

## Gli analoghi dell'insulina nel trattamento di bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1

L'obiettivo terapeutico più importante nel diabete mellito tipo 1 (T1DM) è sicuramente rappresentato dal mantenimento di una normoglicemia, al fine di prevenire le complicanze a lungo termine e di evitare gli episodi di ipoglicemia. Si tratta di un obiettivo di fondamentale importanza fin dall'esordio della malattia ed è realizzabile solo se si utilizzano schemi di terapia insulinica intensificati, che riproducano quanto più possibile la secrezione fisiologica pancreatico, associati ad un'adeguata strategia educativa del paziente e della sua famiglia.

Sebbene l'uso delle attuali insuline abbia consentito un notevole miglioramento nel controllo metabolico, si è ancora lontani in molti casi da un controllo ottimale.

La recente introduzione di analoghi dell'insulina a breve ed a lunga durata d'azione sembra essere promettente in termini di miglioramento del controllo metabolico e della qualità di vita.

L'insulina lispro e l'insulina aspart, analoghi dell'insulina a breve durata d'azione, sembrano offrire un miglior profilo farmacocinetico post-prandiale, mentre l'insulina glargina, nuovo analogo a lunga durata d'azione, sembra in grado di assicurare un miglior controllo notturno. La riduzione degli episodi di ipoglicemia risulta inoltre fondamentale nel bambino in cui è più alto il rischio di deficit cognitivi, in caso di ipoglicemie ripetute e/o prolungate. Tuttavia, i vantaggi teorici derivanti dall'utilizzo di questi analoghi sono tuttora difficilmente traducibili in vantaggi clinici pratici. Inoltre, il profilo di sicurezza di questi farmaci andrà attentamente valutato, qualora venissero introdotti nella terapia a lungo termine del diabete mellito in età evolutiva.

*Trends Med 2002; 2(2):65-75.*

© 2002 Pharma Project Group srl

Key words:

**insulin analogues  
diabetes type 1  
aspart insulin  
glargine insulin**

**Francesco Chiarelli, Daniela Trotta, Angelika Mohn**  
*Clinica Pediatrica, Università di Chieti*

✉ **Francesco Chiarelli**

*Clinica Pediatrica  
Ospedale Policlinico  
Via dei Vestini, 5  
66013 Chieti, Italy  
Tel: +39-0871-358015  
Fax: +39-0871-574831  
e-mail: chiarelli@unich.it*

L'introduzione delle tecniche di genetica molecolare basate sull'uso del DNA ricombinante ha permesso, negli ultimi anni, la produzione di un ampio spettro di analoghi dell'insulina caratterizzati dalla sostituzione di specifiche sequenze aminoacidiche, con identica capacità di ridurre la glicemia plasmatica, ma con importanti dif-

ferenze in termini di farmacocinetica, affinità di legame al recettore, fenotipo immunologico e stabilità. Con l'aiuto di questa tecnica diversi analoghi dell'insulina sono stati sviluppati, con un migliore profilo farmacologico rispetto alle classiche insuline a breve e lunga durata d'azione<sup>1</sup>. L'obiettivo terapeutico più importante nel diabete mellito di

tipo 1 è sicuramente il raggiungimento di una normoglicemia, evitando nel contempo l'ipoglicemia. Il DCCCT<sup>2,3</sup> ha confermato recentemente l'importanza di un buon controllo glicemico al fine di prevenire le complicanze a lungo termine, ed è ormai universalmente accettato che sia il controllo glicemico prepuberale<sup>4</sup> che quello postpuberale<sup>3</sup> contribuiscono in modo rilevante alla prognosi del diabete mellito nell'età evolutiva. Sebbene l'uso delle attuali insuline, in combinazione con lo schema terapeutico intensificato, abbia notevolmente migliorato il controllo metabolico, si è purtroppo ancora lontani, in molti casi, dal raggiungimento di livelli di emoglobina glicosilata protettivi nei confronti delle principali complicanze del diabete<sup>2,5</sup>; inoltre, l'ipoglicemia costituisce ancora un problema rilevante, soprattutto nella prima infanzia, indipendentemente dal tipo di schema terapeutico<sup>6-9</sup>.

Scopo di questo articolo è la descrizione dei vari tipi di analoghi utilizzabili in età pediatrica, nonché la discussione dei possibili vantaggi e svantaggi collegati all'introduzione di questi analoghi nell'ambito degli attuali schemi di trattamento insulinico.

## La terapia insulinica nel diabete del bambino

Il raggiungimento di un buon controllo glicemico nel diabete infantile è spesso difficile per motivi legati non solo alla terapia insulinica, ma anche all'età, allo stadio puberale, alle condizioni socio-economiche, nonché al livello cognitivo individuale. Il bambino in età prescolare ha infatti abitudini quotidiane molto differenti rispetto al bambino più grande, per quanto riguarda l'alimentazione ed il ciclo

sonno-veglia e questo rende spesso complicata la gestione quotidiana della glicemia<sup>10</sup>. Inoltre, a causa dei rilevanti cambiamenti ormonali e psicologici, il controllo metabolico peggiora spesso durante l'adolescenza<sup>11</sup>. Per questo motivo è stato consigliato di utilizzare uno schema terapeutico intensificato non solo nell'adulto, ma anche nell'adolescente<sup>3</sup>.

