



bg

Anàlegs de la insulina

La diabetis *mellitus* és una de les primeres causes de ceguesa i de nefropatia i un dels principals factors de risc de malaltia cardiovascular. En la diabetis de tipus 1 i de tipus 2 una regulació estricta de la glucèmia redueix les complicacions microvasculars i macrovasculars.¹⁻³ En la diabetis de tipus 1 cal tractament intensiu amb insulina. En la diabetis de tipus 2 la insulinoteràpia està indicada quan la resposta a la dieta i als hipoglucemics orals és insuficient i, de manera transitòria, durant la gestació i la lactància, així com en situacions d'estrès o de malaltia intercurrent.

Des de la introducció de la insulina ara fa més de 80 anys se n'han desenvolupat nombrosos tipus, de diferent durada d'acció. Inicialment les insulines eren obtingudes de bestiar boví o porcí. A partir dels anys vuitanta es van comercialitzar les primeres insulines amb estructura exactament igual que la humana (insulines "humanes"), les quals són obtingudes de cultius de bacteris per processos biotecnològics. Amb aquesta tecnologia, en els darrers 10 anys s'han desenvolupat els anomenats anàlegs de la insulina (humana), els quals tenen perfil farmacocinètic adaptat a diferents necessitats

(vegeu la figura 1).⁴ Aquest ampli ventall d'insulines, no obstant, juntament amb la retirada del mercat de diferents presentacions,⁵ ha afegit complexitat al tractament de la diabetis i pot generar confusions per intercanvi entre els diferents tipus d'insulines. Podeu trobar una llista d'insulines retirades a http://www.icf.uab.es/bg_annexes

Anàlegs de la insulina ràpida

La insulinoteràpia intensiva es basa en l'administració d'insulina de durada intermèdia o lenta més insulina ràpida abans dels àpats principals, per tal de produir nivells similars als produïts per la secreció fisiològica d'insulina en individus no diabètics. No obstant, la insulina ràpida humana per via subcutània té un inici d'acció lent i la concentració màxima es produeix 2 h després de la seva administració; això obliga a administrar-la 30-45 min abans dels àpats, per tal que el seu nivell màxim coincideixi amb el pic de glucèmia postprandial. A més, s'ha suggerit que la seva semivida d'eliminació és massa llarga (6-8 h) i per aquest motiu augmenta el risc d'hipoglucèmia postprandial.

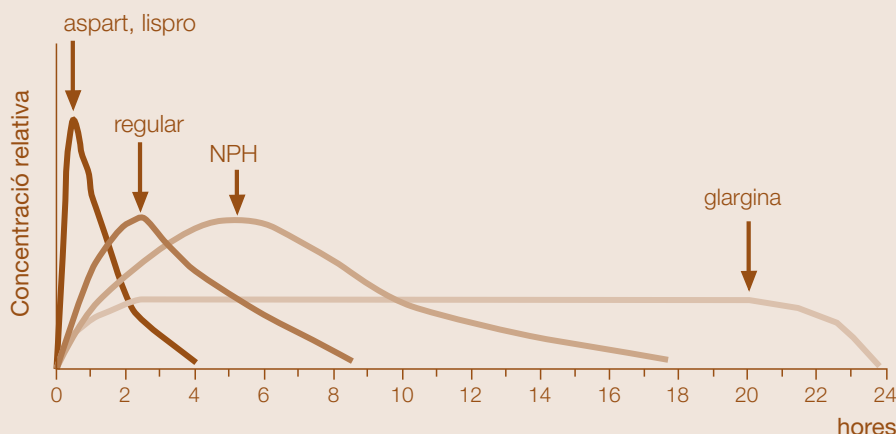


Figura 1. Perfils aproximats de concentracions plasmàtiques de la insulina i els seus anàlegs. Adaptat de Hirsch IB.⁴

Taula 1. Farmacocinètica de la insulina i els seus anàlegs.

Tipus d'insulina	Nom comercial (presentació)	Inici d'acció	Acció màxima	Durada de l'efecte
Ràpides				
regular	Actrapid® (vial, plomes) Humulina regular®(vial)	30-60 min	2-3 h	6-8 h
lispro	Humalog® (vial, plomes)	5-15 min	30-90 min	4-6 h
aspart	Novorapid® (plomes)	5-15 min	30-90 min	4-6 h
Lentes				
NPH (isofànica)	Humulina NPH® (vial, plomes) Insulatard® (vial, plomes)	2-4 h	4-10 h	12-18 h
glargina	Lantus® (vial, cartutxos, plomes)	1-2 h	4-5 h	20-24 h
detemir	Levemir® (plomes)	1-2 h	6-8 h	12-20 h
Bifàsiques^a				
lispro 25% + NPL 75%	Humalog Mix25® (plomes)			
lispro 50% + NPL 50%	Humalog Mix50® (plomes)			
aspart 30% + aspart protamina 70%	NovoMix 30® (plomes)			

^a Contenen un anàleg de la insulina ràpida i una insulina d'acció més lenta.

