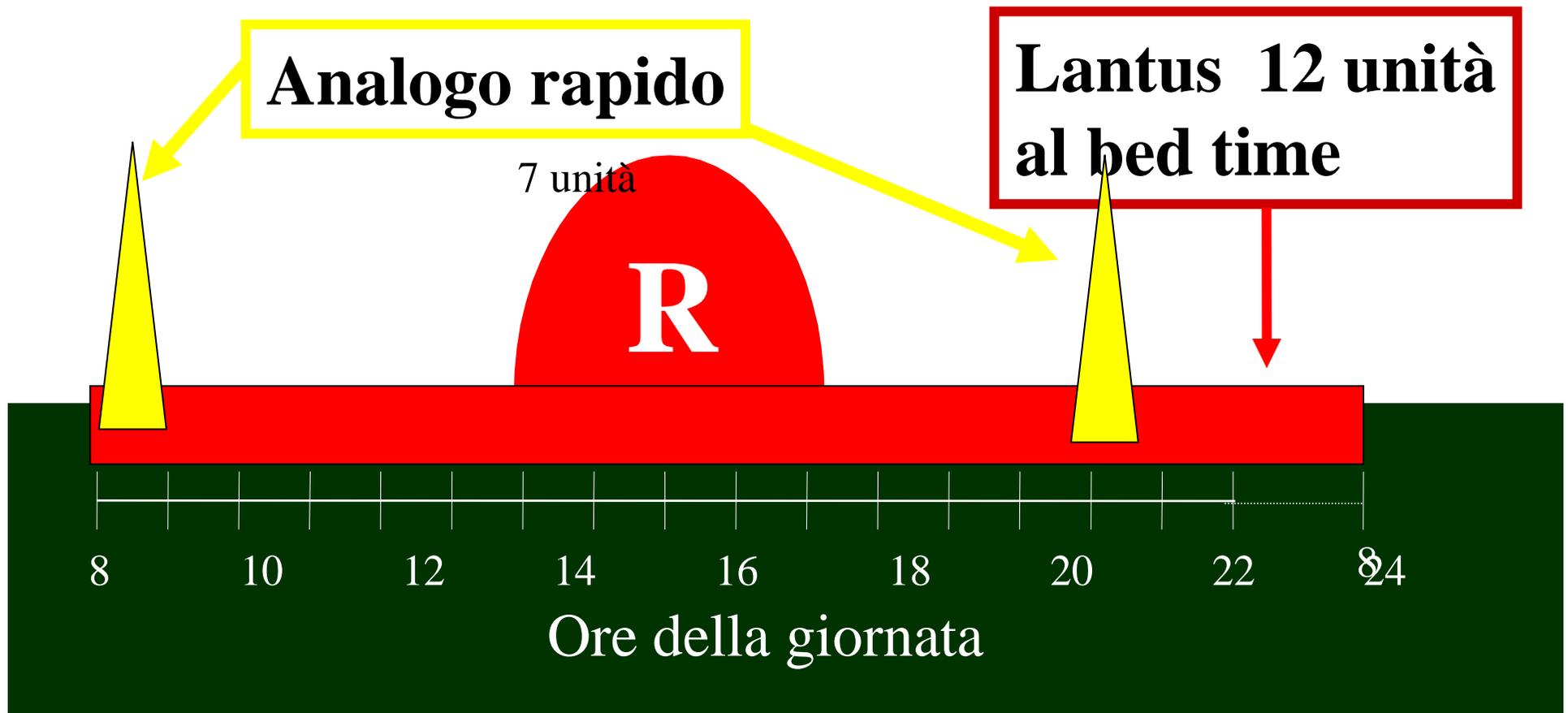
... non debba tornare  
un giorno silenziosamente  
dalla finestra?

(malattie intercorrenti,  
spuntini scolastici,  
ipoglicemie precoci ecc ) ???

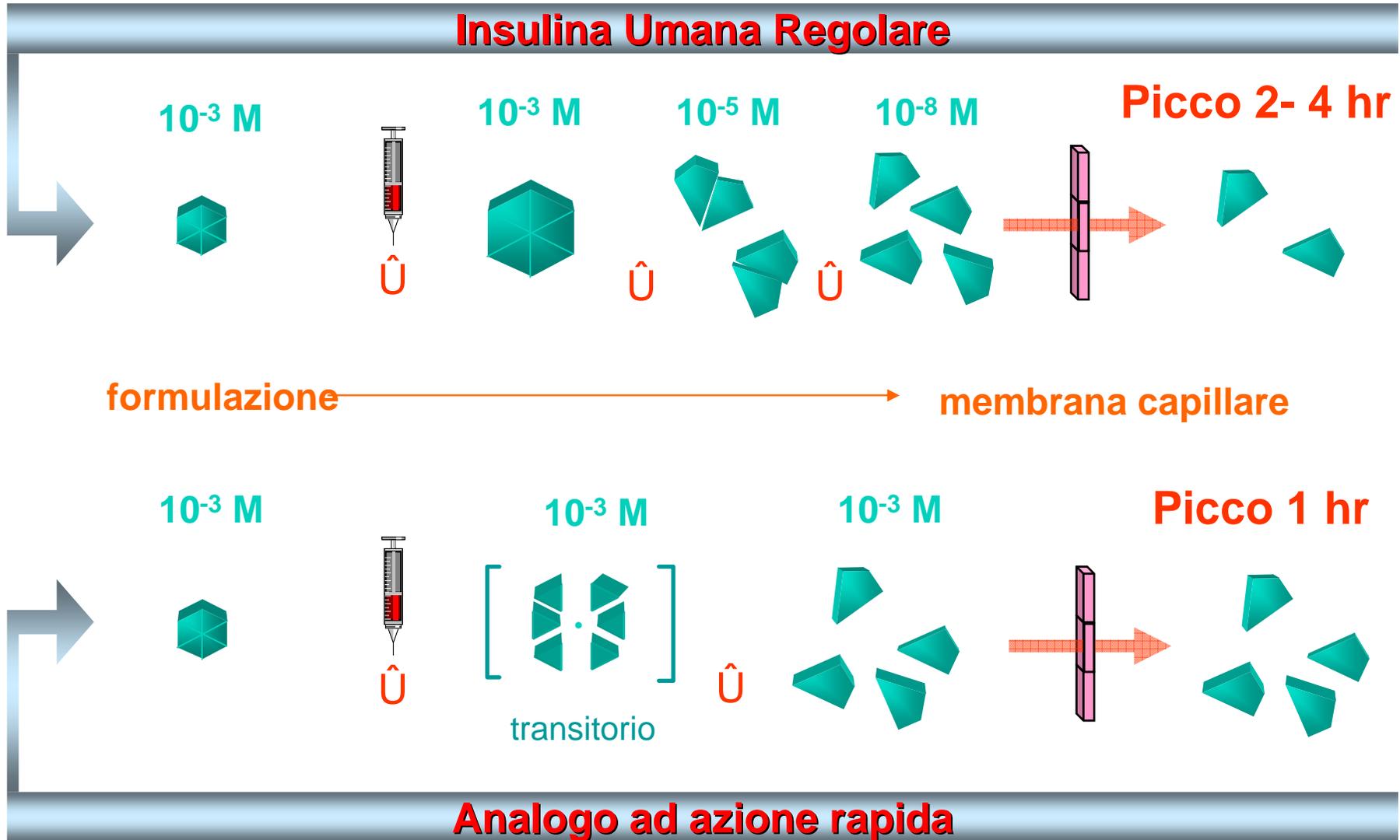
**... Ai Posterì l'Ardua Sentenza !**

# Tentativi di correggere l'iperglicemia pre-cena

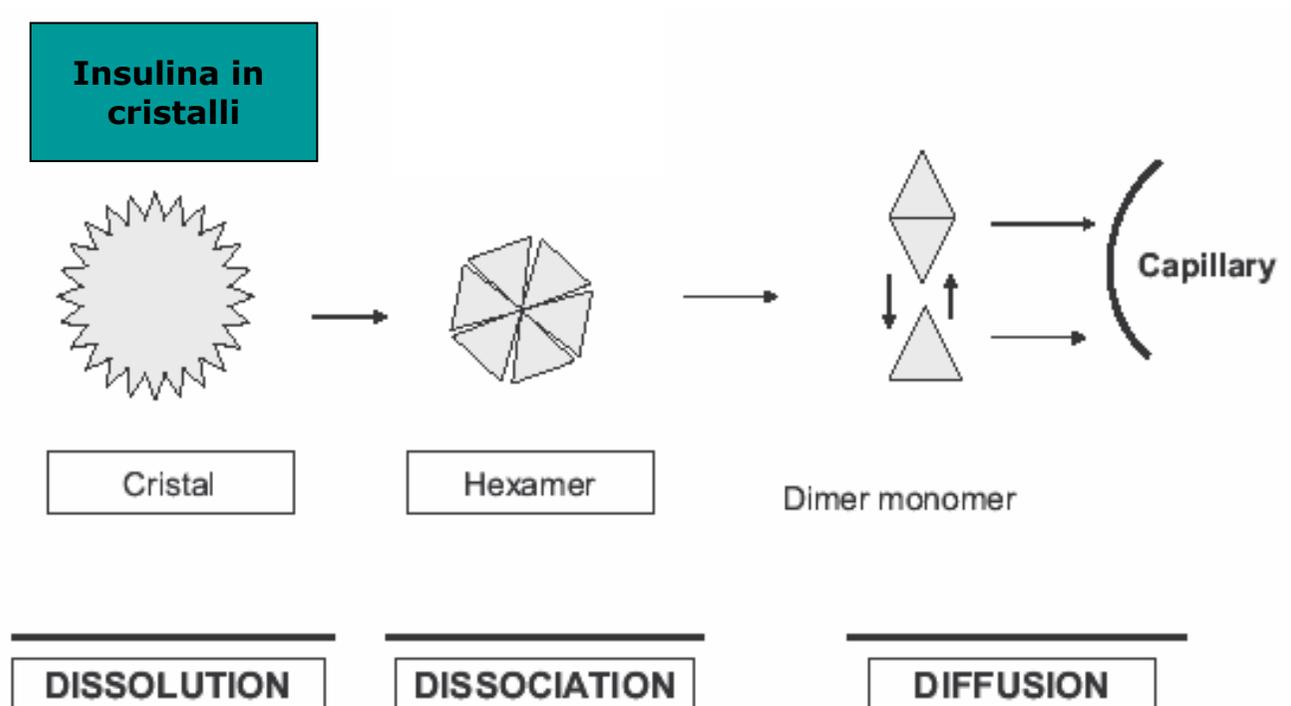
<b>210</b>	<b>109</b>	<b>180</b>	<b>154</b>	<b>97</b>
<b>109</b>	<b>95</b>	<b>150</b>	<b>108</b>	<b>79</b>
		<b>150</b>	<b>89</b>	<b>110</b>



# Dissociazione delle insuline

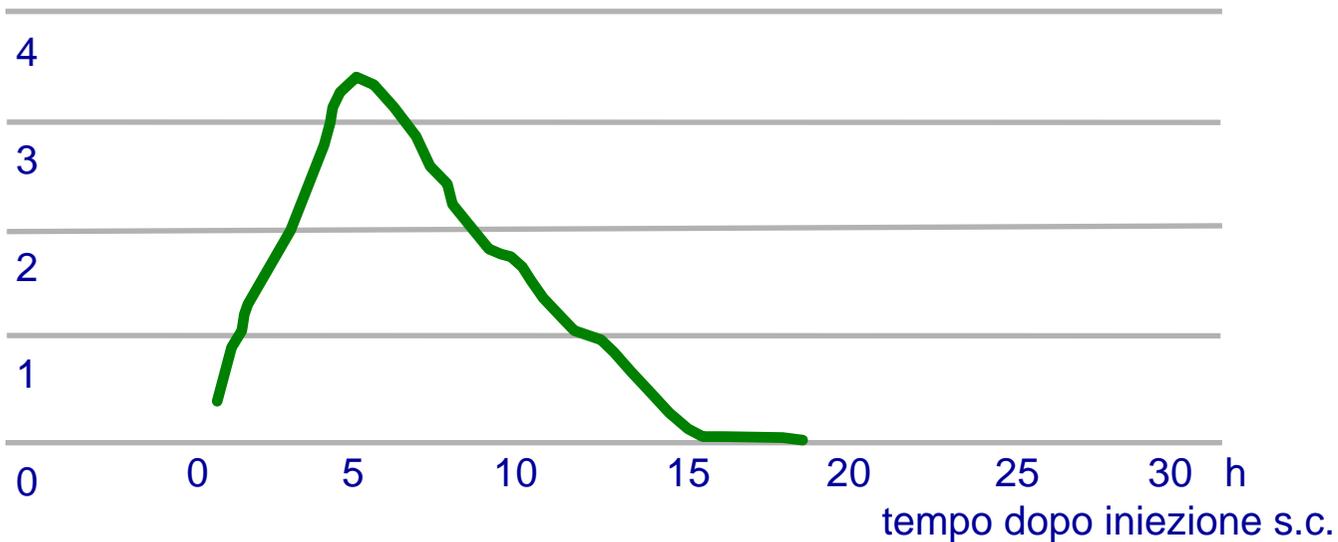


# Fattori che influenzano l'assorbimento di insuline umane ritardate



# Profilo d'azione dell'insulina NPH in pazienti diabetici di Tipo 1

Velocità di utilizzo  
del glucosio \* (mg/kg/h)

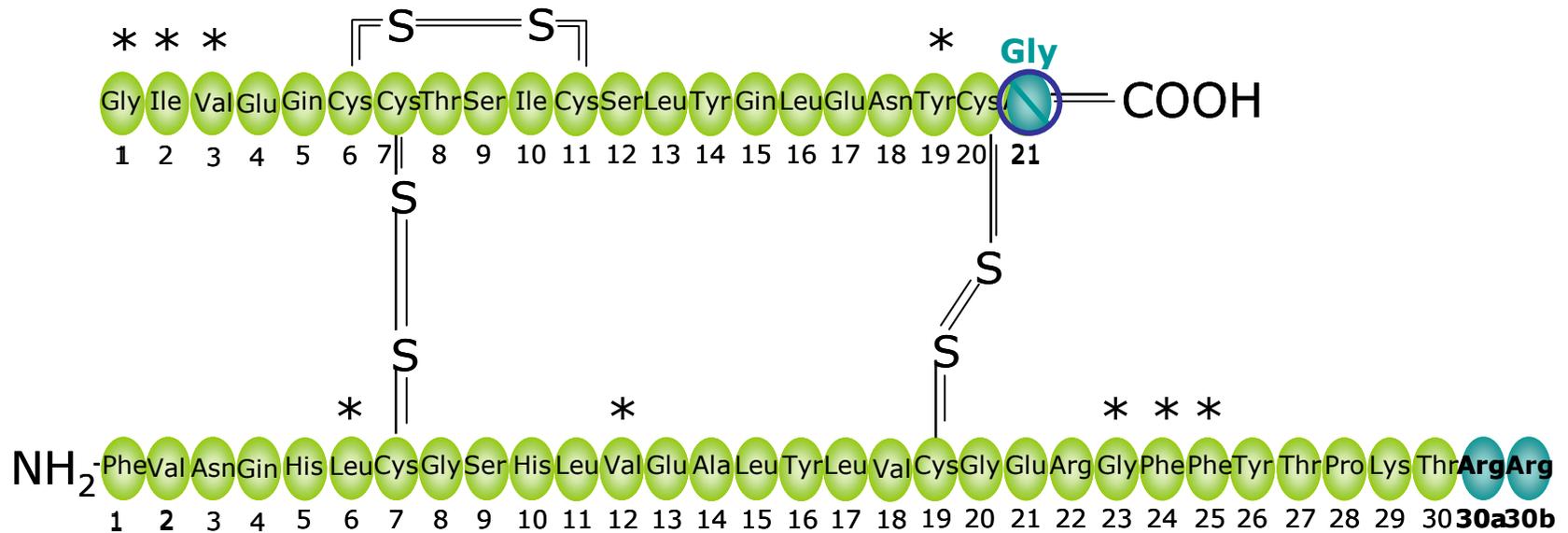


# Limiti dell'insulina intermedia/lenta

- **Farmacocinetica inappropriata**
  - **Effetto picco**  
ipoglicemia notturna
  - **Durata relativamente breve**  
iperglicemia a digiuno
- **Alta variabilità dell'assorbimento sottocutaneo**  
ampie fluttuazioni glicemiche da giorno a giorno

# Insulina glargine

## Catena-A



## Catena-B

**Punto isoelettrico pH = 6.7**

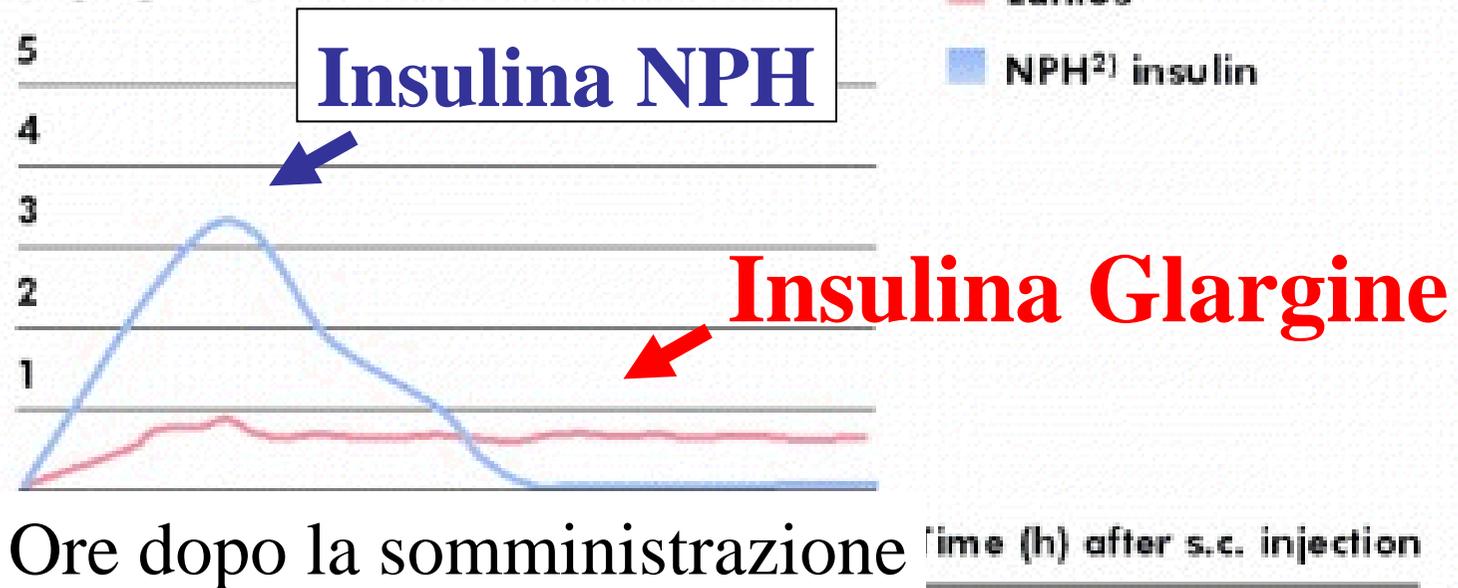
\* Aminoacidi responsabili del legame insulina-recettore : A1 Gly; A2 Ile; A3 Val; A19 Tyr; B6 Leu; B12 Val; B23 Gly; B24 Phe; B25 Phe.