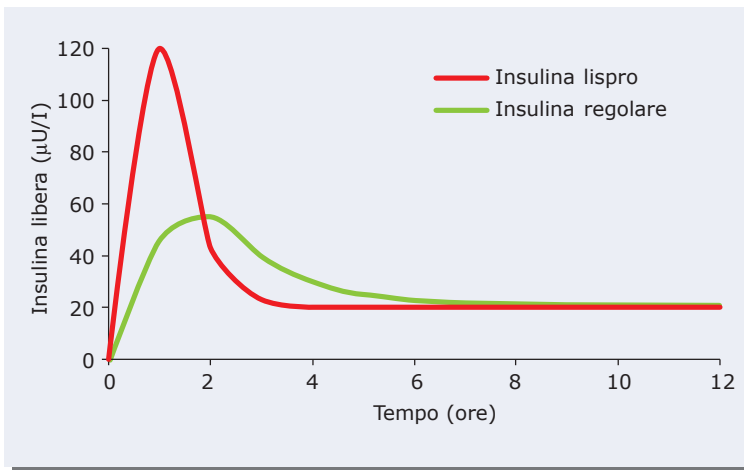
Molti centri europei attualmente iniziano uno schema terapeutico basato su 3-4 iniezioni giornaliere fin dall'esordio della malattia<sup>12</sup>. Lo schema terapeutico basato su tre iniezioni giornaliere prevede la somministrazione di una miscela di insulina (rapida e lenta) prima della colazione, seguita da una dose di insulina rapida prima di cena e da una dose di insulina lenta prima del riposo notturno. In questo modo il picco di assorbimento dell'insulina lenta è ritardato fino alle prime ore del mattino, quando la richiesta periferica di insulina aumenta, con conseguente riduzione del rischio di ipoglicemia notturna e migliori livelli glicemici a digiuno e dopo la prima colazione<sup>13</sup>. Inoltre, questo schema terapeutico consente una maggiore flessibilità nelle ore serali con la possibilità di adattare la dose di insulina qualora, ad esempio, si voglia praticare attività sportiva. La terapia insulinica può essere ulteriormente intensificata con una somministrazione di insulina rapida prima di ogni pasto associata ad una dose di insulina lenta solo prima di coricarsi, nel tentativo di riprodurre la secrezione fisiologica di insulina. Questo schema consente una maggiore flessibilità e la possibilità di migliorare il controllo metabolico in quanto permette un continuo adattamento della dose insulinica. Questo schema

terapeutico dovrebbe essere utilizzato nella maggioranza dei bambini e degli adolescenti con diabete.

Nonostante l'utilizzo crescente di questo regime terapeutico, un recente studio multicentrico ha dimostrato che l'obiettivo di una normoglicemia con livelli accettabili di HbA<sub>1c</sub> viene in realtà raggiunto solo da una piccola percentuale di pazienti: solo il 34% di una popolazione di 2227 pazienti presenta livelli di HbA<sub>1c</sub> al di sotto dell'8%, valore considerato come associato a minor rischio di complicanze a lungo termine<sup>5</sup>.

Inoltre, è stato dimostrato che in età pediatrica il timore di un'ipoglicemia è spesso maggiore del timore delle complicanze a lungo termine, con conseguente tendenza da parte del paziente o dei genitori a favorire livelli di glicemia tendenzialmente alti<sup>14</sup>. Sempre maggiore importanza ha assunto, negli ultimi anni, il problema delle ipoglicemie asintomatiche, non solo per l'adolescente ma anche per il bambino più piccolo. Infatti, nel bambino in età prescolare è stata documentata una prevalenza di ipoglicemie notturne asintomatiche del 40-70%<sup>6</sup>, mentre nell'adolescente sono stati riportati dati di prevalenza fino al 50%<sup>7,15</sup>. Gli episodi di ipoglicemia asintomatica rappresentano quindi un problema importante in quanto possono compromettere il sistema di contro-regolazione, con conseguente aumentato rischio di ipoglicemie prolungate e severe che, occasionalmente, possono anche provocare coma. Nei bambini piccoli, l'ipoglicemia notturna non altera soltanto il tono dell'umore il giorno successivo, ma uno studio recente suggerisce che alcune capacità cognitive potrebbero essere danneggiate, soprattutto

**Figura 1.** Confronto tra i profili farmacocinetici dell'insulina regolare e dell'insulina lispro. (Adattata da Howey DC<sup>23</sup>).



to nei bambini con crisi convulsive<sup>18</sup>. Da qui emerge l'importanza di evitare al massimo gli episodi ipoglicemici nei bambini e negli adolescenti con diabete.

Scopo della terapia insulinica in età pediatrica è non solo quello di raggiungere un buon controllo metabolico per evitare complicanze a lungo termine, ma anche quello di garantire al bambino un'adeguata crescita staturponderale. Nei primi anni successivi all'introduzione della terapia insulinica infatti, bassa statura e ritardo nello sviluppo puberale costituivano un problema importante negli adolescenti con T1DM<sup>19,20</sup>; al contrario, gli attuali schemi di terapia insulinica, associati ad un adeguato apporto calorico, consentono nella maggior parte dei bambini un accrescimento regolare ed uno sviluppo puberale adeguato<sup>21</sup>. Ciononostante, negli ultimi anni l'obesità è diventato un problema sempre più frequente, soprattutto fra le ragazze con diabete. Il rapido aumento del peso che si verifica nei pazienti trattati con schema insulinico intensificato è stato attribuito ad un miglior utilizzo

delle calorie, attraverso una diminuzione della glicosuria e potrebbe essere messo in associazione con un iperinsulinismo permanente<sup>22</sup>.

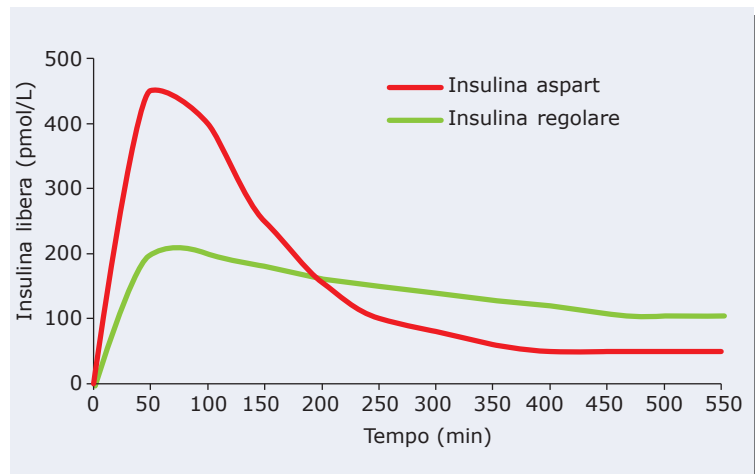
### Farmacocinetica degli analoghi dell'insulina