La insulina **lispro** (Humalog®), la insulina **aspart** (Novorapid®) i la insulina **glulisina** són insulines d'acció curta anàlogues de la insulina ràpida humana, de la qual es diferencien per modificacions en la seqüència d'aminoàcids que determinen que la seva absorció sigui més ràpida. Els anàlegs d'acció curta tenen un inici d'acció més ràpid, un pic de concentracions plasmàtiques més alt i precoç, i una durada d'acció més breu que la insulina ràpida humana (vegeu la taula 1). Aquestes característiques permeten administrar-les just abans dels àpats, a diferència de la insulina ràpida. Cal assegurar-se que el pacient entén que les noves insulines s'administren just abans dels àpats, i no mitja hora abans.⁶

En els assaigs clínics comparatius entre la insulina **lispro** i la insulina ràpida humana, en un total de 4.000 pacients amb diabetis de tipus 1 i de tipus 2, els pics de glucèmia postprandial van ser inferiors en els pacients tractats amb insulina lispro, però no es van observar diferències significatives en el valor d'hemoglobina glicosilada (HbA1c).⁷

La freqüència d'episodis d'hipoglucèmia ha estat lleugerament inferior amb la insulina lispro que amb la insulina ràpida. En un assaig clínic encreuat en 1.008 pacients amb diabetis de tipus 1, s'hi va observar una reducció d'un 12% dels episodis d'hipoglucèmia amb insulina lispro (de 7,2 a 6,4 episodis als 30 dies). En un altre assaig en pacients amb diabetis de tipus 1 ben compensats, el nombre d'episodis d'hipoglucèmia greu va ser inferior amb la insulina lispro, tot i que la freqüència global va ser similar en els dos grups. En una metaanàlisi de vuit assaigs clínics en un total de 2.576 pacients amb diabetis de tipus 1, la freqüència d'episodis d'hipoglucèmia greu va ser d'un 3,1% en els

pacients tractats amb insulina lispro en comparació d'un 4,4% amb insulina ràpida.⁸ No es van observar diferències en els episodis d'hipoglucèmia en els pacients amb diabetis de tipus 2, ni tampoc en altres efectes adversos.

La insulina **aspart** té característiques farmacocinètiques similars a les de la insulina lispro. En la diabetis de tipus 1, en dos assaigs clínics oberts de sis mesos de durada en un total de 1.952 pacients, la insulina aspart just abans dels àpats es va associar amb valors mitjans de glucèmia postprandial lleugerament inferiors als obtinguts amb insulina ràpida humana 30 min abans dels àpats.^{9,10} La concentració d'HbA1c també va ser lleugerament inferior en els tractats amb insulina aspart. En la diabetis de tipus 2, en dos assaigs en 231 i 182 pacients no es van observar diferències entre els dos tipus d'insulines.¹¹ En un petit assaig comparatiu no cec entre insulina aspart i insulina lispro en 146 pacients diabètics de tipus 1 no s'hi van observar diferències en les glucèmies postprandials ni en les concentracions d'HbA1c.¹²

Pel que fa als efectes adversos, en un dels assaigs en diabetis de tipus 1 la freqüència d'hipoglucèmia nocturna greu va ser inferior amb insulina aspart (1,3%) que amb la ràpida (3,4%) i també la freqüència d'episodis postprandials tardans (1,8% i 5%). No es van observar diferències en altres efectes adversos (reaccions al·lèrgiques o immunitàries).