# Lantus® (Insulin Glargine)

Prolonged, Smooth and Peakless Activity Profile

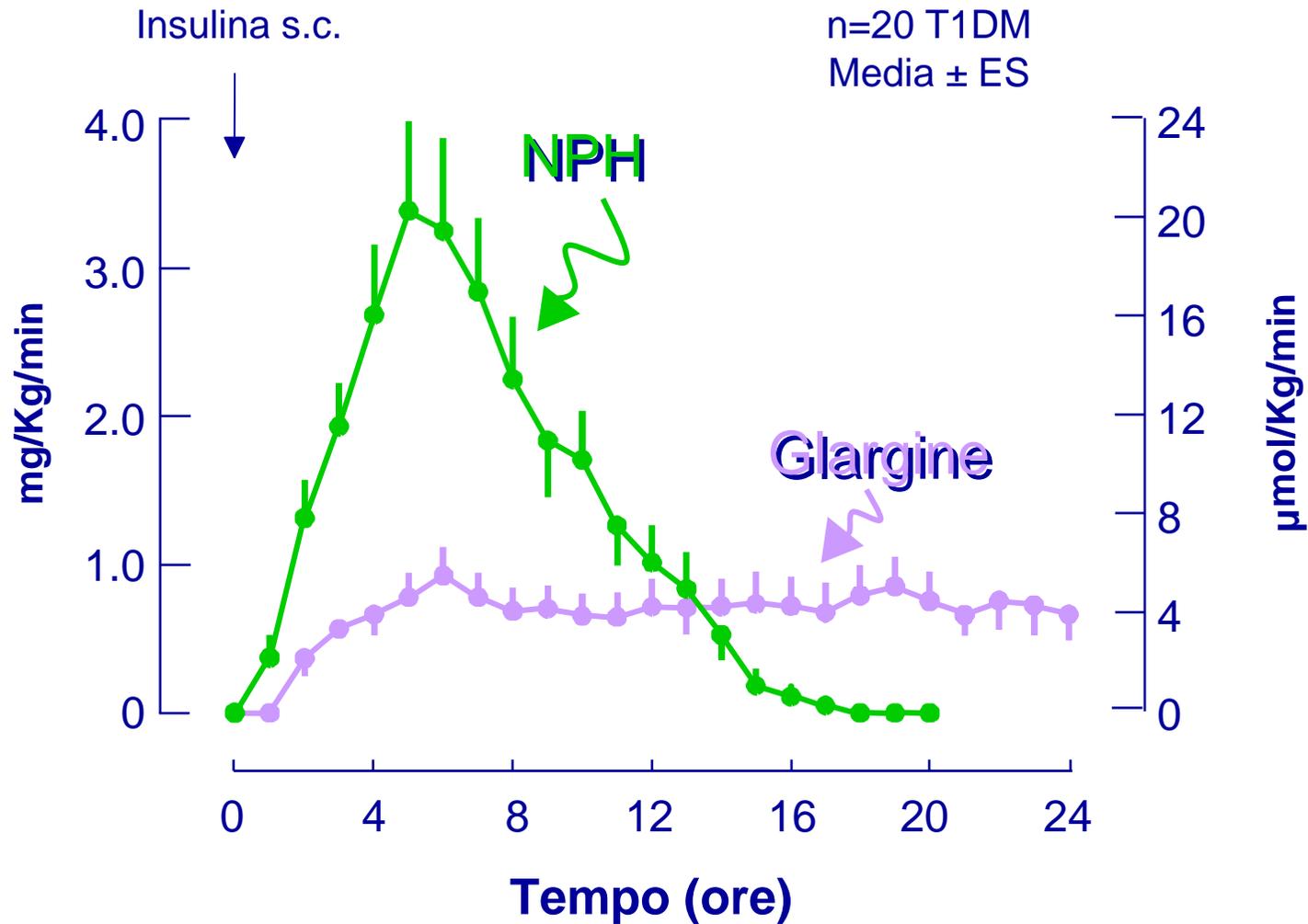
Glucose utilization rate, hourly mean values (mg/kg/min)<sup>1)</sup>



1) Lepore M et al., Diabetes 1999;48(Suppl 1):A97, Abst 416 (20 patients with type I diabetes)

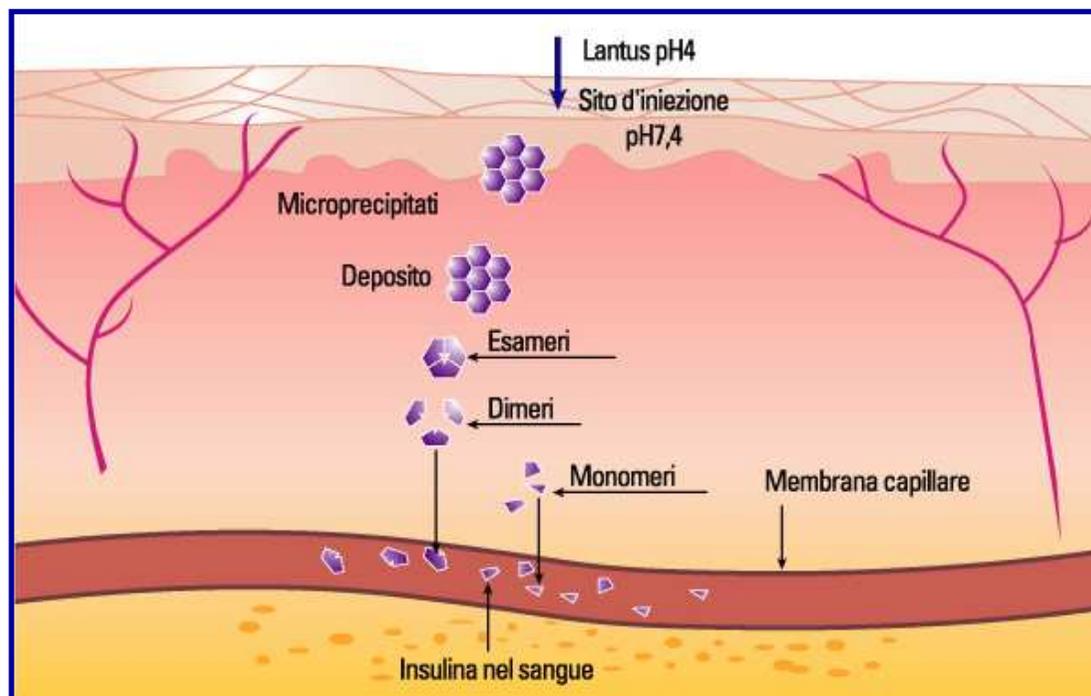
2) NPH = neutral protamine Hagedorn (crystalline suspension of human insulin with protamine and zinc)

# Velocità di Infusione del Glucosio



# Insulina glargine: meccanismo di azione

## Meccanismo di rilascio prolungato<sup>1,2</sup>



Iniezione della soluzione acidica (pH 4.0)<sup>3</sup>



Microprecipitazione dell'insulina glargine nel tessuto sottocutaneo in aggregati stabilizzati (pH 7.4)<sup>3</sup>



Lenta dissoluzione di esameri di insulina glargine libera dai microprecipitati<sup>3</sup>



Azione prolungata<sup>3</sup>

1. Lantus. Riassunto delle caratteristiche del prodotto

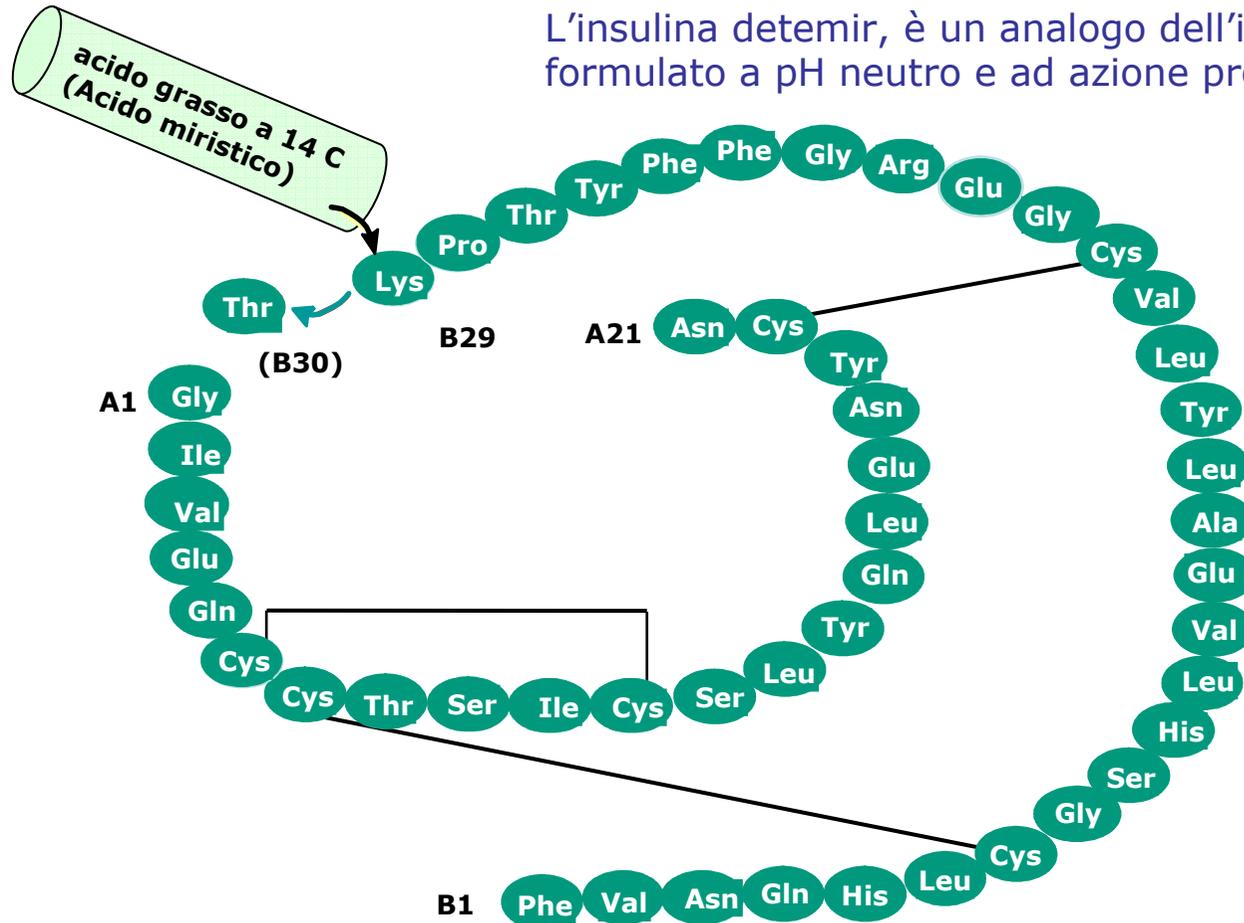
2. McKeage K et al. *Drugs*. 2001;61:1599-1624.

3. Kramer W. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(suppl 2):S52-S61.

# Insulina detemir

LysB29(N-tetradecanoyl)des(B30)human insulin

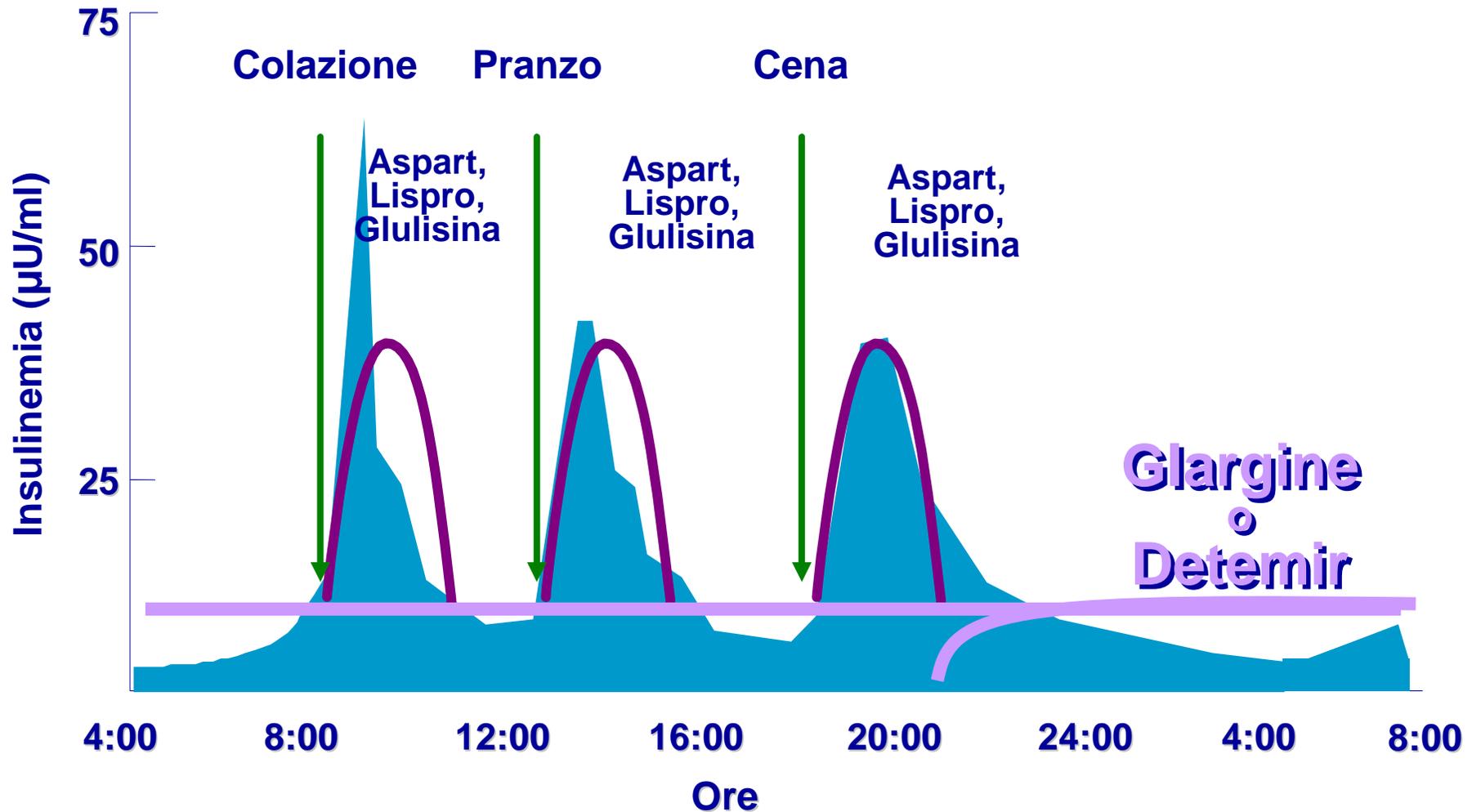
L'insulina detemir, è un analogo dell'insulina, solubile, formulato a pH neutro e ad azione prolungata



# Caratteristiche degli analoghi

- **Analoghi ad azione rapida (lispro, aspart, glulisina)**
  - Somministrabili prima, durante, dopo i pasti (flessibilità)
  - Picco d'azione fisiologico, dose e sede indipendente (migliore glicemia dopo pasto)
  - Durata d'azione relativa al pasto (minor rischio di ipoglicemie tra i pasti)
- **Analoghi ad azione lenta (glargine, detemir)**
  - Assorbimento più riproducibile (minore variabilità glicemica, minor rischio di ipoglicemia)
  - Sufficiente durata d'azione (minore ricorso a più somministrazioni giornaliere)
  - Assenza di picco d'azione (minor rischio di ipoglicemia)