#### Insulina "short acting"

Il primo fra gli analoghi dell'insulina resi disponibili per uso clinico è stata la cosiddetta insulina "lispro" a breve durata d'azione. L'insulina ad azione

rapida viene comunemente utilizzata per controllare le iperglicemie postprandiali ed è generalmente costituita da una miscela di esameri e di monomeri (insulina regolare). La componente monomerica è in realtà l'unica che viene assorbita dopo iniezione sottocutanea e, di conseguenza, la farmacocinetica delle insuline regolari prevede che il livello di insulinemia cominci ad aumentare solo dopo 15-20 minuti, con un picco dopo 2-3 ore, prima di cominciare a scendere dopo 6-8 ore (figura 1). L'insulina lispro si differenzia dalle normali insuline rapide nella sequenza aminoacidica della catena beta; in particolare, gli aminoacidi lisina e prolina in posizione 28 e 29 sono invertiti, con conseguente minor tendenza a formare esameri a concentrazioni fisiologiche. L'insulina lispro, viene pertanto assorbita più rapidamente e la sua azione comincia entro 10 minuti dall'iniezione con un picco dopo 2 ore; i livelli di insulinemia tornano a valori basali entro 4 ore. Inoltre, il picco di insulinemia libera è significativamente più alto con l'insulina lispro rispetto alla insulina rapida<sup>23,24</sup>. Que-

**Figura 2.** Confronto tra i profili farmacocinetici dell'insulina regolare e dell'insulina aspart. (Adattata da Mudalier SR<sup>26</sup>).



### L'utilizzo di insulina lispro ed aspart consente un miglior controllo dei livelli di glicemia postprandiale nell'adulto ed in età pediatrica.

sto particolare profilo farmacocinetico implica che l'insulina lispro deve essere iniettata subito prima del pasto, mentre l'insulina rapida dovrebbe essere iniettata 15-30 minuti prima del pasto, affinché il picco coincida con l'assorbimento dei carboidrati<sup>25</sup>. Un altro analogo dell'insulina rapida è la cosiddetta B28 aspart, in cui l'aminoacido prolina in posizione 28 nella catena beta è stato sostituito con acido aspartico. Questa modifica determina nuovamente una minore formazione di esameri e quindi un più rapido assorbimento dopo iniezione sottocutanea. Studi di farmacocinetica in volontari sani hanno dimostrato che i livelli di insulina libera aumentano significativamente dopo soli 30 minuti, raggiungono la concentrazione massima dopo 60 minuti per poi tornare ai livelli basali entro 4 ore (figura 2)<sup>26</sup>. La farmacocinetica e la farmacodinamica dell'insulina lispro

e dell'insulina aspart sono quasi sovrapponibili, nonostante le importanti differenze nella struttura primaria della molecola.

La somministrazione di insulina per via inalatoria costituisce un'interessante alternativa alla somministrazione per via sottocutanea, ma per assicurare un adeguato apporto intrabronchiale l'insulina deve essere nebulizzata in particelle di dimensioni adeguate e appositi apparecchi per aerosol sono stati studiati per nebulizzare microcristalli di insulina al di sotto dei 7  $\mu\text{m}$  di diametro.

Studi di farmacocinetica hanno dimostrato che l'insulina somministrata per via inalatoria comincia ad agire entro 30 minuti, raggiunge un picco dopo 2 ore per poi tornare ai livelli basali entro 4 ore, con una cinetica del tutto sovrapponibile a quella dei due analoghi precedentemente descritti<sup>27</sup>. Recenti trials farmacologici, effettuati nell'adulto, hanno dimostrato che l'insulina prima del pranzo può essere somministrata per via inalatoria in maniera efficace e sicura<sup>28</sup>.

Le strette analogie strutturali tra l'insulina lispro e l'IGF-1 hanno causato molti dubbi sulla sua reale efficacia e sicurezza, soprattutto nell'uso prolungato. È stato infatti dimostrato che la

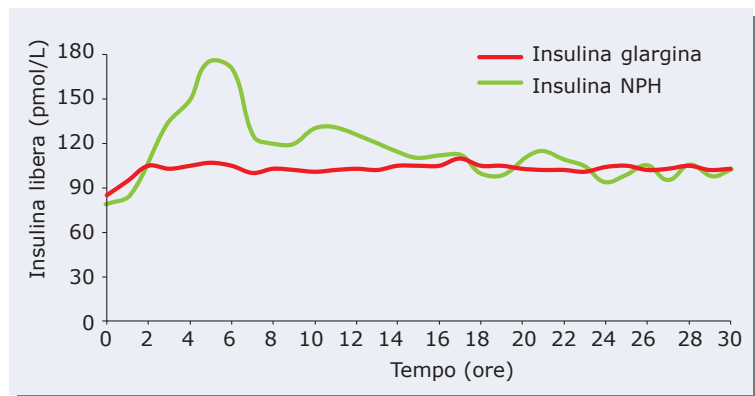
lispro presenta una maggiore affinità di legame per il recettore dell'IGF-1 rispetto all'insulina umana<sup>29</sup>, ed è ben noto che alti livelli di IGF-1 sono implicati nella progressione della retinopatia diabetica<sup>30</sup>; tuttavia, nonostante questi potenziali effetti collaterali a lungo termine, al momento non sono disponibili dati sufficienti, in quanto i pazienti con complicanze microvascolari sono stati esclusi dai trials clinici. Non sono stati invece riportati effetti collaterali a breve termine, soprattutto in termini di reazioni allergiche legati all'uso di insulina lispro.