Els resultats d'una revisió sistemàtica recent de 42 assaigs clínics comparatius entre els anàlegs d'acció curta de la insulina i la insulina regular, en un total de 7.933 pacients diabètics, van confirmar que els anàlegs només aporten una millora discreta

en la regulació de la glucèmia en els pacients adults amb diabetis de tipus 1 (una diferència en l'HbA1c de -0,12%), però no són millors en els de tipus 2. No es van observar diferències significatives en la freqüència global d'hipoglucèmia.¹³

La insulina **glulisina** té característiques farmacocinètiques similars a les de la insulina lispro. En un assaig clínic obert en 672 adults amb diabetis de tipus 1 tractats amb una dosi diària d'insulina glargina, l'addició d'insulina glulisina va tenir un efecte similar al de la insulina lispro en la regulació de la glucèmia segons l'HbA1c.¹⁴ Tres estudis en pacients diabètics de tipus 1 o 2 han mostrat que la insulina glulisina té un efecte sobre les xifres d'HbA1c similar a la insulina humana regular. El seu perfil d'efectes adversos també és similar al de la lispro, bé que amb menys experiència d'ús. En el conjunt dels assaigs, que van durar de tres mesos a un any, no es van trobar diferències significatives en la proporció de pacients que van presentar hipoglucèmia greu entre els grups tractats amb insulina glulisina o amb un altre anàleg d'acció ràpida, o bé amb insulina regular (prop d'un 10,6% en la de tipus 1 i d'un 3,1% en la de tipus 2).

Anàlegs d'acció prolongada

La insulina **glargina** (Lantus®) i la insulina **detemir** (Levemir®) són dos anàlegs de la insulina humana de llarga durada (vegeu la taula 1). Les modificacions en la seqüència d'aminoàcids donen lloc a una durada d'acció més prolongada i un efecte hipoglucemiant més constant que el de la insulina NPH. La glargina té una durada d'acció de 20-24 h i es pot administrar en dosi única diària en comptes de les dues que calen amb l'NPH. La menor durada de la detemir (12-20 h) fa que puguin caldre dues injeccions al dia.

En els assaigs clínics en pacients amb diabetis de **tipus 1** (en uns 1.800 adults i 349 nens) no s'hi han observat diferències significatives en la concentració d'HbA1c entre els pacients tractats amb insulina **glargina** (una vegada al dia) i els

tractats amb insulina NPH (una o dues vegades al dia).¹⁵ No obstant, els tractats amb insulina glargina van presentar una menor glucèmia en dejú i una menor incidència d'episodis d'hipoglucèmia nocturna i d'hipoglucèmia greu, tot i que sense significació estadística. En els assaigs clínics en més de 3.000 pacients amb diabetis de **tipus 2**, la majoria tractats també amb un antidiabètic oral, l'HbA1c mitjana tampoc no va ser diferent entre els tractats amb insulina glargina i els tractats amb insulina NPH. No obstant, en la majoria dels estudis els episodis d'hipoglucèmia simptomàtica van ser significativament menys freqüents amb insulina glargina. La insulina glargina es pot administrar al matí o a la nit.

El perfil d'efectes adversos a curt termini de la insulina glargina és similar al de l'NPH, però el dolor en el punt d'injecció és més freqüent. No es coneix la seva seguretat a llarg termini.¹⁶ D'altra banda, a diferència de les altres insulines d'acció prolongada, la solució d'insulina glargina és transparent com la d'insulina regular i les d'anàlegs d'acció ràpida, i cal advertir-ne el pacient a fi d'evitar la possible confusió entre elles. A més, contràriament a les altres insulines d'acció prolongada, que es poden barrejar en la mateixa xeringa amb una insulina ràpida o un anàleg d'acció ràpida, la insulina glargina no es pot barrejar perquè podria precipitar i se'n modificaria la cinètica.

La insulina **detemir** és un altre anàleg de la insulina humana d'acció prolongada. En comparació de la insulina glargina, té una menor durada d'acció. En pacients amb diabetis de tipus 1 en calen dues injeccions diàries. En assaigs clínics, en més de 3.000 pacients amb diabetis de tipus 1 i de tipus 2, la insulina detemir ha mostrat un efecte sobre l'HbA1c similar al de la insulina NPH o la glargina.¹⁷ En alguns estudis els episodis d'hipoglucèmia nocturna han estat menys freqüents amb insulina detemir que amb insulina NPH. No obstant, la incidència d'episodis d'hipoglucèmia greu va ser-hi similar.¹⁸

El perfil d'efectes adversos a curt termini de la insulina detemir és similar al de l'NPH, excepte que

Els anàlegs es designen per les modificacions en la seqüència d'aminoàcids en la molècula d'insulina.