# Iniezioni multiple giornaliere (MDI) analogo lento & analogo rapido ai pasti



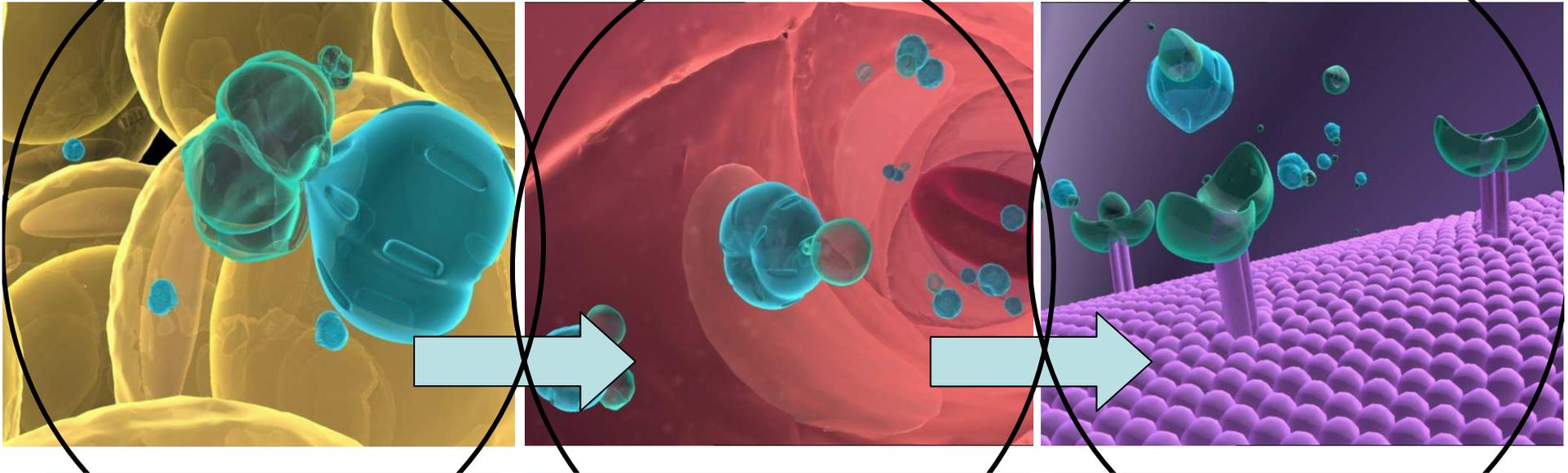
# Levemir: meccanismo d'azione

Sottocute

Circolo ematico

Tess. bersaglio

## d'azione



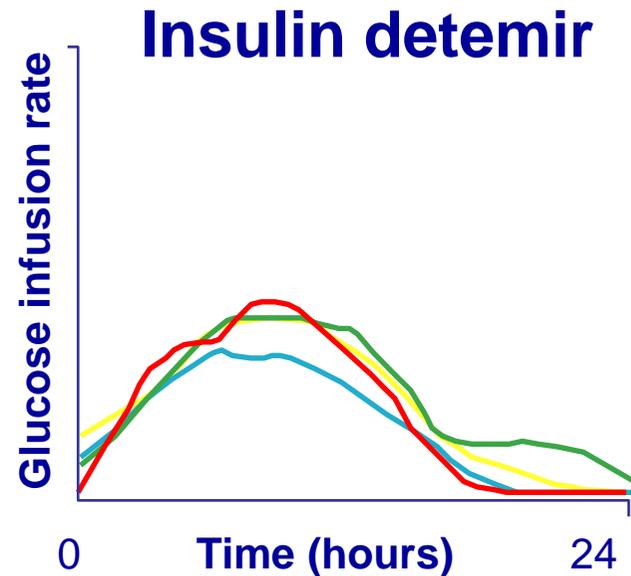
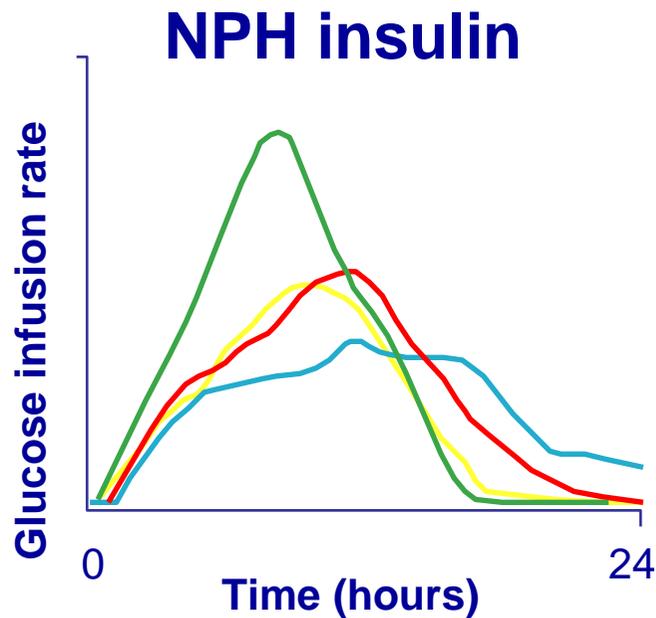
- **autoassociazione**
- **legame all'albumina**
- aumenta il tempo di permanenza nel sottocute
- passaggio in circolo lento e graduale

- **legame all'albumina**
- assorbimento indip. da variazioni di flusso
- effetto "tampon" verso eventuali variazioni di assorbimento

- **affinità per albumina vs affinità per recettore insulina**
- prevale il legame con il recettore e quindi l'effetto sul tessuto bersaglio

# Variability in time-action profile of basal insulins

GIR profiles following four consecutive injections of identical doses (0.4U/kg, thigh) in three patients



# **A review of human and analogue insulin trials**

**Cough S.C.L. Diab Res Clin Pract,2006 (1)**

- Studi RCT ( 2003 - 2005)**
  
- Confronto:**
  - 1) analoghi ad azione rapida (lispro, aspart,glulisina) vs insulina pronta**
  - 2) analoghi ad azione lenta ( glargine, detemir) vs NPH**
  - 3) schemi di terapia basal-bolus con analoghi vs schemi con con insulina umana**

# A review of human and analogue insulin trials

Cough S.C.L. Diab Res Clin Pract,2006 (2)

## Risultati :

- **Analoghi ad azione rapida:**
  - maggior efficacia su glicemia post-prandiale
  - riduzione ipoglicemie
- **Analoghi ad azione lenta:**
  - riduzione ipoglicemie, in particolare le notturne
  - ridotto incremento ponderale
  - minor variabilità glicemica

# Variazione glicemia a digiuno (mg/dl) in studi multicentrici con analoghi vs. NPH in DM tipo1

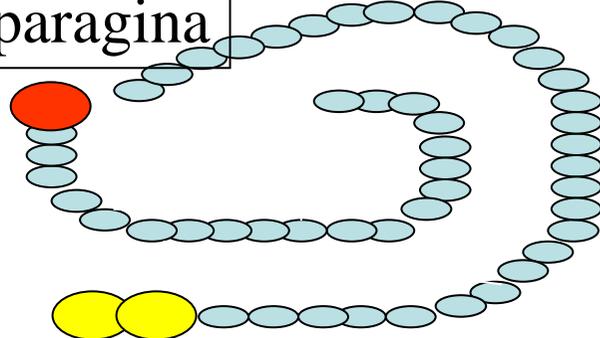
Authors		Analogue	NPH	p-value
Raskin <i>et al</i> 2000	Glargine	-30.6	10.8	0.0001
Ratner <i>et al</i> 2000	Glargine	-30.1	-5.9	0.0145
Pieber <i>et al</i> 2000	Glargine	-13.5, -14.2	-2.5	<0.05, <0.05
Rosenstock <i>et al</i> 2000	Glargine	ANA - NPH = -37.8		0.0001
Standl <i>et al</i> 2004	Detemir	-14.4	-19.1	NS
Home <i>et al</i> 2004	Detemir	-33.3, -49.7	-8.3	<0.001, <0.001
Robertson <i>et al</i> 2004	Detemir	ANA - NPH = -21.6		0.022
Kølendorf <i>et al</i> 2004	Detemir	ANA - NPH = -19.8		0.0001
Russell-Jones 2004	Detemir	-32.4	-5.4	0.001
Hershon <i>et al</i> 2004	Glargine	-21.1	-10.1	0.015
De Leeuw <i>et al</i> 2005	Detemir	-20.7	-12.8	NS
Home <i>et al</i> 2005	Glargine	-21.1	-16.0	NS
Pieber <i>et al</i> 2005	Detemir	-3.6, -27.0	7.2	0.0002

# Variazioni HbA<sub>1c</sub> (%) in studi multicentrici con analoghi vs. NPH in DM tipo 1

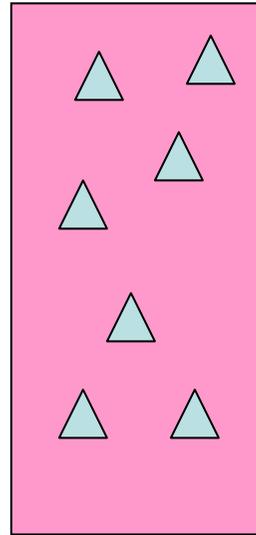
Authors		Analogue	NPH	p-value
Raskin <i>et al</i> 2000	Glargine	-0.06	-0.11	NS
Ratner <i>et al</i> 2000	Glargine	-0.16	-0.21	NS
Pieber <i>et al</i> 2000	Glargine	-0.15, -0.24	-0.06	NS, NS
Standl <i>et al</i> 2004	Detemir	0.18	0.08	NS
Home <i>et al</i> 2004	Detemir	-0.85, -0.92	-0.56	NS
Robertson <i>et al</i> 2004	Detemir	-0.8	-0.8	NS
Kølendorf <i>et al</i> 2004	Detemir	-0.3	-0.3	NS
Russell-Jones <i>et al</i> 2004	Detemir	-0.1	0.1	NS
Hershon <i>et al</i> 2004	Glargine	-0.09	-0.19	?NS
De Leeuw <i>et al</i> 2005	Detemir	-0.65	-0.44	NS
Home <i>et al</i> 2005	Glargine	+0.21	+0.10	NS
Pieber <i>et al</i> 2005	Detemir	-0.33, -0.45	-0.37	NS, NS

# Insulina Glargina (Lantus)

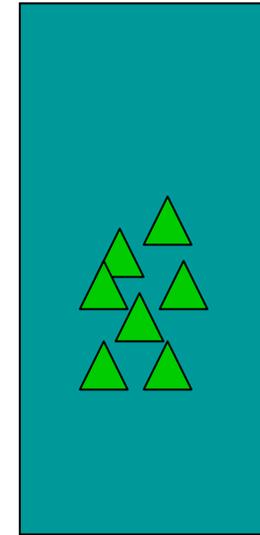
Asparagina



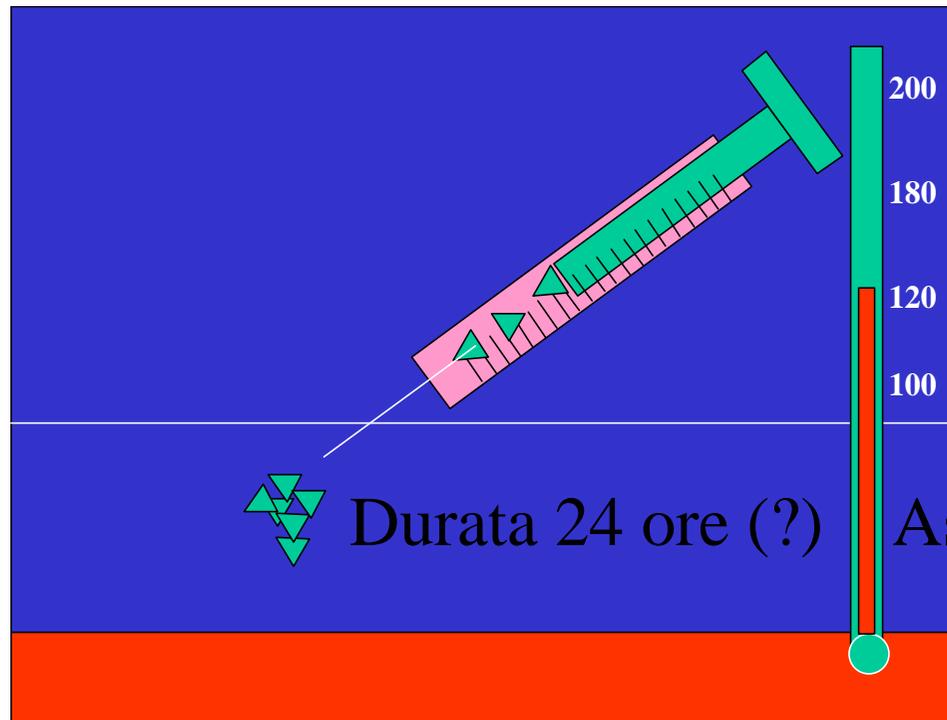
Arginine



pH acido



pH neutro

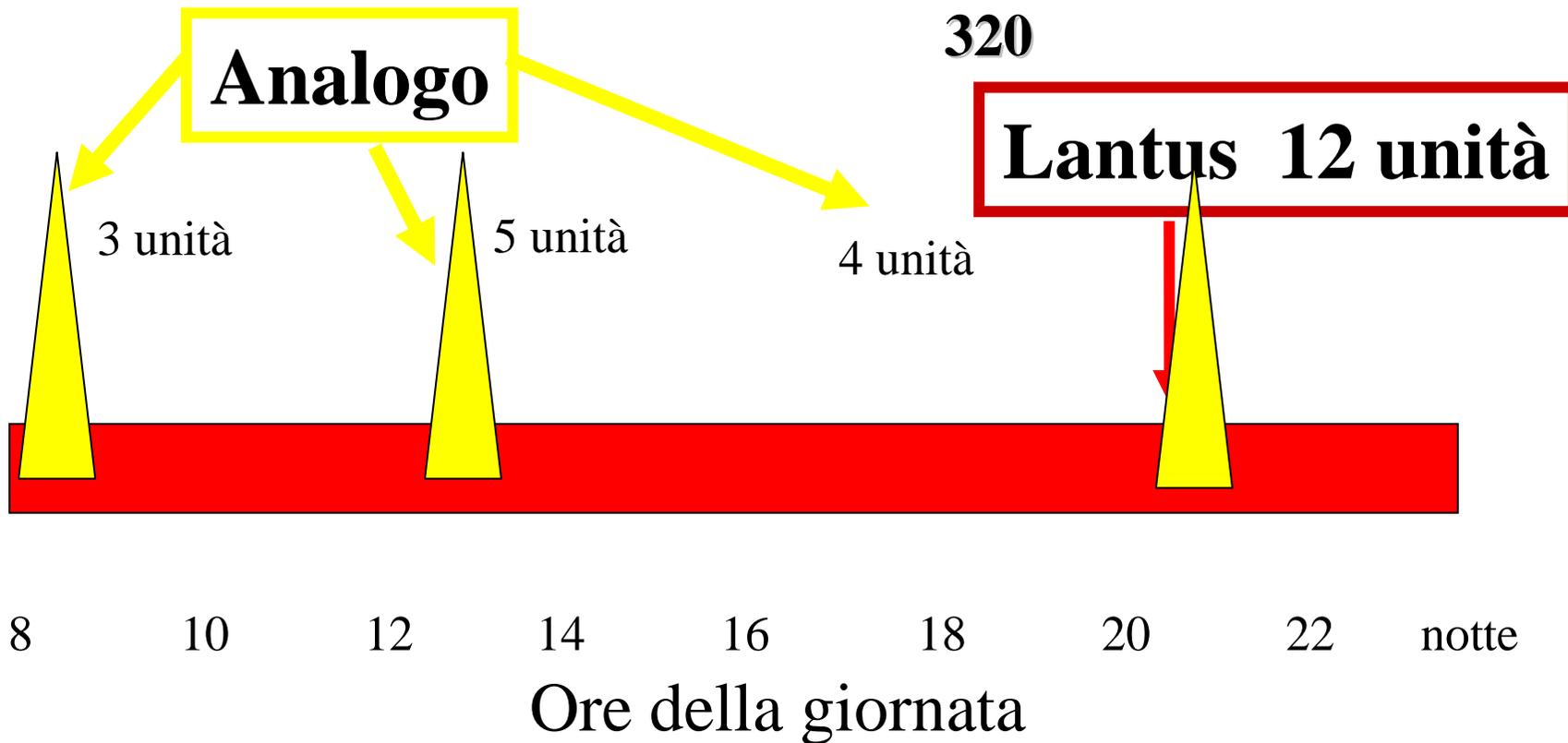


Durata 24 ore (?)

Assorbimento stabile

# Glicemie ottenute con Lantus + Analogo rapido in paziente di 24 Kg con notevole "effetto alba"

Colazione	Pranzo	2 h d	Cena	2 h	Notte
<b>70</b>	<b>86</b>	<b>126</b>	<b>73</b>	<b>94</b>	<b>189</b>
<b>134</b>	<b>124</b>	<b>-</b>	<b>102</b>	<b>96</b>	
<b>167</b>	<b>257</b>	<b>198</b>	<b>272</b>	<b>183</b>	
			<b>320</b>		



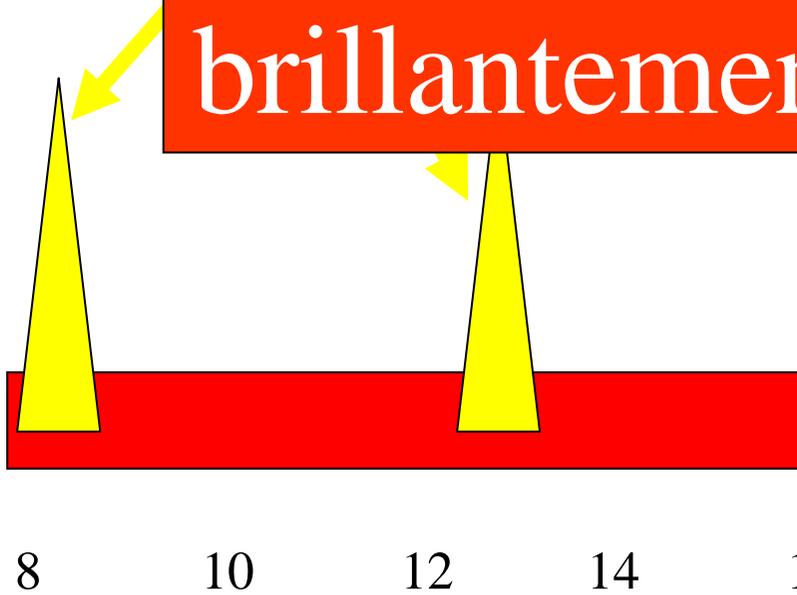
Glicemie ottenute con Lantus + Analogo rapido  
in paziente di 24 Kg con notevole "effetto alba"

Colazione                      Pranzo    2 h d                      Cena    2 h    Notte

70  
134  
167

L'effetto "alba"  
è stato  
brillantemente risolto !