### Insulina "a lunga durata d'azione" o insulina "lenta"

La cosiddetta insulina "lenta" viene usata per assicurare ai pazienti livelli basali di insulina durante le ore diurne e notturne e quella più comunemente usata è l'insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn), ottenuta mediante aggiunta di proteine basiche all'insulina naturale, con conseguente spostamento del punto isoelettrico e ritardato assorbimento.

Dopo iniezione sottocutanea di insulina lenta, i livelli di insulinemia cominciano a modificarsi dopo circa 90', con un picco di assorbimento dopo 4-6 ore e con una durata complessiva di azione di circa 16-20 ore (figura 3)<sup>25</sup>. A lunga durata d'azione sono anche l'insulina "lenta" e "ultralenta", nelle quali alte dosi di zinco sono state aggiunte alla molecola al fine di favorirne la cristallizzazione e ritardarne l'assorbimento. L'insulina lenta presenta, infatti, un picco di azione di 15-24 ore dopo iniezione sottocutanea, mentre l'insulina ultralenta comincia ad essere assorbita dopo 4-6 ore con un picco di assorbimento dopo 8-30

**Figura 3.** Confronto tra i profili farmacocinetici dell'insulina NPH e dell'insulina glargina. (Adattata da Heinemann L<sup>33</sup>).



ore, per poi scomparire entro 30 ore<sup>31</sup>. La lunga durata d'azione di entrambe potrebbe favorire fenomeni di sovrapposizione tra due somministrazioni, e questo le rende meno utilizzabili nella gestione del diabete in età pediatrica<sup>32</sup>.

Altri analoghi a lunga durata d'azione con diversi profili farmacocinetici sono attualmente oggetto di trials clinici, ma l'unico approvato per uso clinico è la cosiddetta insulina "glargina" in cui 2 molecole di arginina sono state aggiunte alla catena beta e una molecola di asparagina in posizione 21 della catena alfa è stata sostituita da una glicina, con conseguente spostamento del punto isoelettrico verso un pH neutro. Dato che le proteine in genere sono meno solubili al loro punto isoelettrico, l'iniezione di insulina glargina nel grasso sottocutaneo è seguita da un assorbimento più lento, senza picco, determinando un livello costante di insulinemia durante l'arco delle 24 ore. Questo profilo d'azione è stato dimostrato in recenti studi di farmacocinetica che hanno indicato la possibilità di un'unica somministrazione giornaliera (figura 3)<sup>33</sup>.

Il potenziale mitogeno della glargina è stato oggetto di dibattito a causa delle recenti osservazioni di una aumentata capacità di indurre proliferazione cellulare nelle cellule tumorali rispetto all'insulina naturale. In queste linee cellulari i recettori per IGF-1 sono altamente presenti ed è stato osservata una stretta relazione tra l'affinità per il recettore per IGF-1 e mitogenicità. Comunque, l'effetto carcinogeno dell'insulina Asp10 in linee cellulari normali è stato attribuito ad una ridotta dissociazione dal recettore insulinico. In realtà, l'insulina glargina

presenta una costante di dissociazione dal recettore sovrapponibile a quella dell'insulina normale e non è stata dimostrata un'aumentata mitogenicità nelle cellule normali. Al contrario, è stata dimostrata un'aumentata affinità della glargina per il recettore dell'IGF-1<sup>34</sup> ed ulteriori ricerche saranno necessarie al fine di chiarire la possibilità di progressione della angiopatia diabetica.

I più comuni effetti collaterali a breve termine sono dati da reazioni locali nel sito dell'iniezione, che comunque non richiedono la sospensione della terapia<sup>35,36</sup>.

### Potenziale utilizzo degli analoghi dell'insulina

#### Analoghi a breve durata d'azione

E' auspicabile nel prossimo futuro un maggior utilizzo degli analoghi dell'insulina in età pediatrica e questo sicuramente rappresenterà un importante progresso nel trattamento del diabete.

Attualmente, pochi dati sono disponibili sull'uso dell'insulina lispro nei bambini e negli adolescenti<sup>37-44</sup> (tabella 1) e solo uno studio è stato condotto con insulina aspart<sup>45</sup>.

Il principale svantaggio attribuito alle comuni insuline rapide è quello di produrre un picco di insulina relativamente basso ed associato ad una lunga durata d'azione<sup>25</sup>. Questo profilo farmacodinamico determina una iperglicemia postprandiale e contribuisce al rischio di ipoglicemie tra un pasto e l'altro e durante le ore notturne. Al contrario, l'uso di insulina lispro e aspart consente un miglior controllo dei livelli di glicemia po-

stprandiale sia nell'adulto<sup>24,46</sup> che in età pediatrica<sup>39,45</sup>. Nonostante questo miglior controllo glicemico postprandiale, le glicemie a digiuno non sono migliori rispetto alle insuline regolari ed i livelli glicemici subito prima del pasto successivo risultano essere significativamente più alti, con conseguenti scarse modifiche dell'HbA<sub>1c</sub> nella terapia a lungo termine<sup>24,37</sup>; risultati sovrapponibili si ottengono con l'insulina aspart<sup>46</sup>. Responsabile di questo fenomeno sembra essere un ridotto livello basale di insulina fra le somministrazioni di analoghi a breve durata d'azione. Per ovviare a questo fenomeno è stato suggerito di aggiungere piccole dosi di insulina NPH ad ogni dose di insulina lispro<sup>47</sup>. Questo comporterebbe uno schema terapeutico complicato che difficilmente potrebbe trovare applicazione nella gestione del diabete nell'età evolutiva.

Nel bambino piccolo l'assunzione di cibo e l'attività fisica sono spesso imprevedibili con conseguenti difficoltà nel definire la giusta dose di insulina rapida da somministrare subito dopo il pasto, in quanto le modificazioni glicemiche che ne derivano sono del tutto sovrapponibili a quelle indotte da una somministrazione di insulina

---

**L'uso di analoghi dell'insulina a breve durata d'azione determina un netto miglioramento della qualità di vita dei pazienti con diabete.**

---

**Tabella 1.** Studi comparativi dell'insulina lispro e dell'insulina rapida nella popolazione pediatrica con diabete mellito tipo 1.