- En la insulina **lispro** s'ha modificat l'ordre dels aminoàcids prolina-lisina en les posicions 28 i 29 de la cadena B (lys-pro).
- En l'**aspart** s'ha substituït la prolina per àcid aspàrtic en la posició 28 de la cadena B.
- En la **glulisina** s'ha substituït l'asparagina per lisina en la posició 3 de la cadena B, i la lisina per glutamat en la posició 29.
- En la **glargina** s'ha substituït l'asparagina per glicina en la posició 21 de la cadena A de la insulina, i s'han afegit dues molècules d'arginina en la posició 30 de la cadena B.
- En la **detemir** s'ha eliminat l'aminoàcid terminal de la posició 30 de la cadena B i s'ha afegit un àcid gras en la posició 29.

la detemir produiria menys augment de pes. En canvi, les reaccions en el punt de la injecció han estat més freqüents amb detemir. No se'n coneixen els efectes adversos a llarg termini. Com amb la insulina glargina, l'aspecte clar de la solució d'insulina detemir pot facilitar que se la confongui amb les insulines d'acció ràpida (insulina humana regular o un anàleg d'acció ràpida).

Conclusions

En els darrers anys s'han comercialitzat diferents anàlegs de la insulina, a la vegada que s'han anat retirant les insulines bovines, porcines i humanes. Això pot ser motiu de confusió, és un problema per als pacients que estaven ben establitzats amb les antigues insulines, pot causar efectes indesitjats i encareix el tractament.

Els anàlegs d'acció **ràpida** tenen avantatges discrets en la majoria dels pacients diabètics. La insulina **lispro** i l'**aspart** han mostrat una eficàcia similar a la insulina ràpida humana i es poden administrar just abans dels àpats. S'associen amb una menor incidència d'hipoglucèmia greu. El seu cost és superior. Poden ser útils en els pacients amb diabetis de tipus 1 amb hipoglucèmies freqüents, o bé quan es considera important flexibilitzar-ne l'administració en relació amb els àpats.

Els anàlegs d'acció **prolongada**, insulina **glargina** i **detemir**, tenen una eficàcia similar a la insulina NPH però, a diferència de la insulina NPH, es poden administrar en una dosi única, sobretot la insulina glargina. S'associen a una menor incidència d'hipoglucèmia nocturna. No obstant són de dos a tres vegades més cars. Es poden considerar alternatives a l'NPH en els pacients amb diabetis de tipus 1 o 2 que presenten episodis freqüents d'hipoglucèmia.

Bibliografia

- 1 Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993;329:977-86.
- 2 The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. N Engl J Med 2005;353:2.643-53. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/Shortcut.asp?refid=75732>
- 3 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-53.
- 4 Hirsch IB. N Engl J Med 2005;352:174-83. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=58346>
- 5 Anònim. Butll Inf Farmacoter Gir 2004;43:1-8. <http://www10.gencat.net/catsalut/archivos/girona/43bifrgir.pdf>
- 6 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ref: 2005/03. 3 de febrer de 2005. <http://www.aged.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/pdf/N11005-03.pdf>
- 7 Holleman F, Hoekstra J. N Engl J Med 1997;337:176-83. <http://content.nejm.org/cgi/context/extract/337/3/176>
- 8 Brunelle RL, Llewelyn J, Anderson JH, Gale E, Koivisto V. Diabetes Care 1998;21:1.726-31.
- 9 Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Diabetes Care 2000;23:583-88. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/23/5/583.pdf>
- 10 Home PD, Lindholm A, Riis A, European insulin Aspart Study Group. Diabet Med 2000;17:762-70.
- 11 The European Agency for Evaluation of Medicinal Products. Insulin aspart, Novorapid. CPMP/2727/99. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/novorapid/novorapid.htm>
- 12 Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, Raskin P, et al. Diabetes Care 2002;25:439-44. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/25/3/439.pdf>
- 13 Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, et al. Arch Intern Med 2005;165:1.337-44.
- 14 European Medicines Agency. CHMP. European Public Assessment Report (EPAR). Scientific discussion. Apidra. 23 de juny de 2005. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/apidra/apidra.htm>
- 15 Anònim. Rev Prescrire 2005;25:325-32.
- 16 Bolli GB, Owens DR. Lancet 2000;356:443-45.
- 17 Anònim. Drug Ther Bull 2004;42:77-80.
- 18 Anònim. Rev Precrre 2006;26:245-50.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial JM Arnau, D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, C Pedrós, D Rodríguez, A Vallano, X Vidal.

Col·laborador especialista Jordi Mesa.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butlletí Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Subscripcions. Espanya, 17,50 ; estranger 18,75 . Les peticions de subscripció d'estudiants que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).

El Butlletí Groc és membre de:



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.