189

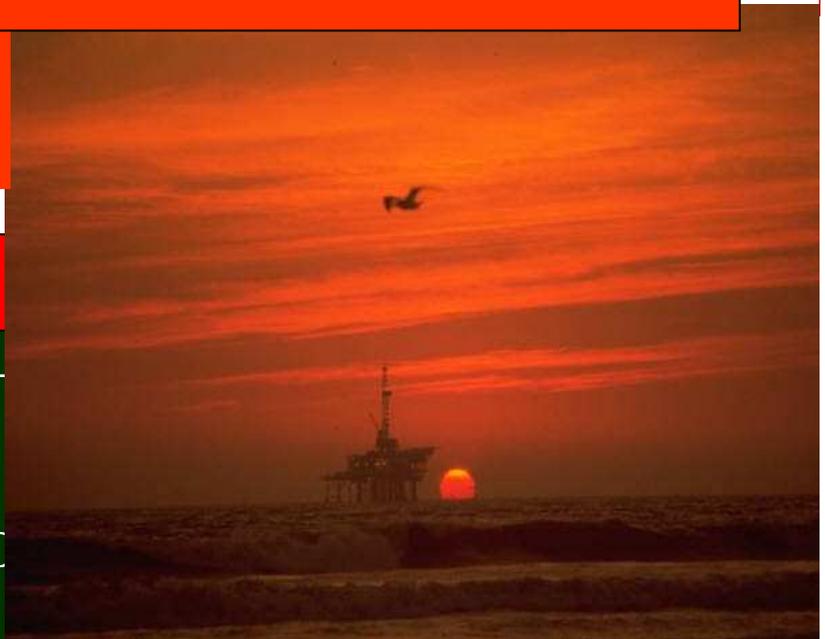
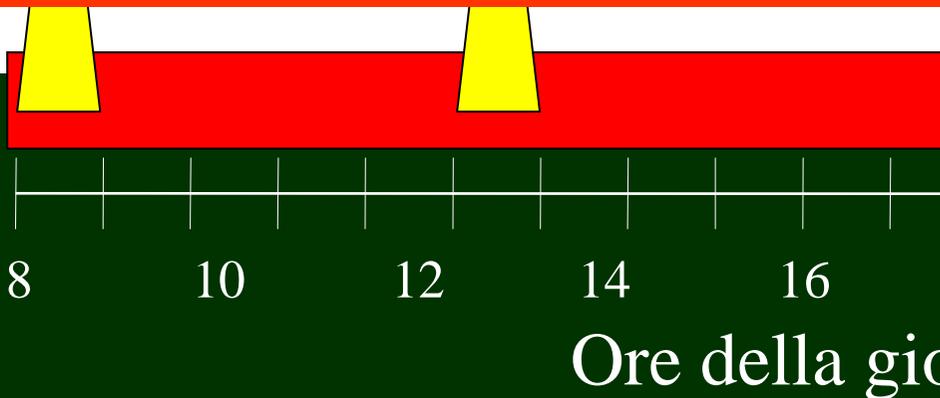


# Tentativi di correggere l'iperglicemia pre-cena

Colazione	Pranzo	2 h d	Cena	2 h	Notte
120	74	165	240	110	
89	-	-	398	154	
104		150		100	

Peccato che l'effetto "alba"  
è stato sostituito da un fastidioso...

"effetto tramonto"



Tentativi di correggere l'iperglicemia pre-cena

5

somministrazioni al giorno !

1/3 dei pazienti del Prof Geremia Bolli pratica attualmente due somministrazioni di Lantus al giorno

*comunicazione personale 2002*



**LANTUS**  
**Insulina Glargine**



**PRO**

Massima flessibilità degli orari dei pasti

Possibilità di evitare di mangiare per l'intera giornata evitando la chetoacidosi

Assoluta rarità delle crisi ipoglicemiche anche notturne  
(noi in un caso abbiamo avuto un errore di 50 unità)

*RE Ratner et al, Diabetes Care 2000; 23:639*

Miglioramento dell'emoglobina glicosilata (0,5%)

*G Bolli 2002*



LANTUS  
Insulina Glargina



**CONTRO**

Impossibilità di qualsiasi premiscelazione

Talvolta dolore nella sede di iniezione (6 % vs 0,8 %)

La “Aventis pen” non sempre è “precisa”!

Segnalata “down regulation” della secrezione insulinica nel diabete tipo 2

Segnalato peggioramento della retinopatia background già iniziata (Diabete tipo 2 = 7,5 % vs 2,5 %)

Aumentata affinità per i recettori dell'IGF1

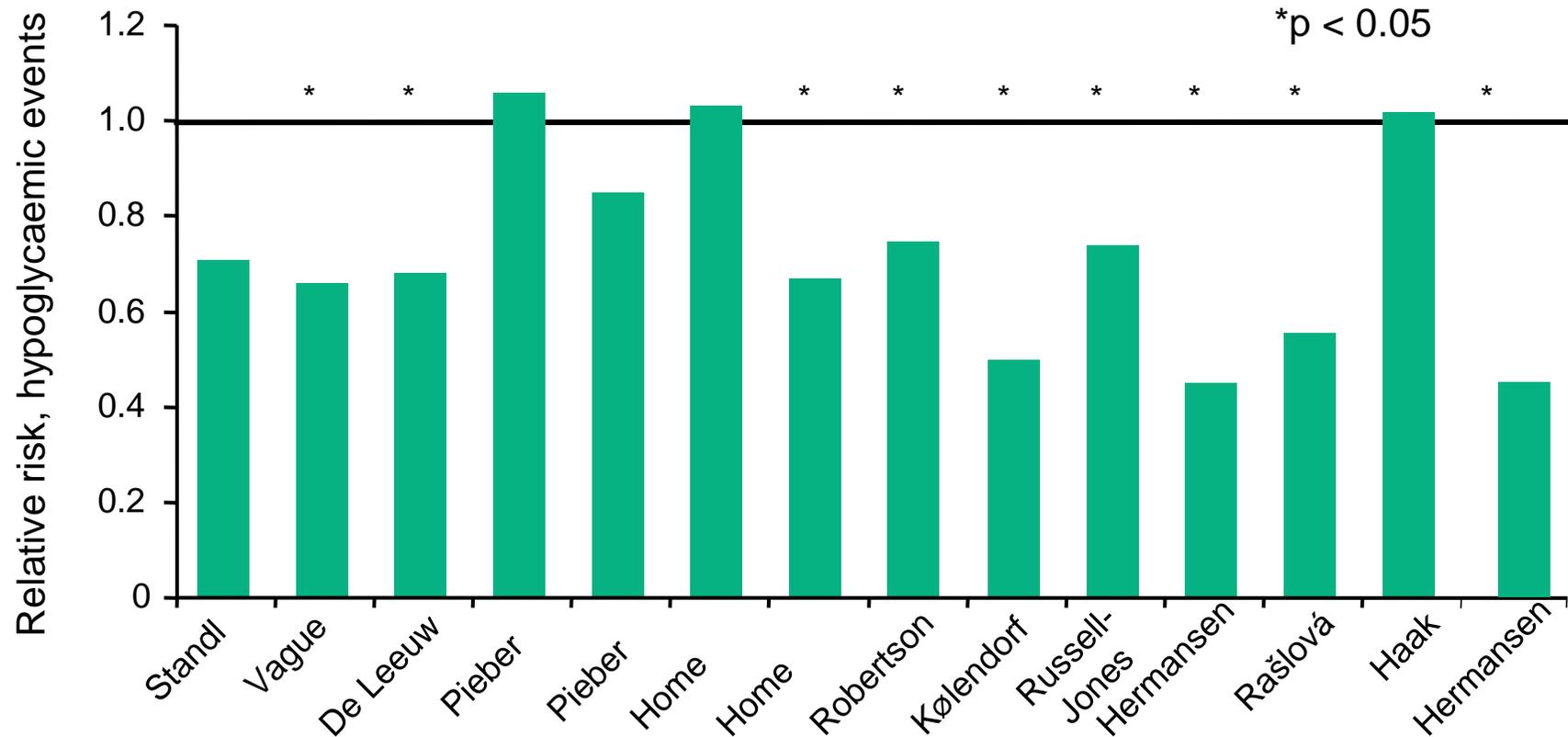
Micropolicistosi ovarica nelle donne

# A review of human and analogue insulin trials

Cough S.C.L. Diab Res Clin Pract, 2006 (3)

- ✓ Whilst most are pointing to very modest benefits in improvement of HbA1c.....  
**any reduction in HbA1c is to be welcomed, particularly if it is associated with less weight gain and is not associated with increased hypoglycemia**
- ✓ Significant **benefits in PPG lowering**, and the potential impact on cardiovascular risk reduction, specifically with the rapid-acting analogues...should be investigated further

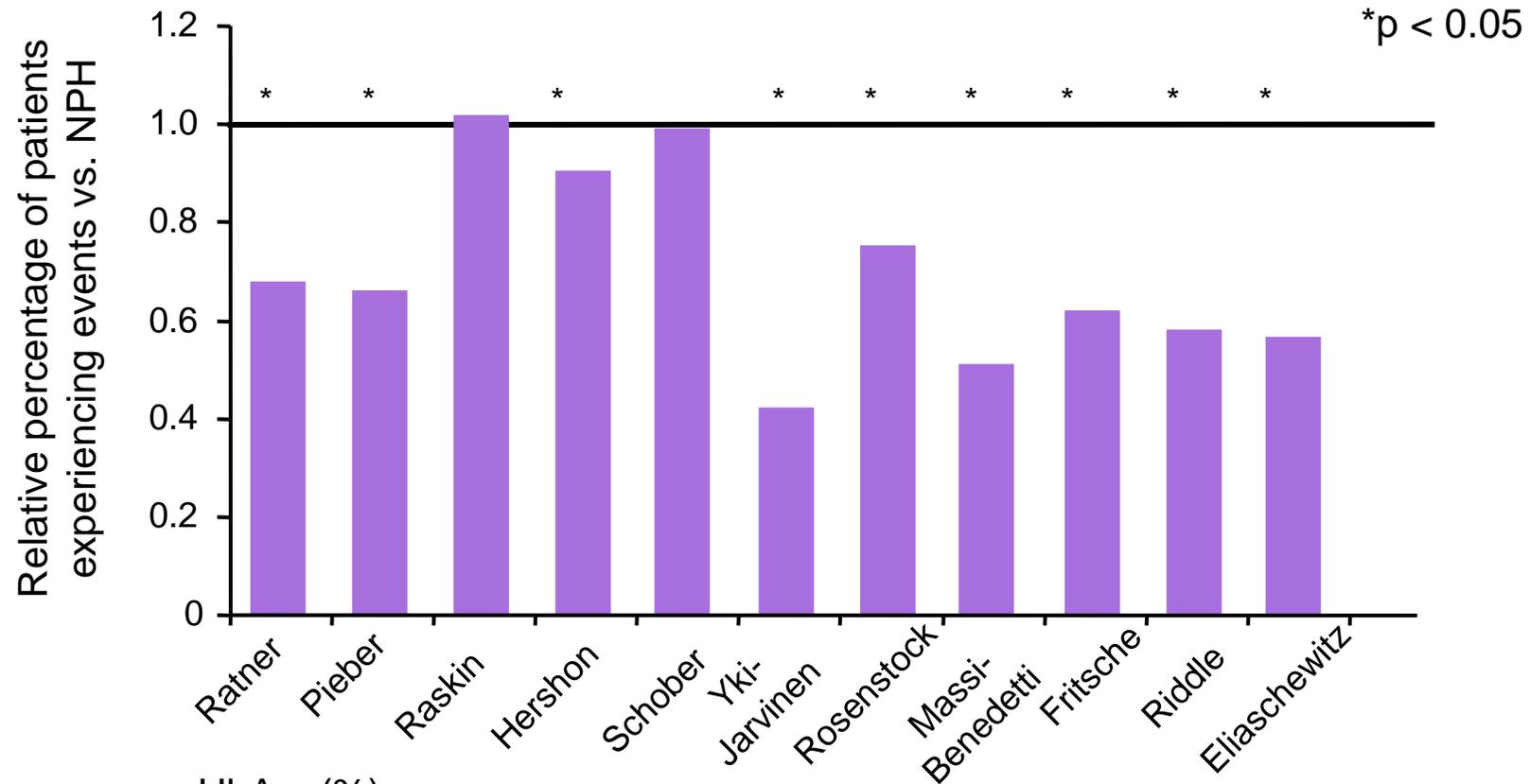
# Ipoglicemia notturna detemir vs. NPH insulin



HbA<sub>1C</sub> (%)

Detemir	7.73	7.60	7.53	7.67	7.65	7.75	7.78	8.02	7.55	8.30	7.88	7.51	7.63	6.58
NPH	7.67	7.64	7.59	7.73		7.94		7.93	7.55	8.41	8.11	7.49	7.48	6.46

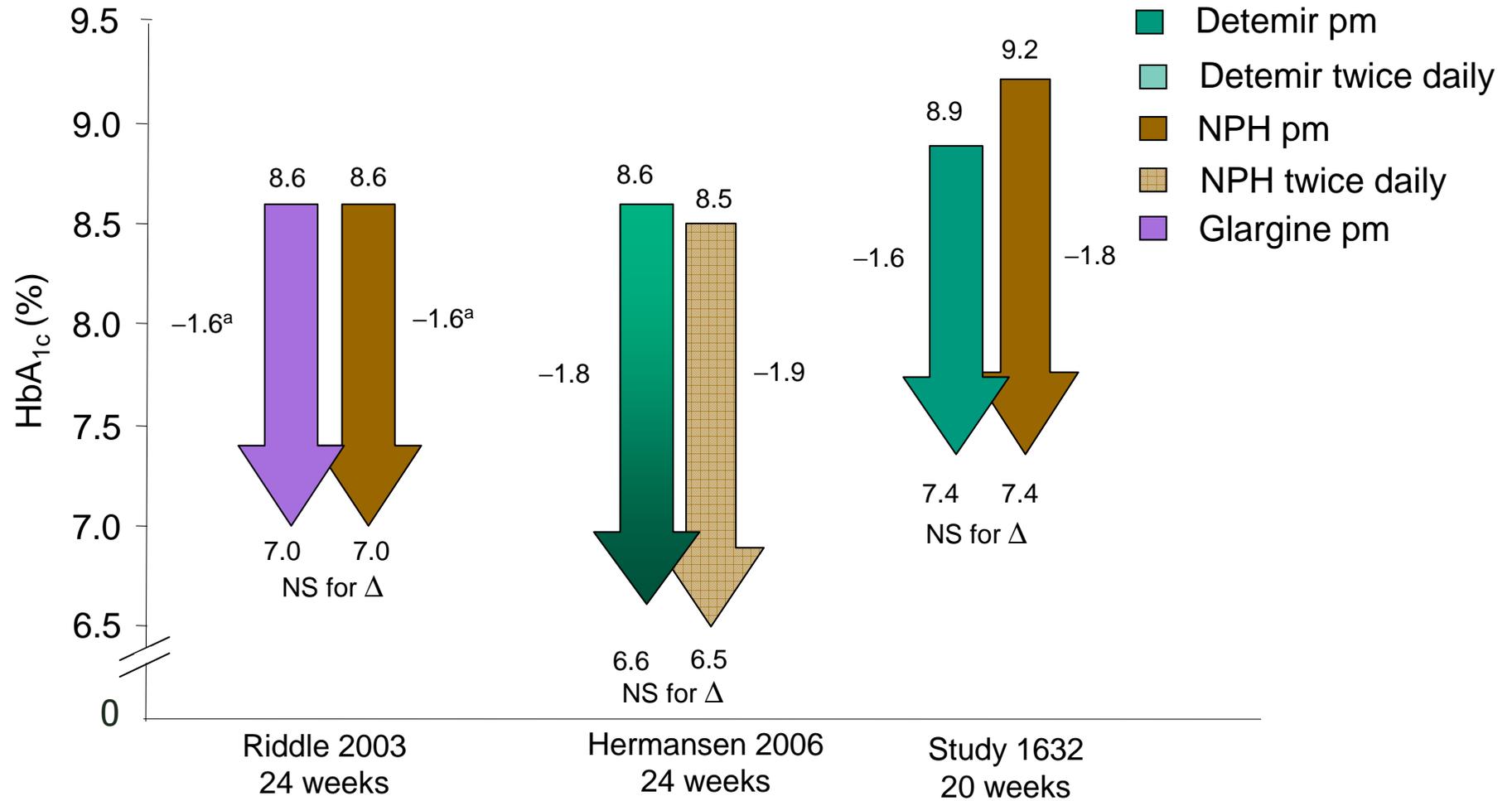
# Ipoglicemia notturna glargine vs. NPH insulin



	HbA <sub>1C</sub> (%)										
Glargine	-0.16	-0.14	7.53	-0.09	+0.28	8.3	-0.41	-0.46	-0.96	6.96	-0.05
NPH	-0.21	-0.14	7.60	-0.19	+0.27	8.2	-0.59	-0.38	-0.84	6.97	-0.05