<b>Autore/anno</b>	<b>Campione</b>	<b>Tipo di studio</b>	<b>Risultati principali</b>
Garg 1995	39 giovani adulti trattati con schema insulinico intensificato	Studio randomizzato della durata di un anno	Riduzione dell'ipoglicemia nel gruppo trattato con insulina lispro Nessuna differenza nell'HbA <sub>1c</sub> Nessuna differenza nei livelli di glicemia a digiuno
Pfützner 1996	46 adolescenti trattati con schema insulinico intensificato	Studio randomizzato "crossover" della durata di 8 mesi	Ridotta escursione glicemica postprandiale nel gruppo trattato con insulina lispro Nessuna differenza nell'HbA <sub>1c</sub> Nessuna differenza nell'incidenza di ipoglicemia
Rami 1997	12 adolescenti trattati con schema insulinico intensificato	Studio randomizzato	Ridotta escursione glicemica postprandiale nel gruppo trattato con insulina lispro
Holcombe 1997	481 adolescenti trattati con somministrazioni di insulina NPH fino a 3 volte/die	Studio randomizzato della durata di 8 mesi	Ridotta escursione glicemica postprandiale nel gruppo trattato con insulina lispro Ridotta incidenza di ipoglicemia nel gruppo trattato con insulina lispro
Rutledge 1997	5 bambini in età prescolare	Studio randomizzato "crossover" comparativo tra l'insulina regolare preprandiale con l'insulina lispro postprandiale	Ridotta escursione glicemica postprandiale nel gruppo trattato con insulina lispro
Travaglini 1998	75 bambini in età scolare	Studio prospettico con valutazione della gestione della chetonuria da parte dei pazienti ambulatoriali	Nessuna differenza nel fabbisogno insulinico Nessuna differenza in termini di durata della chetonuria Nessuna differenza in termini di ospedalizzazione
Mohn 1999	14 adolescenti trattati con schema insulinico intensificato	Studio randomizzato crossover doppio cieco con valutazione del controllo glicemico notturno e dei livelli di insulinemia	Ridotta escursione glicemica postprandiale nel gruppo trattato con insulina lispro con più alti livelli di insulina libera Glicemie notturne più elevate con ridotta insulinemia nel gruppo trattato con insulina lispro Ipoglicemia postprandiale precoce, ma ridotta incidenza di ipoglicemia notturna nel gruppo trattato con insulina lispro

*continua*

**Tabella 1.** Continua.

Autore/anno	Campione	Tipo di studio	Risultati principali
Grey 1999	35 adolescenti trattati con schema insulinico intensificato con scarso controllo metabolico	Studio prospettico controllato con valutazione comparativa della qualità di vita	Migliore qualità di vita nel gruppo trattato con insulina lispro

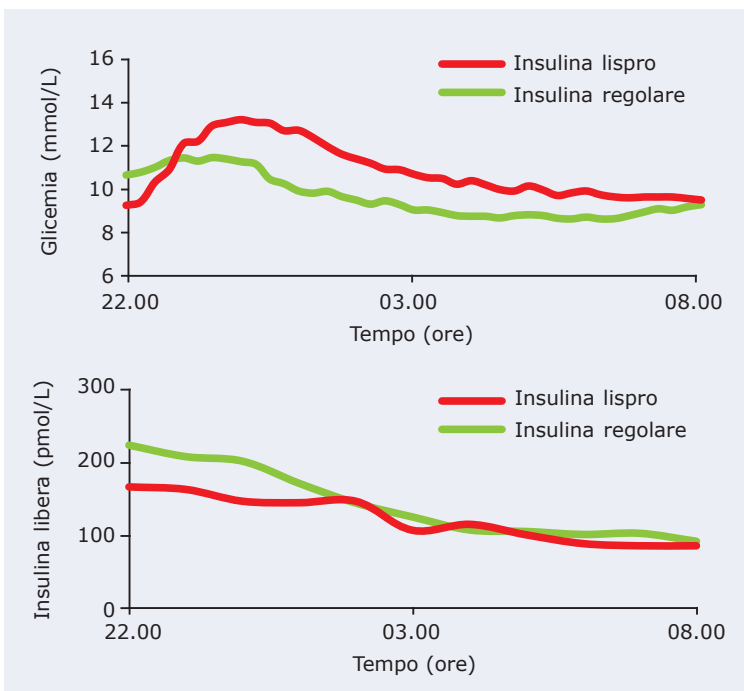
rapida prima del pasto, con il vantaggio però di poter modificare la dose di insulina a seconda del tipo di pasto consumato<sup>41</sup>. Inoltre, l'iniezione di insulina lispro subito prima del pasto è in genere ben accolta da bambini ed adolescenti che spesso non aspettano volentieri il tempo necessario al corretto assorbimento delle normali insuline rapide. Un recente studio prospettico ha dimostrato che l'uso di analoghi dell'insulina a breve durata d'azione determina un netto miglioramento nella qualità di vita dei pazienti con diabete<sup>44</sup>.

L'insulina lispro è risultata efficace nel ridurre gli episodi di ipoglicemia, in particolare quelli notturni<sup>40</sup> e questo la renderebbe particolarmente utile nel diabete del bambino e dell'adolescente. La riduzione dell'ipoglicemia notturna sembra legata ai ridotti livelli di insulina libera nella prima parte della notte, quando confrontata con insulina rapida<sup>43,48</sup>; ciò dimostra che l'insulina rapida contribuisce alla sovrainsulinizzazione notturna che finora è stata attribuita soprattutto alle insuline lente. D'altro canto, livelli insulinemici più bassi spongono il pazien-

te a livelli di glicemia troppo alti durante le restanti ore notturne, soprattutto nel caso in cui venga somministrato uno spuntino in tarda serata (figura 4). Inoltre l'insulina lispro determina spesso episodi ipoglicemici nelle prime ore dopo il pasto. Ambedue i fenomeni, escursione glicemica esagerata ed ipoglicemia postprandiale precoce, sono legati al particolare profilo farmacocinetico della lispro, e necessitano di un adeguato aggiustamento della dose insulinica.

