

## LE PREPARAZIONI DI INSULINA

Nei pazienti con diabete insulino-dipendente l'obiettivo del trattamento insulinico mira a ridurre sia i sintomi immediati dell'iperglicemia (poliuria, polidipsia, chetoacidosi) che le complicanze croniche (retinopatia, neuropatia, vasculopatie periferiche). L'insulina viene impiegata anche nei pazienti diabetici non insulino-dipendenti quando la dieta e gli ipoglicemizzanti orali da soli non sono riusciti a raggiungere un buon controllo glicemico. Per ridurre le complicanze sul lungo termine è necessario mantenere la glicemia quanto più possibile vicina ai valori fisiologici. Per tale ragione gli schemi di trattamento vengono strettamente individualizzati apportando gli aggiustamenti necessari per evitare il rischio di ipoglicemia, particolarmente pericolosa nei pazienti molto giovani e negli anziani. La scelta di una insulina tiene conto delle sue caratteristiche farmacodinamiche, della sua eventuale associazione con un'altra preparazione e, infine, della dose e della frequenza di somministrazione.

*L'insulina umana*, l'unica presente in Italia, viene preparata per via biosintetica dai batteri o dal lievito di pane (Novo) utilizzando la tecnica del DNA ricombinante. In passato si era avanzata l'ipotesi che alcuni pazienti trattati con insulina umana risultassero meno propensi, rispetto a quelli trattati con altri tipi di insuline, a sviluppare i sintomi adrenergici premonitori dell'ipoglicemia quali sudorazione, tachicardia, tremore. A tutt'oggi non è però possibile trovare dimostrazioni convincenti dell'esistenza di questo effetto specie-specifico. Gli episodi ipoglicemici risultano forse più frequenti con le insuline umane, ma questo è dovuto quasi certamente al fatto che le insuline umane vengono impiegate sempre più in schemi di trattamento che mirano ad ottenere un controllo più stretto della glicemia.

Le varie preparazioni di insulina umana differiscono per l'inizio della comparsa d'azione, il picco nonché la durata dell'effetto ipoglicemizzante e vengono classificate in preparazioni a breve, intermedia e lunga durata d'azione.

L'insulina non modificata (solubile) è costituita semplicemente da insulina zinco cristallina regolare (R) in soluzione tampone a pH neutro ed è quella che ha l'effetto ipoglicemizzante più rapido e la più **breve durata d'azione**. Le preparazioni di insulina solubile sono soluzioni dall'aspetto limpido e sono le uniche somministrabili anche per via endovenosa. L'azione dell'insulina può essere prolungata allestendola sottoforma di sospensione o legandola ad una proteina dalla quale viene rilasciata lentamente (insulina isofano, insulina zinco protamina) oppure modificando la grandezza delle particelle (insulina zinco sospensione amorfa o cristallina). Le insuline **ad azione intermedia** sono preparate in modo da garantire un assorbimento graduale per via sottocutanea. Le insuline **a lunga durata d'azione** hanno una insorgenza d'azione molto lenta e un massimo d'azione prolungato ("piatto"). L'azione prolungata di questi tipi di insulina rende difficile la determinazione della dose ottimale, essendo necessari parecchi giorni di trattamento prima di ottenere una concentrazione stabile di insulina circolante.

Le insuline ad intermedia e a lunga durata d'azione, così come quelle bifasiche, sono sospensioni dall'aspetto torbido che tendono a sedimentare: prima della somministrazione è necessario capovolgere delicatamente il flaconcino, ripetendo la rotazione almeno 10 volte sino a quando il liquido appaia uniformemente bianco ed opalescente. Alcune cartucce alloggiavano al loro interno una pallina di vetro che, scorrendo da una estremità all'altra della fiala, agevola la risospensione. Le insuline ad azione intermedia e a lunga durata d'azione contenute nei flaconcini da 40 UI/ml possono essere miscelate con l'insulina ad azione rapida, associando così le proprietà dei due singoli componenti. La miscelazione può essere fatta dal paziente stesso in modo estemporaneo, aspirando nella siringa per prima l'insulina ad azione rapida. In alternativa si possono impiegare preparazioni precostituite di insuline **bifasiche**; queste contengono una miscela di insulina solubile e di insulina isofano. In queste preparazioni bifasiche il contenuto di insulina solubile varia dal 10% al 50%.