# HbA<sub>1c</sub> nel DM tipo2

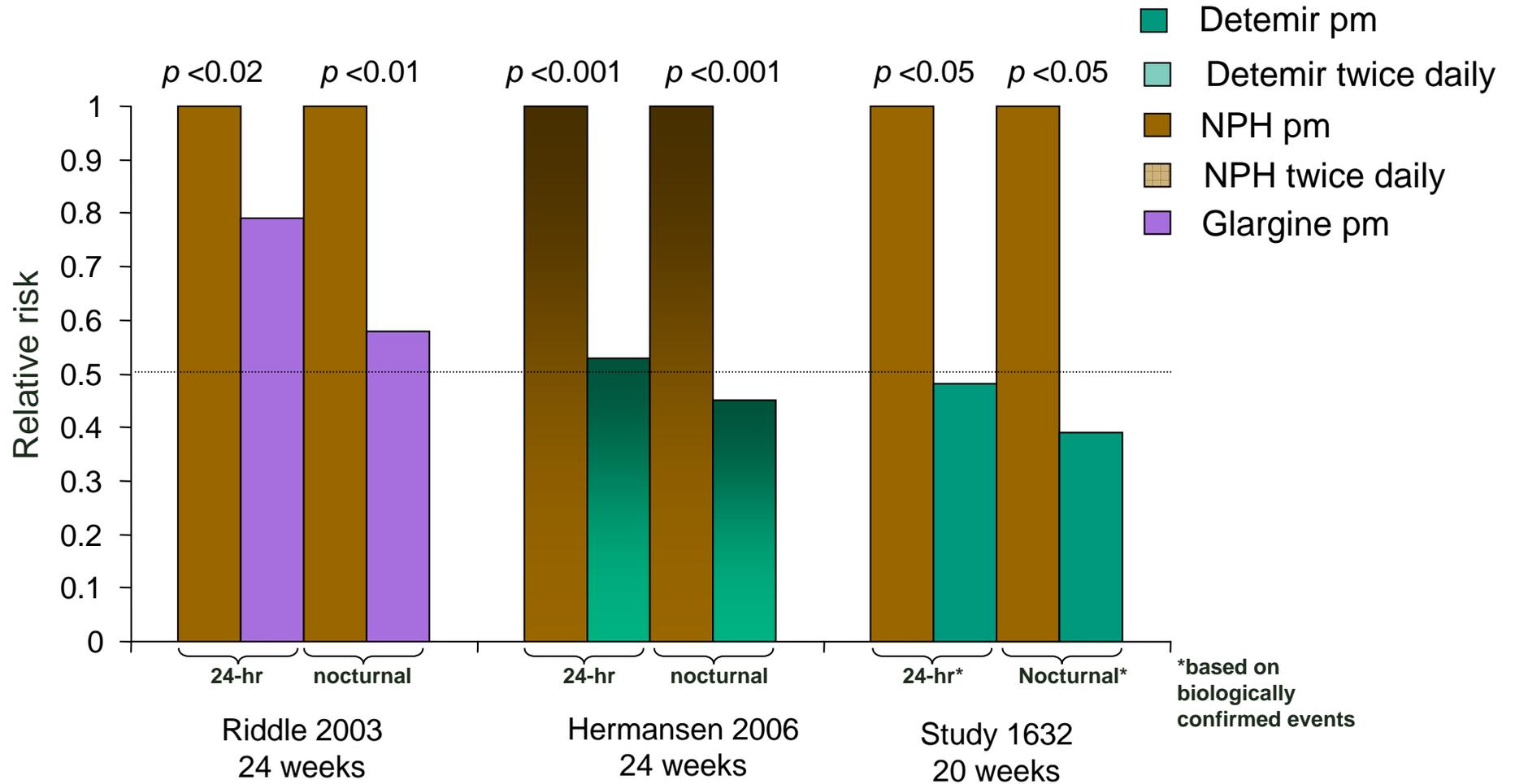
## OHA + analogo lento vs OHA+ NPH



<sup>a</sup> Estimated differences

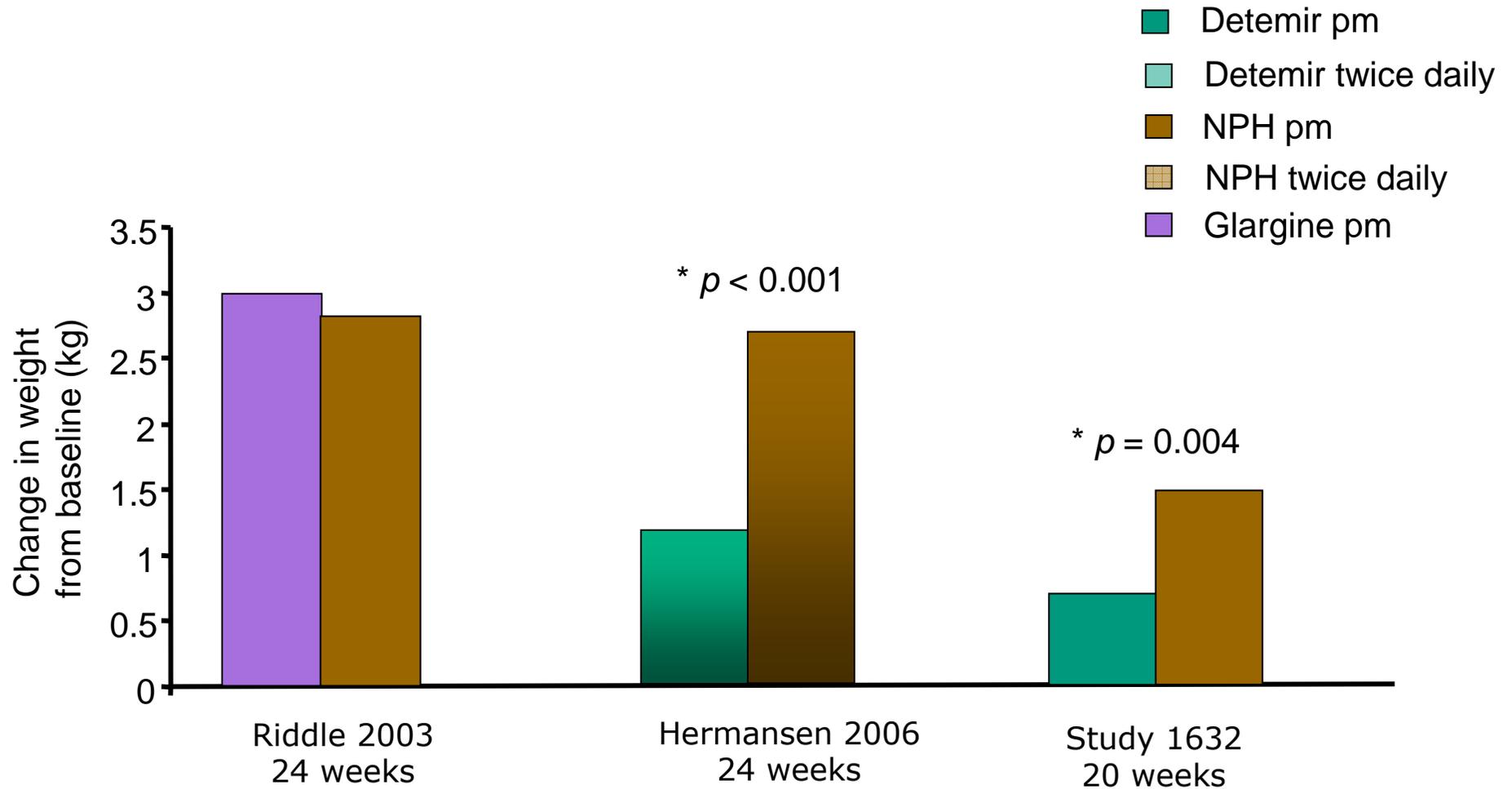
# Ipoglicemia nel DM tipo2

## OHA + analogo lento vs OHA+ NPH



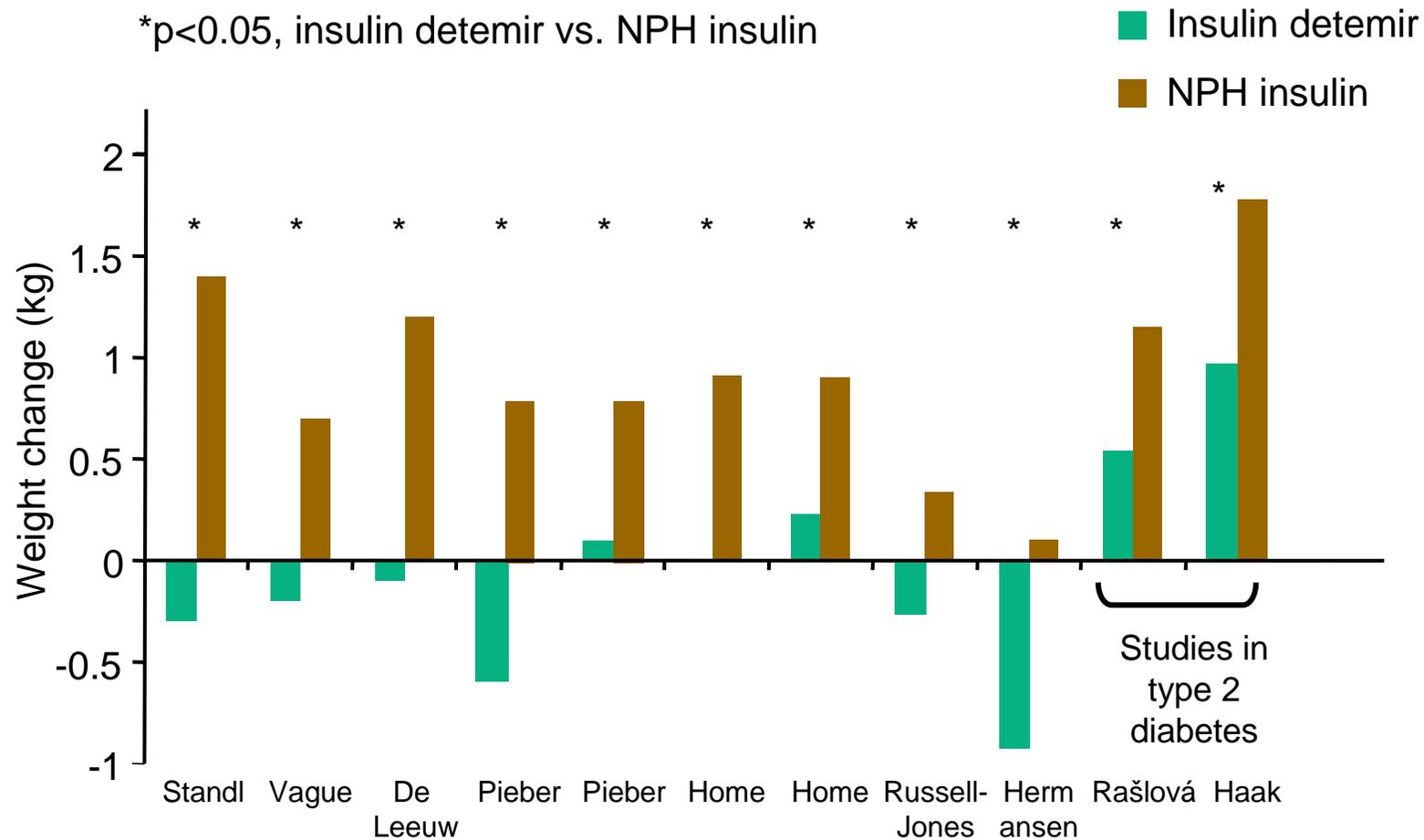
# Variazioni del peso nel DM tipo2

## OHA + analogo lento vs OHA+ NPH



# Variazioni peso in studi di fase III detemir vs NPH in terapia basal-bolus

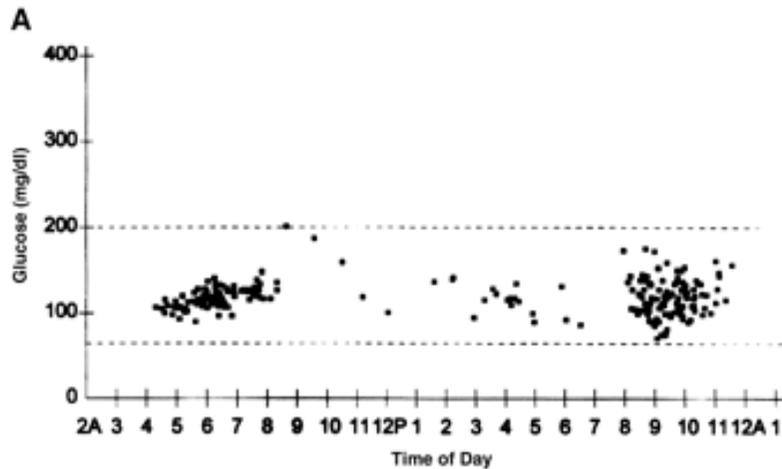
\*p<0.05, insulin detemir vs. NPH insulin



# Analogo detemir e peso

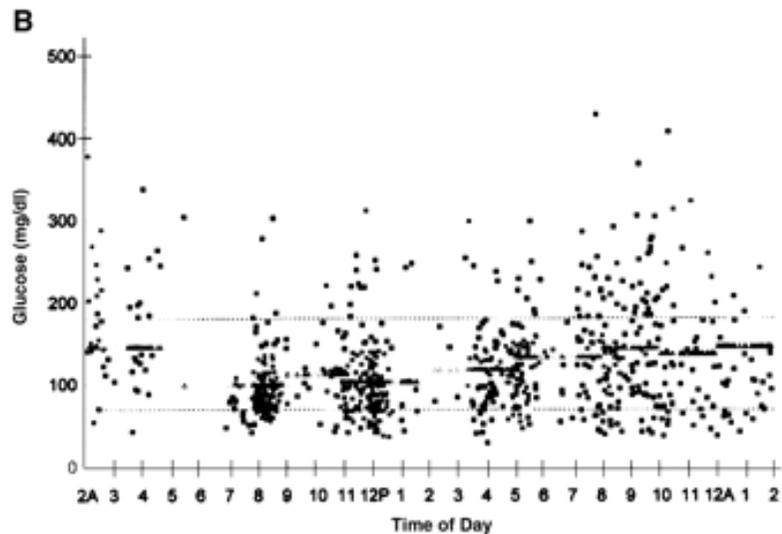
1. La riduzione delle **ipoglicemie notturne** (meno snack serali e notturni)
2. La **relativa epatospecificità** controlla la produzione epatica di glucosio e riduce lo stimolo all'accumulo di grassi in periferia
3. L'ac.grasso ed il legame all'albumina facilitano il **passaggio** dell'insulina **attraverso la barriera ematoencefalica** e la sua azione di feedback sui centri ipotalamici che regolano il comportamento alimentare.

# Esposizione e Variabilità glicemica



Variabilità glicemica (SD) e HbA1c in due pazienti:

A): A1c = 6.6%  
SD = 20 mg/dl

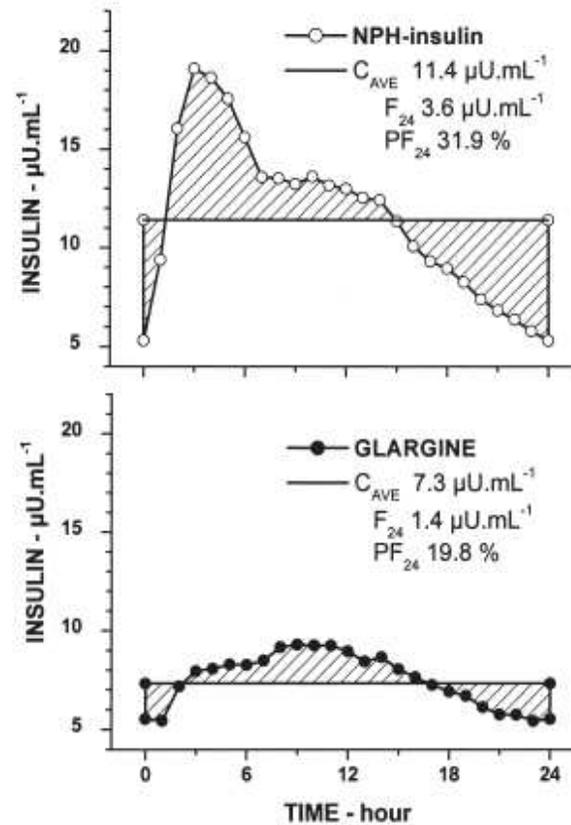


B): A1c = 6.7%  
SD = 61 mg/dl

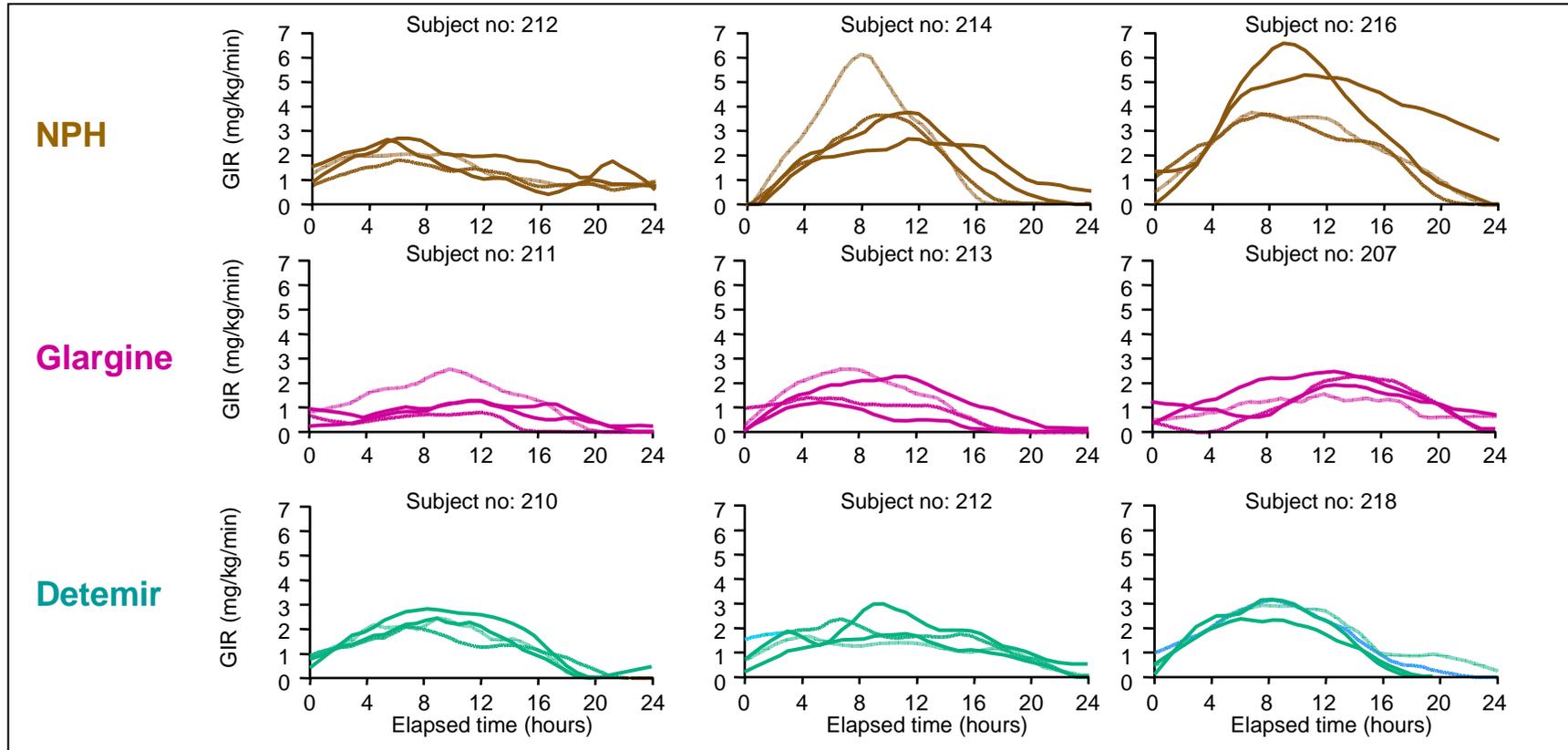
Short Report

Fluctuation of Serum Basal Insulin Levels Following  
Single and Multiple Dosing of Insulin Glargine