L'infusione sottocutanea continua di insulina tramite un microinfusore è stata proposta quale terapia alternativa al fine di assicurare livelli costanti di insulina nell'arco delle 24 ore, associato a boli di insulina impostati subito prima del pasto. Anche in questo caso l'insulina lispro si è dimostrata più efficace rispetto alle normali insuline rapide in termini di escursione glicemica postprandiale, livelli glicemici a digiuno e frequenza degli episodi ipoglicemici<sup>49</sup>. Un possibile svantaggio è invece dato dalla più rapida insorgenza di chetoacidosi in caso di mancato funzionamento della pompa<sup>50</sup>. Uno schema di terapia insulinica basato sull'uso del microinfusore richiede comunque l'attiva collaborazione da parte del paziente, nonché uno stretto contatto con il Servizio di Diabetologia Pediatrica.

**Figura 4.** Profilo metabolico notturno dell'insulina lispro e dell'insulina regolare. (Adattata da Mohn A<sup>43</sup>).



**Rispetto all'insulina NPH, la glargina è più efficace nel ridurre i livelli di glicemia a digiuno e gli episodi di ipoglicemia notturna.**

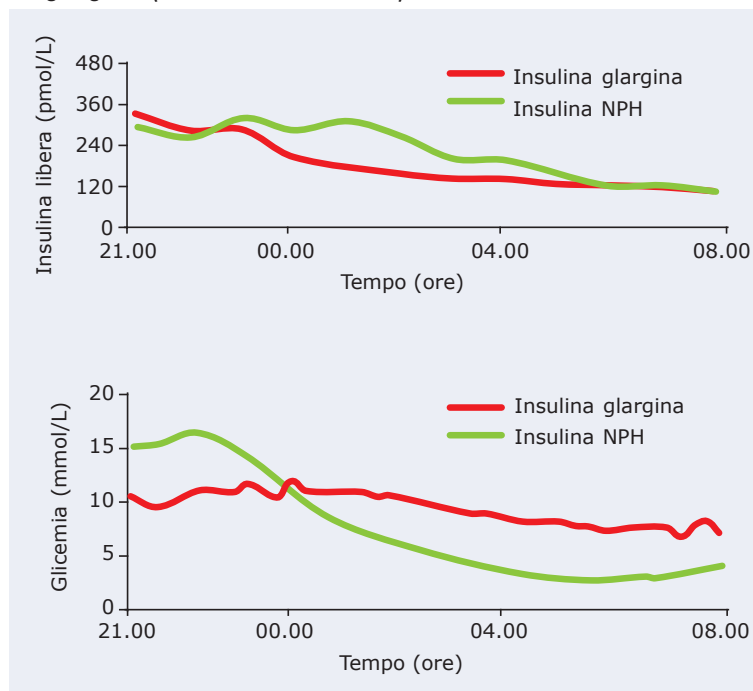
**Analoghi a lunga durata d'azione**

Il ripristino di normali livelli di insulina basale è particolarmente difficile durante le ore notturne, essendo la richiesta periferica di insulina estremamente variabile. In particolare, in condizioni fisiologiche nelle prime ore della notte si verifica una minore richiesta di insulina, che va invece progressivamente aumentando nelle ore successive. Questa cinetica è nettamente in contrasto con quella delle comuni insuline "lente" che presentano un picco di assorbimento relativamente precoce, quando fisiologicamente sarebbe necessaria

una minore dose di insulina, per poi diminuire nelle ore successive con conseguente iperglicemia nell'ultima fase della notte e nelle prime ore del mattino<sup>13</sup>. Le caratteristiche ideali di un'insulina "lenta" dovrebbero, invece, prevedere un assorbimento molto graduale, senza una fase di picco, e con una durata d'azione estesa alle 24 ore. Questo profilo farmacocinetico sembra trovare una giusta corrispondenza in quello dell'insulina glargina che, in un recente studio comparativo, si è dimostrata superiore all'insulina NPH nell'abbassare i livelli di glicemia a digiuno<sup>33</sup> e nel ridurre le ipoglicemie notturne. La lunga durata d'azione di questo analogo sembra consentire un miglior controllo glicemico durante la notte con conseguente riduzione del rischio di ipoglicemia. Un recente trial clinico ha dimostrato che la glargina è effettivamente più efficace rispetto all'insu-

lina NPH nel ridurre i livelli di glicemia a digiuno<sup>35</sup> e dati recenti evidenziano anche una netta riduzione degli episodi di ipoglicemia notturna negli adulti<sup>51</sup>. Profili metabolici notturni, effettuati sia nell'adulto<sup>52</sup> che nel bambino<sup>53</sup>, hanno dimostrato che l'utilizzo dell'insulina glargina determina livelli di insulinemia costanti durante la notte, mentre con l'insulina NPH i livelli di insulina libera continuano ad aumentare fino alle prime ore del mattino. Queste differenze nel profilo farmacocinetico si traducono in un miglior controllo glicemico durante le ore notturne (figura 5)<sup>53</sup>. Inoltre, un controllo glicemico più stabile potrebbe riflettersi in un miglioramento del controllo metabolico determinando un abbassamento del HbA1c<sup>51</sup>. Il traguardo successivo, al fine di ottimizzare il controllo metabolico, potrebbe essere quello di combinare le azioni dell'insulina lispro e dell'insulina glargina nel tentativo di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia e, contemporaneamente, consentire al paziente una maggiore flessibilità per quanto riguarda l'assunzione e la distribuzione giornaliera dei pasti e degli spuntini. Questo particolare regime di terapia insulinica è stato recentemente testato in uno studio in cui l'insulina lispro e la glargina sono state confrontate per 16 settimane con l'insulina NPH: i pazienti trattati con gli analoghi hanno mostrato livelli significativamente più bassi di glicemia a digiuno, associati ad una minore variabilità nell'escursione giornaliera degli stessi, senza riportare importanti modificazioni in termini di emoglobina glicosilata<sup>36</sup>. Inoltre, i due analoghi dell'insulina hanno determinato nel suddetto studio un minor incremento pondera-

**Figura 5.** Profilo metabolico notturno dell'insulina NPH e dell'insulina glargina. (Adattata da Mohn A<sup>53</sup>).





le rispetto alle insuline “tradizionali” e questo è stato attribuito dagli Autori ad una farmacocinetica più fisiologica.