Caratteristiche farmacodinamiche	Ditta	Insuline umane	Inizio azione(ore)	Picco (ore)	Durata (ore)
<b>A BREVE DURATA D'AZIONE</b>	Novo Nordisk	ACTRAPID HM f, c	0,5	2,5-5	8
	Guidotti	BIOINSULIN R f, c	0,5	1-3	5-7
	Lilly	HUMULIN R f, c	0,5	1-3	5-7
<b>A DURATA D'AZIONE INTERMEDIA</b>	Novo Nordisk	MONOTARD HM f	2,5	7-15	22
		PROTAPHANE HM f, c	1,5	4-12	24
	Guidotti	BIOINSULIN I f, c	1	2-8	18-20
		BIOINSULIN L f	1,5	4-10	24
	Lilly	HUMULIN I f, c	1	2-8	18-20
	HUMULIN L f	1,5	4-10	24	
<b>A LUNGA DURATA D'AZIONE</b>	Novo Nordisk	ULTRATARD HM f	4	8-24	28
	Guidotti	BIOINSULIN U f	2-6	8-24	24-28
	Lilly	HUMULIN U f	2-6	8-24	24-28
<b>AD AZIONE BIFASICA</b>	Novo Nordisk	ACTRAPHANE HM c 10/90, 20/80, 30/70, 40/60, 50/50 30/70 f	0,5	2-12	24
	Guidotti	BIOINSULIN f, c 10/90, 20/80, 30/70, 40/60 50/50 f	0,5	1-8	14-18
	Lilly	HUMULIN f, c 10/90, 20/80, 30/70, 40/60 50/50 f	0,5	1-8	14-18

f = flaconcino da 10 ml contenente 40 U.I./ml

c = cartuccia (tubofiala) da 1,5 ml, 100 U.I./ml. Le cartucce della Novo vengono chiamate *Penfill*

Le differenze farmacodinamiche vantate da molte delle formulazioni di insulina risultano in alcuni casi di scarso significato clinico. La stessa classificazione in insuline a intermedia e lunga durata d'azione appare talora arbitraria. Tra le varie miscele di insuline bifasiche esiste un considerevole livello di sovrapposibilità, tanto che si potrebbero soddisfare le necessità della maggior parte dei pazienti con un minor numero preparazioni. Uno studio condotto su volontari sani indica infatti come non vi siano differenze importanti tra combinazioni a concentrazioni poco differenti, ad esempio tra le miscele 10/90 e 20/80 e tra le 50/50 e 40/60.

Le insuline in confezione integra, conservate in frigorifero tra i 2°C e gli 8°C, hanno una durata compresa tra i 30 mesi (Novo) e i 2 anni (Lilly e Guidotti). *Bioinsulin L* ha validità di soli 18 mesi. Il congelamento va evitato in quanto risulta particolarmente dannoso per le sospensioni che non risultano più utilizzabili e vanno scartate. Le preparazioni in uso (flaconi e cartucce) possono essere mantenute, senza perdita di efficacia, a temperatura non superiore ai 30°C per 21 giorni (insuline Lilly e Guidotti) o ad una temperatura inferiore ai 25°C per 1 mese (insuline Novo).

**Bibliografia.** Collins BJ et al. Safety of reusing disposable plastic insulin syringes. *Lancet* 1983; *ii*:559; Lester E et al. Experience with routine reuse of plastic insulin syringes. *Br Med J* 1984; *289*:1498; Hodge RH et al. Multiple use of disposable insulin syringe-needle units. *JAMA* 1980; *244*:266; Bloom A. Syringes for diabetics. *Br Med J* 1985; *290*:727; Preparazioni di insuline: tempo di razionalizzarle. *DTB* 1996; *5*:11; Iniettori a penna per l'insulina. *DTB* 1992; *1*:3; Bardelay D. Ne pas confondre insulines à 40 UI/ml et 100 UI/ml. *Rev Presc* 1992; *12*:368. Schede Tecniche Novo Nordisk e Becton Dickinson.

A cura del Dr. Miselli M., Farmacie Comunali Riunite, Reggio Emilia.