JOHN GERICH, M.D.,<sup>1</sup> REINHARD H.A. BECKER, M.D.,<sup>2</sup>  
RAY ZHU, Ph.D.,<sup>3</sup> and GEREMIA B. BOLLI, M.D.<sup>4</sup>



# Variation in GIR profiles in people with type 1 diabetes



	NPH	Glargine	Detemir
Within-subject variability (CV%)			
<b>GIR-AUC<sub>(0-24h)</sub></b>	<b>68*</b>	<b>48*</b>	<b>27</b>
<b>GIR<sub>max</sub></b>	<b>46*</b>	<b>36*</b>	<b>23</b>

Heise T. *et al.*  
*Diabetes* 2004; 53:1614-20

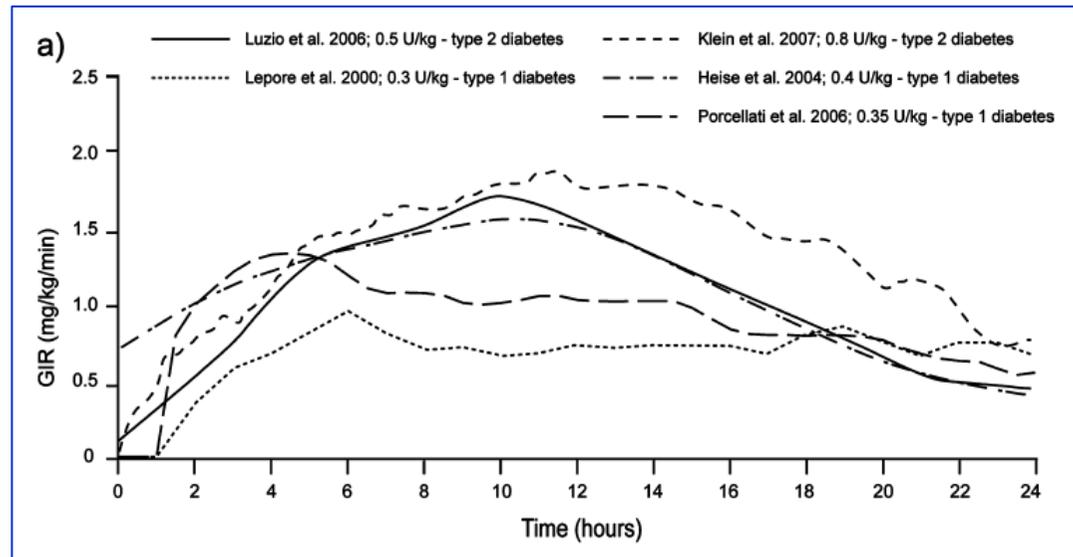
## **Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies (Review)**

Heise T. and Pieber T.R. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 9: 648- 659, 2007

**Glargine:** a long-acting “peakless” basal insulin with reduce variability that can be dosed once daily

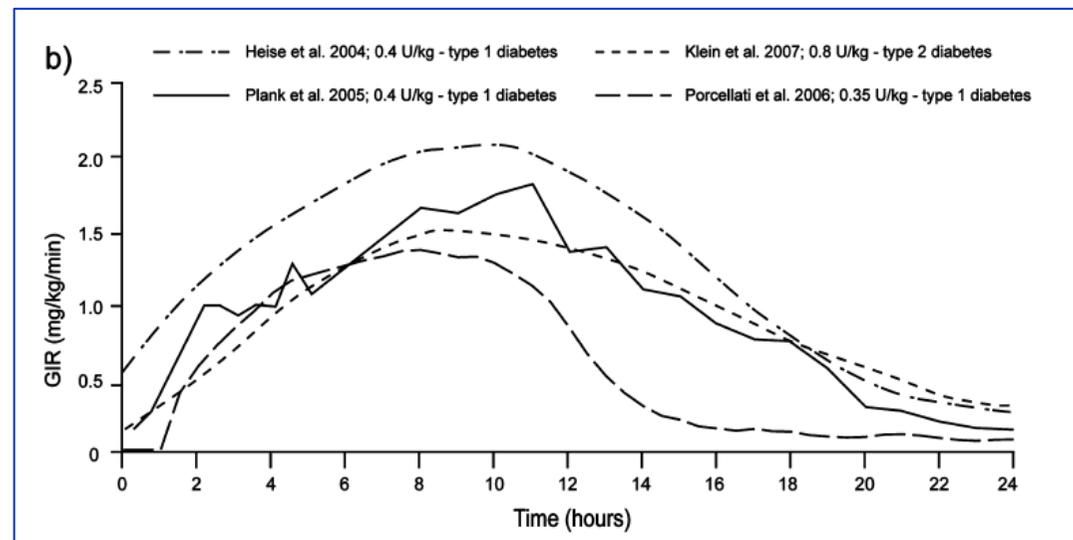
**Detemir:** a “predictable” insulin characterized by low intrasubject variability but only intermediate action ( once or twice daily dosing) and a slight peak effect

# Profili farmacodinamici degli analoghi lenti



**A= glargine**

**B= detemir**



**Heise T, Diabetes, Obesity and Metabolism, 9, 2007:648-659**

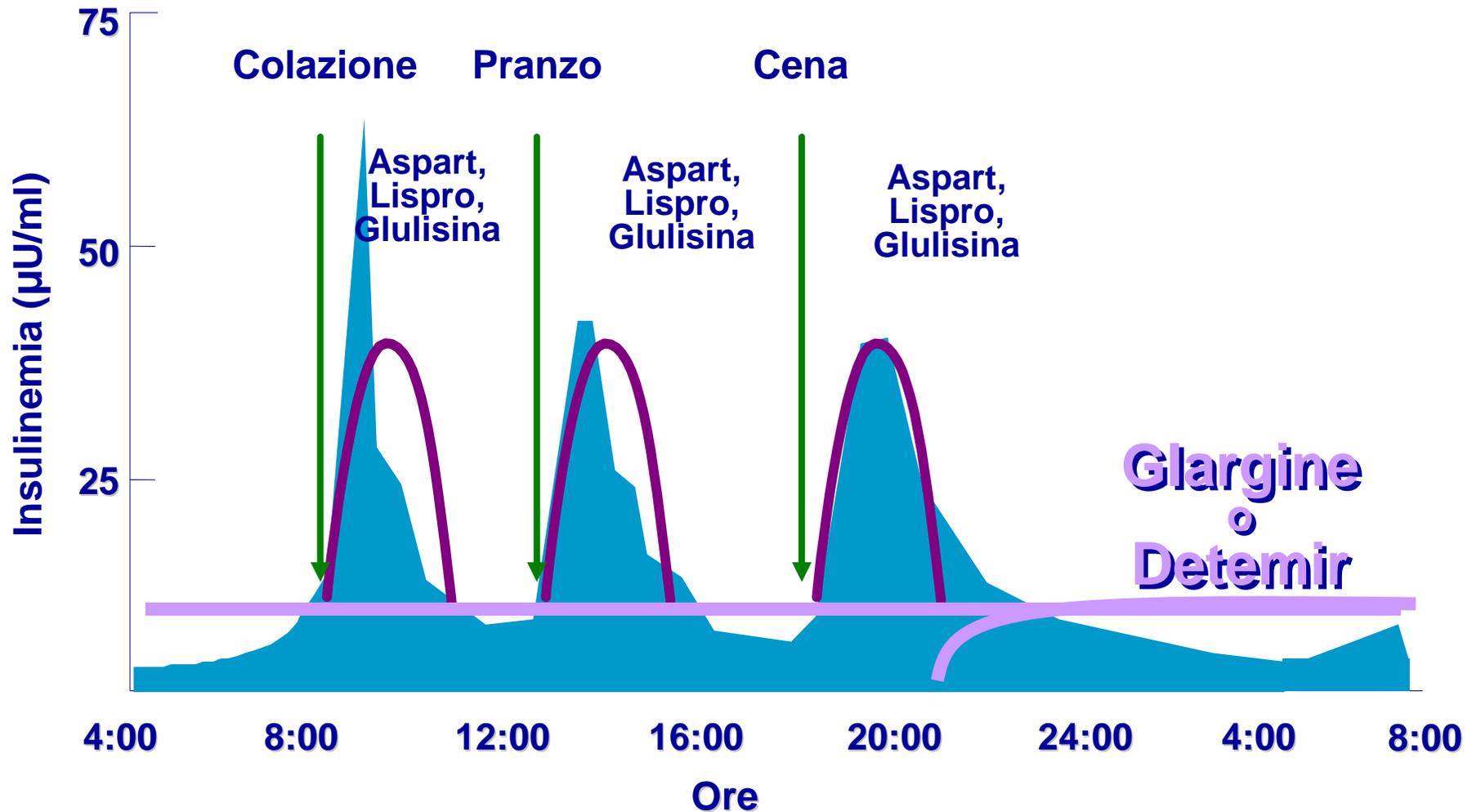
# **Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies (Review)**

**Heise T. and Pieber T.R. Diabetes, Obesity and Metabolism 9: 648- 659, 2007**

## **Conclusions:**

- **The duration of action of both analogues increases with dose**
- **In a dose range of 0.35- 0.8 U/Kg the duration of action is closer 24 h in type1 diabetes and in excess of 24 h in type2 diabetes**
- **The profiles of both analogues are characterized by a gentle rise and fall in the glucose-lowering action over 24 h**
- **Detemir shows less within-subject variability in its metabolic effect**
- **Both insulins can be used in once daily schedules in type 2 diabetes, while in type1 diabetes once-daily dosing will often, although not always, be possible**

# Iniezioni multiple giornaliere (MDI) analogo lento & analogo rapido ai pasti



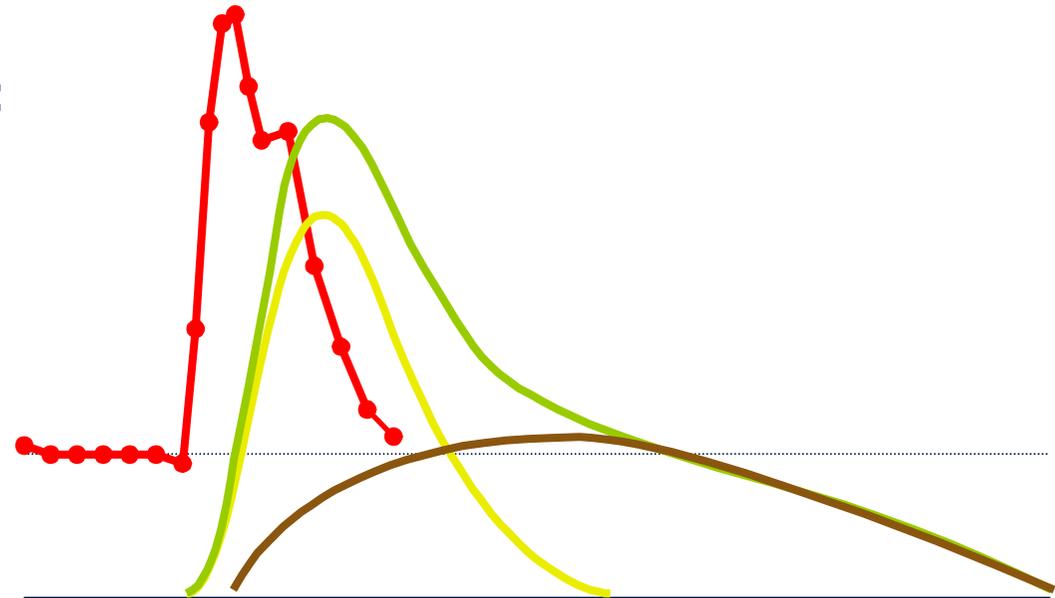
# Terapia insulinica nelle diverse fasce d'età

- **Diabete neonatale e fino al primo anno di vita**
- **All'inizio terapia con somministrazione endovenosa continua di insulina rapid**
- **Pompa sottocutanea all'raggiungimento dell'equilibrio metabolico**
- **Diabete nel bambino da uno a quattro anni d'età**
- **(Fabbisogno: 0.3 – 0.5 U/Kg/die)**
- **Terapia con due iniezioni fino a quando si mantiene il compenso metabolico**
- **Terapia insulinica con tre iniezioni**
- **Diabete nel bambino dai cinque anni fino all'inizio della pubertà**
- **(Fabbisogno 0.5 – 0.8 U/Kg/die)**
- **Terapia insulinica con tre o più somministrazioni a seconda del controllo metabolico**
- **Diabete nell'adolescente (Fabbisogno 0.7 – 1 U/Kg/die)**
- **Terapia con somministrazione multiple o CSII**

M.L. Marcovecchio, A. Molon, F. Chiarelli Terapia insulinica nel bambino  
in La Terapia insulinica 2007

# Il concetto dell'insulina a doppio rilascio: l'insulina premiscelata umana

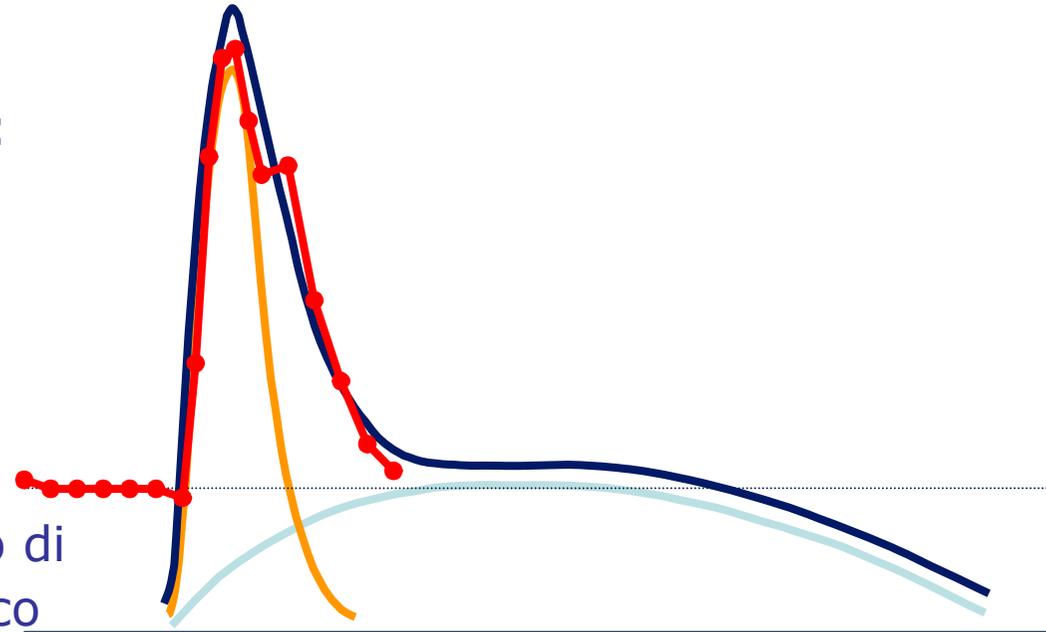
- Profilo insulinico fisiologico:  
componente basale  
componente prandiale
- L'insulina solubile non  
riproduce efficacemente il  
picco insulinico prandiale
- L'insulina intermedia copre  
il fabbisogno basale ma...
- ...l'insulina umana premiscelata  
fallisce nel riprodurre il profilo  
fisiologico



- Profilo insulinico fisiologico
- Insulina umana solubile
- NPH
- Insulina umana premiscelata 30

# Il concetto dell'insulina a doppio rilascio: gli analoghi premiscelati

- Profilo insulinico fisiologico:  
componente basale  
componente prandiale
- Gli analoghi dell'insulina ad azione rapida insieme con l'insulina basale consentono di riprodurre il profilo fisiologico
- Gli analoghi dell'insulina premiscelati consentono di riprodurre *sia la componente basale che quella prandiale* del profilo insulinico



- Profilo insulinico fisiologico
- Ins analogo rapido
- Analogo protaminato
- Ins analogo bifasica 30

## Diabete Mellito: *Insuline umane*

Insulina	Azione			Nome commerciale
	Inizio (h)	Picco (h)	Durata (h)	
Regolare	0.5 - 1	2 - 3	6 - 8	Humulin R Actrapid
NPH	1 - 4	6 - 10	16 - 20	Humulin I Protaphane
Bifasica	0.5 - 1	2 - 4	10 - 12	Humulin 30/70 Actraphane 30

## Diabete Mellito: *Analoghi dell'insulina*

Insulina	Azione			Nome commerciale
	Inizio	Picco (h)	Durata (h)	
Lispro	< 15'	0,5 – 1	2 - 5	Humalog
Aspart	< 15'	0,5 – 1	2 - 5	Novorapid
Glulisine	< 15'	0,5 – 1	2 - 5	Apidra
Neutral Protamin Lispro	1 - 4 h	6	15	Humalog NPL
Detemir	1 – 3 h	6 - 8	in base alla dose	Levemir
Glargine	1 h	Nessuno	~ 24	Lantus