## Conclusioni

La terapia insulinica rappresenta solo uno dei molti aspetti che caratterizzano il trattamento dei bambini e degli adolescenti con diabete mellito di tipo 1. Un adeguato schema terapeutico, infatti, va integrato in una più ampia strategia che preveda anche la dieta e l'esercizio fisico, nonché l'educazione del paziente e della sua famiglia. In particolare, l'educazione riveste un ruolo fondamentale nella gestione del diabete nell'età pediatrica e deve essere indivi-

dualizzata, cercando di creare intorno al paziente un modello di gestione basato soprattutto sulla partecipazione della famiglia.

La terapia insulinica nell'età infantile ed adolescenziale presenta ancora oggi molte difficoltà, soprattutto per quanto riguarda la prevenzione degli episodi ipoglicemici che, se frequenti, costituiscono un grave pericolo per lo sviluppo cognitivo del bambino. L'uso di analoghi dell'insulina, da soli o in combinazione, sembra offrire maggiori vantaggi, rispetto alle insuline “tradizionali”, anche se in proposito non esistono ancora dati certi. Inoltre, la ricerca clinica effettuata sull'insulina lispro ha dimostrato quan-

to sia difficile tradurre vantaggi teorici in benefici clinici rilevanti. Questo potrebbe succedere anche con altri analoghi, ed è ovvio che differenti adattamenti sono necessari anche in considerazione delle diverse condizioni sociali ed economiche dei singoli pazienti. Pertanto, solo ulteriori studi condotti in questa particolare fascia di età permetteranno agli operatori sanitari di comprendere pienamente i vantaggi potenziali degli analoghi dell'insulina, la cui introduzione nella gestione a lungo termine del diabete nell'età evolutiva dovrà necessariamente prevedere anche la approfondita conoscenza del profilo di sicurezza di questi innovativi farmaci<sup>54</sup>. **TiM**

## Insulin analogues for the treatment of children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus

### Summary

To prevent the long-term complications of diabetes, the main therapeutic challenge in the treatment of Type 1 diabetes is the maintenance of normal or near-normal glycaemia. Since this goal is relevant from the onset of the disease, patients need to be adequately educated. In spite of improvements in the use of available insulins within a multiple injection regimen, the metabolic control remains still far from optimal. In this regard, insulin analogues with short- and long-acting pharmacokinetic profile may improve the overall metabolic control, quality of care and quality of life. The short-acting insulin analogues, insulin lispro and aspart, seem to provide a better post-prandial profile. On the other hand, the new long-acting insulin analogue glargine might provide a better overnight control of glycaemia. Theoretically, the combination of an acute prandial insulin peak with a flat interprandial and overnight plasma profile would more closely mimic the 24-hr insulin profile of non-diabetic individuals. The reduction of episodes of hypoglycaemia is especially important in children, who are known to be at higher risk for cognitive impairment. However, recent clinical data on the short-acting analogues demonstrate that these theoretical benefits do not readily translate into clinically relevant advantage. Further investigations on larger population samples are needed to further improve our understanding on the theoretical advantages of insulin analogues in the long-term therapy of the paediatric population.

Chiarelli F, Trotta D, Mohn A. Insulin analogues for the treatment of children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Trends Med* 2002; 2(2):65-75.

## Bibliografia

- Barnett AH, Owens DR.** Insulin analogues. *Lancet* 1997; 349:47-51.
- The 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* 1993; 329:978-986.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.** Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complication Trial. *J Pediatr* 1994; 125:177-188.
- Kostraba JN, Dorman JS, Orchard TJ, et al.** Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complications in IDDM subjects. *Diabetes Care* 1989; 12:686-693.
- Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, et al,** for the Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescents in 18 countries. *Diabetic Med* 1998; 15:752-759.
- Matyka K, Crawford C, Wiggs L, et al.** High prevalence of nocturnal hypoglycaemia in children with insulin dependent diabetes mellitus: analysis of sleep physiology. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 1997; 10:7-8.
- Porter PA, Byrne G, Stick S, et al.** Nocturnal hypoglycaemia and sleep disturbances in young teenagers with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1996; 75:120-123.
- Nordfeldt S, Ludvigsson J.** Severe hypoglycaemia in children with IDDM: a prospective population study 1992-1994. *Diabetes Care* 1997; 20:497-502.
- Egger M, Gschwend S, Smith GD, et al.** Increasing incidence of hypoglycaemic coma in children with IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14:1001-1005.
- Greene S.** Diabetes in the pre-school child. *Diab Nutr Metab* 1999; 12:96-101.
- Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, et al.** Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycaemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315:215-219.
- Hirsch IB, Farkas-Hirsch R, Skyler JS.** Intensive insulin therapy for treatment of type I diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13:1265-1283.
- Edge J, Matthews DR, Dunger DB.** Failure of current insulin regimens to meet the overnight requirements of adolescents with insulin dependent diabetes. *Diabetes Res* 1990; 15:109-112.
- Thompson CJ, Cummings JFR, Chalmers J, et al.** How have patients reacted to the implications of the DCCT. *Diabetes Care* 1996; 19:876-879.
- Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, et al.** Nocturnal hypoglycaemia in patients receiving treatment with insulin. *Br Med J* 1985; 291:376-379.
- Veneman T, Mitrakou A, Mokan M, et al.** Induction of hypoglycaemia unawareness at asymptomatic nocturnal hypoglycaemia. *Diabetes* 1993; 42:1233-1237.
- Matyka K, Wigg L, Pramming S, et al.** Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycaemia in prepubertal children with conventional insulin treatment for diabetes. *Arch Dis Child* 1999; 81:138-142.
- Rovet JF, Ehrlich RM.** The effect of hypoglycaemic seizure on cognitive function in children with diabetes: a 7 year prospective study. *J Pediatr* 1999; 134:503-506.
- Mandell F, Berenberg W.** The Mauriac syndrome. *Am J Dis Child* 1974; 127:900-902.
- Clarson C, Daneman D, Ehrlich RM.** The relationship of metabolic control to growth and pubertal development in children with insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res* 1985; 2:237-241.
- Brown M, Ahmed ML, Clayton KL, et al.** Growth during childhood and final height in type 1 diabetes. *Diabet Med* 1994; 11:182-187.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.** Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complication trial. *Diabetes Care* 1998; 11: 567-573.
- Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, et al.** [Lys(B28), Pro(29)] human insulin. A rapid absorbed insulin analogue of human insulin. *Diabetes* 1994; 43:396-402.
- Torlone E, Pampanelli S, Lalli C, et al.** Effects of the short-acting insulin analog [Lys(B28), Pro(B29)] on postprandial blood glucose control in IDDM. *Diabetes Care* 1996; 19:945-952.
- Woodworth JR, Howey DC, Bowsher RR.** Establishment of time action profiles for regular and NPH insulin using pharmacodynamic modelling. *Diabetes Care* 1994; 17:64-69.
- Mudalier SR, Lindberg FA, Joyce M, et al.** Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy non diabetic subjects. *Diabetes Care* 1999; 22:1501-1506.
- Heinemann L, Traut T, Heise T.** Time-action profile of inhaled insulin. *Diabet Med* 1996; 14:63-72.
- Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, et al.** Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet* 2001; 357:331-335.
- Sliker LJ, Brooke GS, DiMarchi R, et al.** Modifications in the B10 and B26-30 regions of the B chain of human insulin alter affinity for the human IGF-1 receptor more than for the insulin receptor. *Diabetologia* 1997; 40:S54-S61.
- Chantelau E.** Evidence that up-regulation of serum IGF-1 concentration can trigger acceleration in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:725-730.
- Hildebrandt P, Berger A, Volund AA, et al.** The subcutaneous absorption of human and bovine ultralente insulin formulations. *Diabet Med* 1985; 2:355-359.
- Gibb DM, Foot ABM, May B, et al.** Human isophane or lente insulin? A double blind crossover trial in children with insulin dependent diabetes. *Arch Dis Child* 1990; 65:1334-1337.

33. **Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, et al.** Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE 901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 2000; 23:6440-6449.
34. **Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A.** Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49:999-1005.
35. **Rosenstock J, Park G, Zimmermann J,** for the U.S. insulin glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimen. *Diabetes Care* 2000; 23:1137-1142.
36. **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* 2000; 23:1666-1667.
37. **Garg SK, Carmain JA, Braddy KC, et al.** Premeal insulin analogue insulin lispro vs Humulin R insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 1995; 13:47-52.
38. **Pfützner A, Gudat U, Trautman ME, et al.** Use of insulin lispro in pediatric patients with IDDM. *Diabetologia* 1996; 39 (Suppl. 1):A222.
39. **Rami B, Schober E.** Postprandial glycaemia after regular and lispro insulin in children and adolescents with diabetes. *Eur J Pediatr* 1997; 156:838-840.
40. **Holcombe J, Zalani S, Arora V, et al.** Comparative study of insulin lispro and regular insulin in 481 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl. 1):329A.
41. **Rutledge KS, Chase HP, Klingensmith GJ, et al.** Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics* 1997; 100:968-972.
42. **Travaglini MT, Garg SK, Chase HP.** Use of insulin lispro in the outpatient management of ketonuria. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152:672-675.
43. **Mohn A, Matyka K, Harris D, et al.** Lispro or regular insulin for multiple injection therapy in adolescents; differences in the insulin and glucose levels overnight. *Diabetes Care* 1999; 22:27-32.
44. **Grey M, Boland EA, Tamborlane WV.** Use of lispro insulin and quality of life in adolescents on intensive therapy. *Diabetes Educ* 1999; 25:934-941.
45. **Mortensen HB, Lindholm A, Olsen BS, et al.** Rapid appearance and onset of action if insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* 2000; 159:483-488.
46. **Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, et al.** Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analogue, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:583-588.
47. **Del Sindaco P, Ciofetta M, Lalli C, et al.** Use of the short-acting insulin analogue Lispro in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus: importance of appropriate replacement of basal insulin and time-interval injection-meal. *Diabet Med* 1998; 15:292-600.
48. **Roy B, Chou MCY, Filed JB.** Time-action characteristics of regular and NPH insulin in insulin-treated diabetics. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:475-480.
49. **Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, et al.** Insulin lispro in CSII: results of a double-blind cross-over trial study. *Diabetes* 1997; 46:440-443.
50. **Pein M, Hinselmann C, Pfützner A, et al.** Catheter disconnection in type 1 diabetic patients treated with CSII: comparison of insulin lispro and human regular insulin. *Diabetologia* 1996; 39:A223.
51. **Pieber T, Eugene-Jolchine I, Derobert E,** for the European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes. Efficacy and safety of HOE 901 patients with type I diabetes: a four week randomised, NPH insulin-controlled trial. *Diabetes Care* 2000; 23:157-162.
52. **Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, et al.** Less hypoglycaemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:639-643.
53. **Mohn A, Strang S, Wernicke-Panten K, et al.** Nocturnal glucose control and free insulin levels in children with type 1 diabetes using the long-acting insulin HOE 901 as part of a three injection regimen. *Diabetes Care* 2000; 23:557-559.
54. **Bolli GE, Owens DR.** Insulin glargine. *Lancet* 2000; 356:444-445.

# pubblicità Sigma (Sivastin)