## Diabete Mellito: *Miscela di analoghi dell'insulina*

Insulina	Azione			Nome commerciale
	Inizio	Picco (h)	Durata (h)	
25% lispro 75% LYS PRO + PROT.	< 15'	0,5 – 1	~ 14	Humalog Mix 25
30% aspart 70% asp+prot	< 15'	0,5 – 1	~ 14	Novomix 30
50% lispro 50% LYSPRO + PROT.	< 15'	0,5 – 1	~12	Humalog Mix 50
50% aspart 50% asp+prot	< 15'	0,5 – 1	~12	Novomix 50
70% aspart 30% asp+prot	< 15'	0,5 – 1	~10	Novomix 70

## **Insulina:** *Fattori che ne influenzano l'attività*

**Tipo di insulina**

**Modalità di conservazione**

**Spessore del tessuto cutaneo**

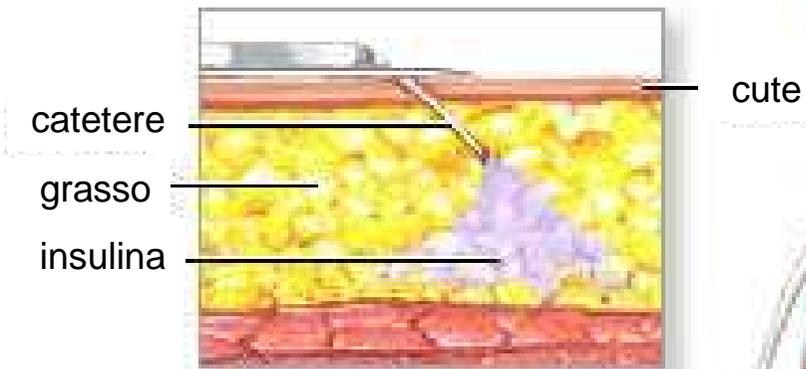
**Profondità di iniezione**

**Zona di iniezione**

**Attività fisica**

**Iniezione in zone lipoipertrofiche**

**Massaggio nella zona di iniezione**

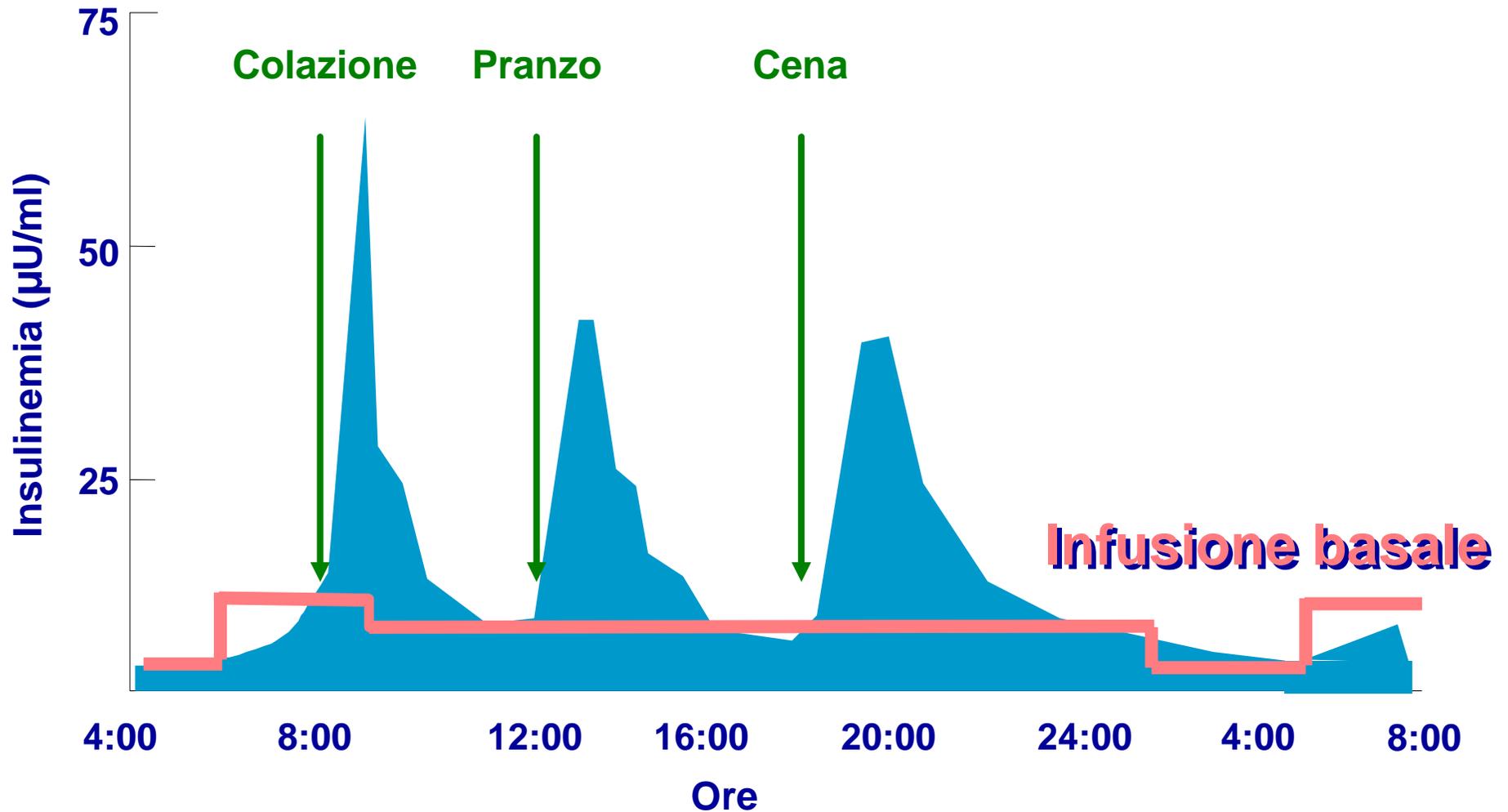


Il microinfusore infonde  
insulina attraverso un  
catetere inserito nel  
tessuto sottocutaneo  
addominale

microinfusore



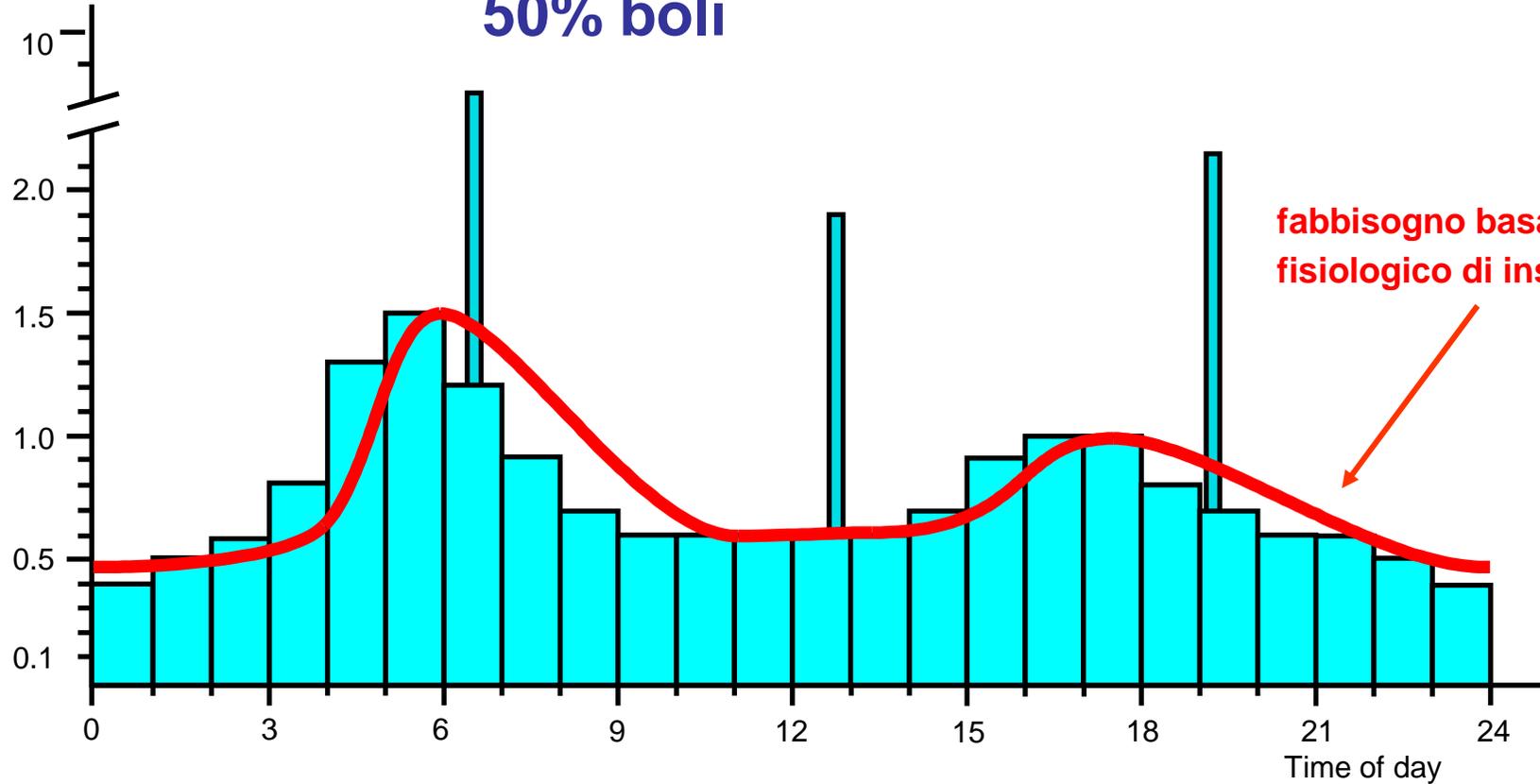
# Terapia sottocutanea continua con microinfusore



# Il microinfusore

erogazione  
di insulina

[UI/h]

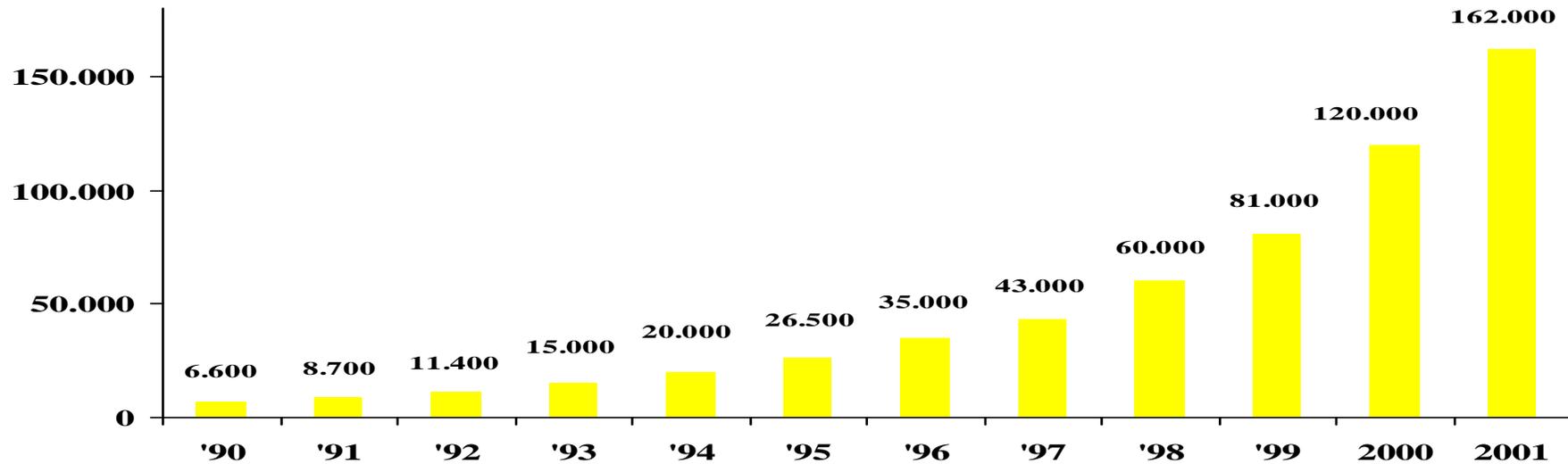


 **Profilo Basale**

 **Bolo**

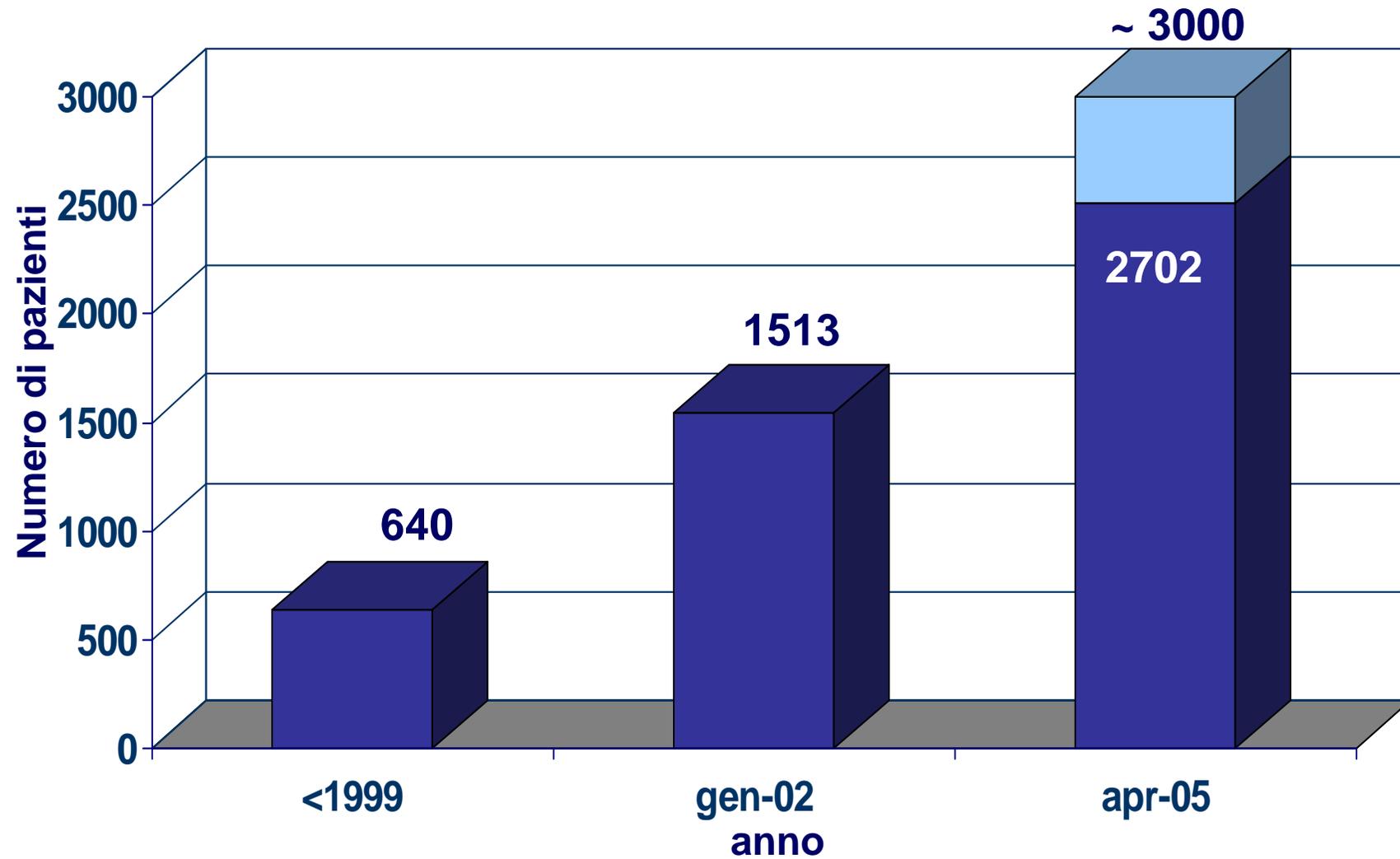
**Il Microinfusore di insulina  
può essere considerato  
il “gold standard”  
della terapia insulinica**

# Numero di pazienti in terapia con CSII in USA



Bode, Atlanta (Georgia), 2002

# Pazienti in CSII in Italia



# **Perché è aumentato l'utilizzo dei microinfusori**

- 😊 Documentata efficacia**
- 😊 Migliorata tecnologia**
- 😊 Disponibilità analoghi**
- 😊 Formazione del paziente**

# Alcuni modelli di microinfusore



Model 712



Model 512

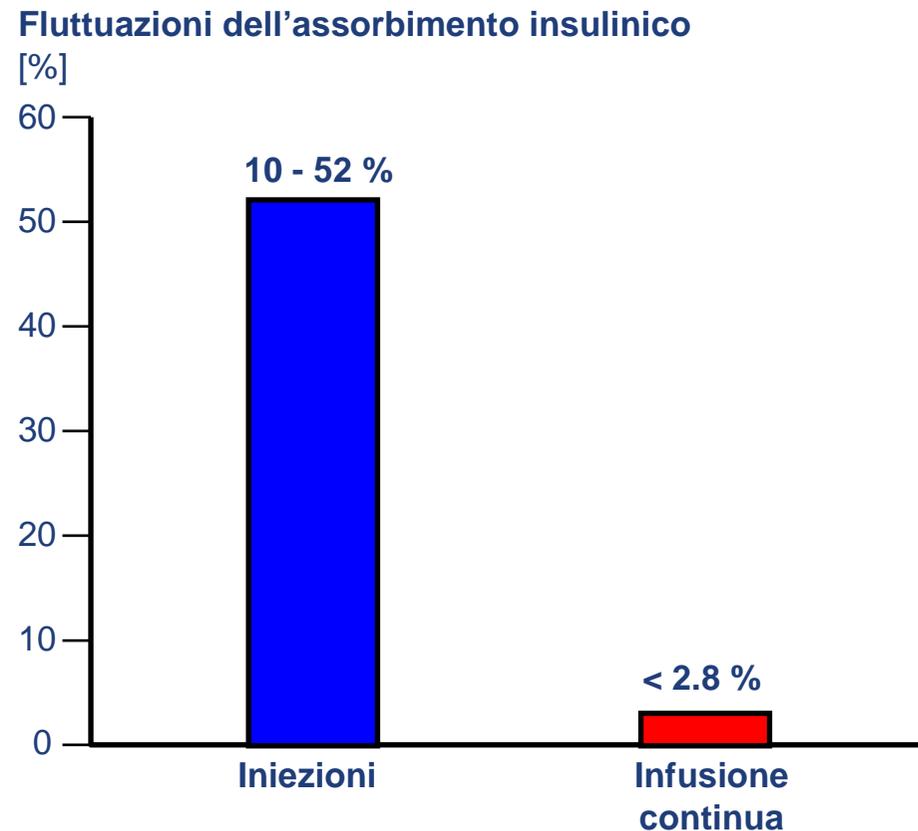
# Vantaggi farmacocinetici della CSII



- Somministrazione di insulina **programmabile**
- Assorbimento più **riproducibile** (un solo tipo di insulina, unico sito di iniezione per più giorni)
- Piccolo **deposito sottocutaneo** di insulina

## Terapia insulinica continua e terapia multiiniettiva a confronto: riduzione delle fluttuazioni nell'assorbimento insulinico

Osservazione dell'assorbimento d'insulina marcata  $^{125}\text{I}$  in sei diabetici in terapia insulinica multiiniettiva versus otto pazienti in terapia insulinica continua sottocutanea.\*



\*Lauritzen et al.; *Diabetologia* (1983); 24: 326-329

# Vantaggi metabolici

- Migliora il controllo glicemico :
  - riduce HbA1c
  - riduce le ipoglicemie
  - riduce la variabilità glicemica
- Riduce il fabbisogno insulinico

Pickup J. et al, BMJ 324:705, 2002

Weissberg-Benchell J, Diabetes Care 26:1079, 2003

# **Vantaggi sulla qualità della vita**

- **Liberalizzazione della dieta (tempo e quantità)**
- **Aumentato controllo in occasione di attività fisica**
- **Facilità nel lavoro a “turni”**
- **Minore difficoltà con i viaggi**
- **Possibilità di dormire fino a tardi**
- **Minor ansietà nel cercare di rispettare gli impegni programmati**

# Problematiche

- Rischio della chetoacidosi
- Rischio di infezione
- Rischio di aumento ponderale

N.B. importanza dell' *Educazione Terapeutica*

- Costi
- Aspetti medico-legali

# L'Analogo ad azione rapida vs l'insulina umana nel trattamento con CSII

- **Vantaggi:**

- 1) Più fisiologico
- 2) Miglior compenso metabolico
- 3) Più efficace nel trattare l'iperglicemia o una lieve chetosi dopo interruzione CSII
- 4) Preferito dai pazienti

- **Svantaggi:**

- 1) Maggiore rischio di chetoacidosi

Renner R Diabetes Care 22:784-788,1999

Melvi V Diabetes Care 21:977-982,1998

Attia N Diabetes Care 21:817-821,1998

Radermercker RP Diabetes Metab Res Rev 20:178-188,2004

# INDICAZIONI ADA 2002-2006

**La terapia con CSII è raccomandata quando:**

- **Con la terapia insulinica ottimizzata non si sia raggiunto un buon controllo glicemico**
- **In soggetti motivati in cui lo stile di vita rende la terapia convenzionale meno efficace**
- **In gravidanza**

# INDICAZIONI DEL NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE (2003)

La terapia con CSII è raccomandata come opzione per quei soggetti con T1DM in cui la terapia con MDI (incluso, se appropriato, l'uso di **Glargine**) ha fallito e che hanno la competenza ad usare la terapia efficacemente

# Insulina per via inalatoria



Exubera



Hollander PA *Diabetes Care* 27: 2356; 2005  
Freemantle N *Diabetes Care* 28: 427;2005



AERx

Plank J *EASD Abs76* :A31; 2005

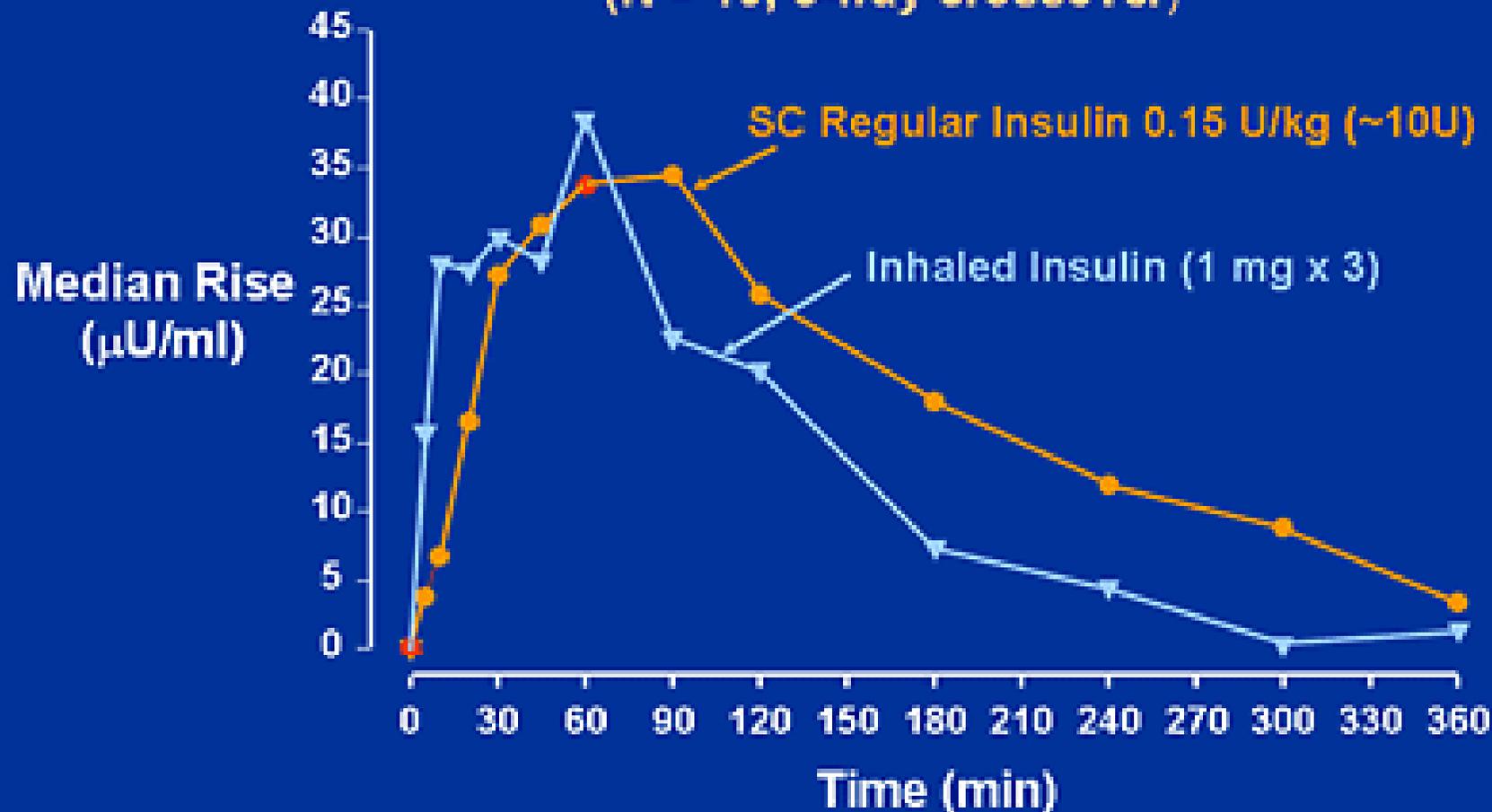


Air

Garg S *EASD Abs75*: A30; 2005

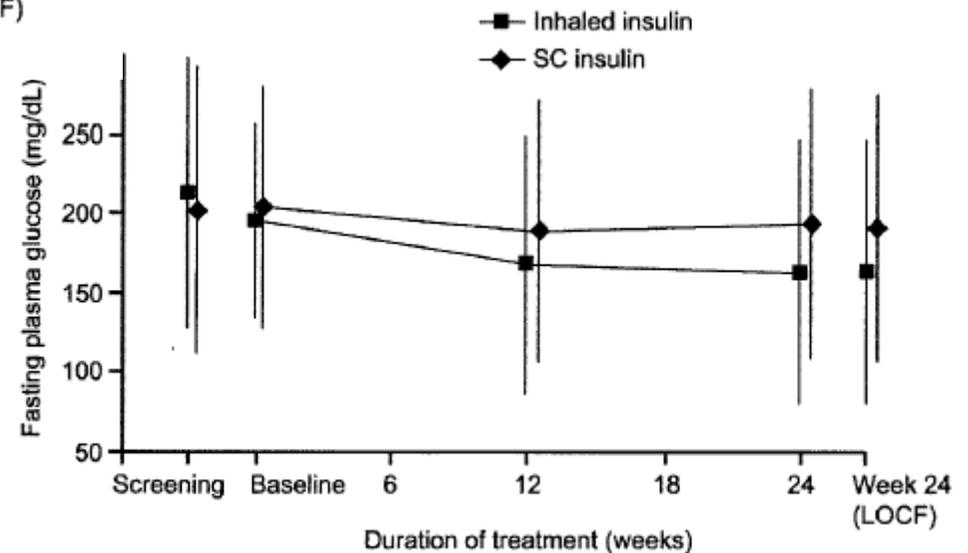
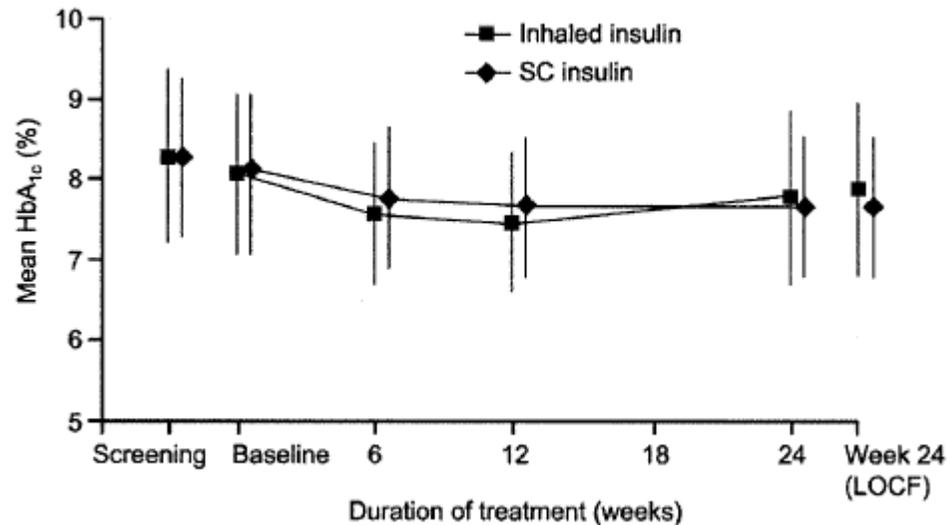
# Plasma Insulin Response to 3 mg Inhaled Insulin vs ~10 Units SC Regular Insulin

(N = 16; 3-way crossover)



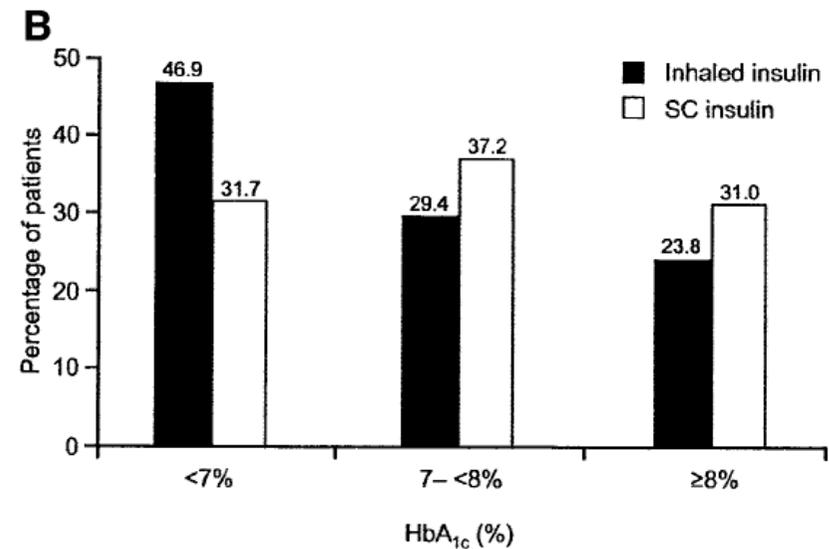
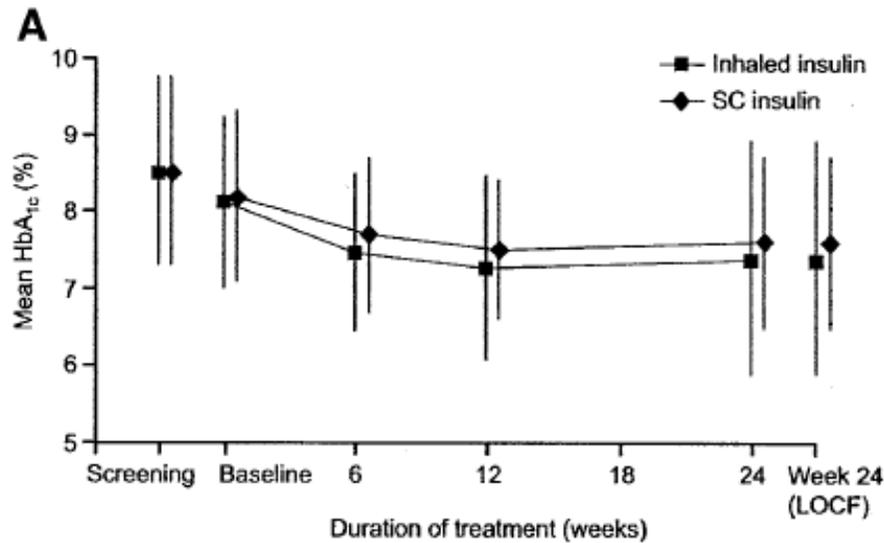
# Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type1 diabetes: results of 6-month, randomized , comparative trial.

Quattrin T et al. Diabetes Care 27: 2622-2637,2004



# Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type2 diabetes: results of 6-month, randomized, comparative trial.

Hollander PA et al: Diabetes Care 27: 2356-2362, 2004



# Insulina Inalatoria Exubera

- **Utilizza polvere secca in capsule da 1 e 3 mg**
- **L'azione insulinica è simile agli analoghi rapidi**
- **Spesso richiede l'associazione di una insulina basale**
- **Limiti di flessibilità della posologia**
- **Manutenzione e manualità non semplici**
- **Viene assorbito 1/20 della dose inspirata**

**Actraphane 30**

**SoloStar**

**Humalog**

**Humalog Mix25**

**Flexpen**

**Lantus**

**Novorapid**

**Optiset**

**NovoMix70**

**Humulin I**

**Humulin R**

**Apidra**

**Levemir**

**Actrapid**

**Opticlik**

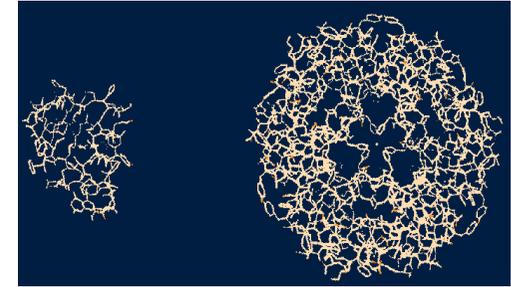
**NovoMix30**

**Microinfusore**

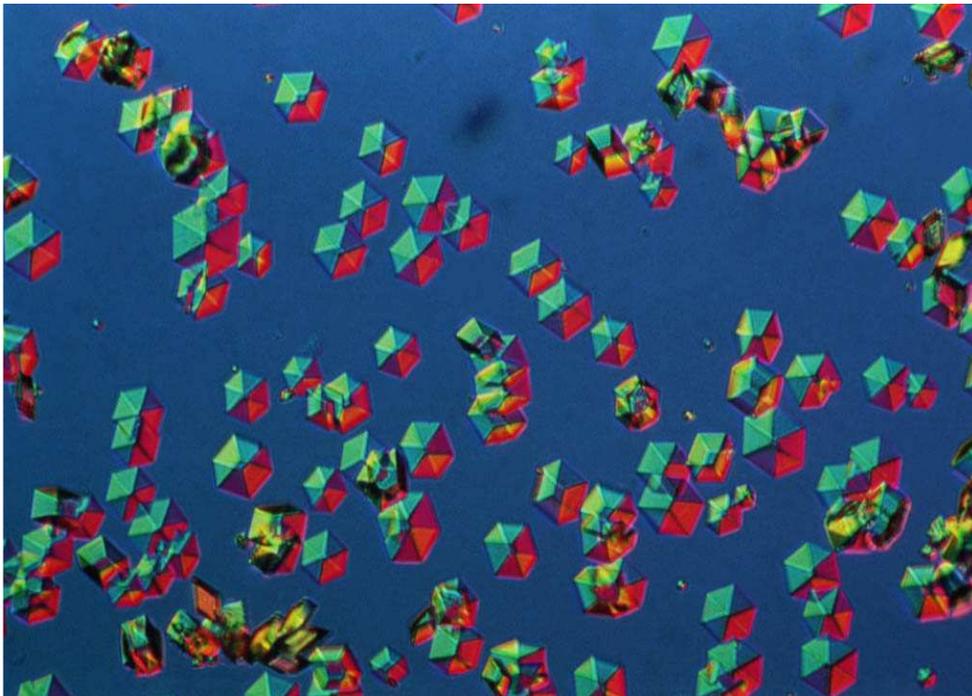
**Humapen**

**Protaphane**





"Insulin is a remedy primarily for the wise  
and not for the foolish,  
be they patients or doctors."



*Elliott Joslin, 1928*

**GRAZIE**