

Prospettive future nel controllo della PPG nei pazienti che necessitano di terapia insulinica

Future prospects in controlling PPG in patients requiring insulin therapy



C. Irace^{1, 2}

irace@unicz.it

RIASSUNTO

L'iperglicemia postprandiale richiede particolare attenzione per raggiungere gli obiettivi glicemici nella gestione del diabete. Studi osservazionali hanno dimostrato che l'iperglicemia postprandiale si associa alle complicanze croniche del diabete. Il controllo della glicemia postprandiale (PPG) deve essere effettuato alla 1-2h dall'assunzione di un pasto e gli obiettivi suggeriti sono compresi tra 140-180 mg/dL. Il monitoraggio in continuo della glicemia ha consentito di valutare in maniera più dettagliata la cinetica della PPG, infatti il picco glicemico dopo colazione si manifesta dopo circa 70 min e quello dopo pranzo e cena dopo circa 85 min. Il maggior contributo alla PPG è dato dalla quantità di carboidrati assunti. Tuttavia, anche l'inefficace inibizione della gluconeogenesi e della lipolisi influenzano l'incremento glicemico postprandiale. L'iperglicemia postprandiale è considerata un fattore di rischio per la disfunzione endoteliale, per un aumentato stress ossidativo, per alterazioni lipidiche ed alterazioni della coagulazione. Gli analoghi dell'insulina rapida hanno decisamente migliorato la gestione dell'iperglicemia postprandiale poiché sono assorbiti più rapidamente dal sito di iniezione e il picco di azione è più precoce rispetto all'insulina umana ma ancora ritardato rispetto alla insulina endogena. L'insulina ultrarapida Fasteraspart è una nuova formulazione di insulinaspart in grado di mimare meglio il rilascio dell'insulina endogena. La fasteraspart è circa due volte più rapida dell'insulina aspart, ha una concentrazione iniziale circolante quasi doppia ed un potere

ipoglicemizzante maggiore già nei primi 30 min. Gli studi ONSET sono stati disegnati con lo scopo di dimostrare l'efficacia e la sicurezza della nuova insulina in associazione con detemir, glargine ed in pompa verso l'insulina aspart. Gli studi ONSET 1-4 sono ad oggi completati e pubblicati ed hanno dimostrato che la fasteraspart è sicura in termini di ipoglicemia ed efficace. Inoltre è risultata più efficace nel controllare la iperglicemia ad 1h dal pasto rispetto all'insulina aspart. La nuova insulina fasteraspart sembra essere promettente per la gestione della PPG sia nel diabete di tipo 1 e tipo 2 e in caso di terapia con microinfusore.

Parole chiave Terapia insulinica, Diabete tipo 1, Diabete tipo 2, FASTERASPART, Glicemia post prandiale.

SUMMARY

Postprandial hyperglycemia is a critical point in the management of diabetes in order to get metabolic goal. Several observational studies have demonstrated that postprandial hyperglycemia associates with chronic complications. Currently, it is suggested to measure post prandial glucose 1-2h after meal and the glycemic value should be between 140-180 mg/dL. Continuous glucose monitoring has provided in the last years additional information about the kinetic of postprandial glycemia (PPG). Time to peak PPG seems to be approximately 70 min after breakfast and 85 min after lunch, and dinner. The major contribution to PPG is the intake of carbohydrates. However, the ineffective inhibition of endogenous glucose production and lipolysis contribute to hyperglycemia as well. High level of PPG is considered a risk factor for endothelial dysfunction, increased oxidative

¹ Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi Magna Græcia di Catanzaro.

² Azienda Ospedaliero-Universitaria Mater Domini.

stress, lipid abnormalities and defective coagulation. Rapid-acting insulin analogues have improved the management of PPG through accelerated absorption and earlier onset compared with regular human insulin. However, the absorption and the onset are still low compared with endogenous insulin. The faster acting insulin aspart (faster aspart) is a new formulation mimicking the endogenous prandial insulin release. The new insulin aspart has a faster onset of appearance and a greater glucose lowering effect within 30 min after injection compared with insulin aspart. The ONSET studies have been designed to demonstrate the efficacy and safety of faster aspart, in association with detemir, glargine, and in pump therapy compared with aspart. ONSET 1-4 studies have been published, and have demonstrated that faster aspart is non-inferior to aspart and safe in terms of hypoglycemia. Furthermore, it is more effective in reducing 1h PPG compared with aspart. The new insulin seems to be a promising treatment in the management of post-prandial hyperglycemia in type 1 and type 2 diabetes and in subjects using pump therapy.

Key words Postprandial glycemia, Faster aspart, Insulin therapy, Type 1 diabetes, Type 2 diabetes.

INTRODUZIONE

Controllare la glicemia post-prandiale (PPG) è fondamentale nella gestione del diabete affinché siano raggiunti i target di glicemia e di emoglobina glicata (HbA1c). I trattamenti che agiscono sulla PPG riducono la glicata in una percentuale che va dal 25 al 65%^(1,2). Studi osservazionali hanno dimostrato come l'iperglicemia post-prandiale contribuisca allo sviluppo delle complicanze croniche del diabete sia micro- che macro-vascolari, mentre è ancora aperto ad oggi il dibattito se sia importante intervenire sulla PPG per prevenire le complicanze. Gli unici studi prospettici che hanno dimostrato l'efficacia dell'intervento sulla iperglicemia post-prandiale, soprattutto ad 1h dal pasto, riguardano le donne in gravidanza e gli eventi materno-fetali⁽³⁻⁸⁾.

Farmaci che controllano la PPG dai meno potenti come l'inibitore della alfa-glucosidasi ai più potenti come gli analoghi dell'insulina ad azione rapida favoriscono, in sinergia con altre molecole, il buon controllo della glicemia e della HbA1c. Ad oggi non vi è un accordo univoco su 'quando' misurare la glicemia postprandiale. Le società scientifiche nazionali ed internazionali suggeriscono di controllare la glicemia tra 1h e 2h dal pasto; il valore target raccomandato è

compreso tra 140-180 mg/dL. La SID suggerisce, così come l'IDF un valore target di 160 mg/dL⁽⁹⁾.

Informazioni più complete sulla cinetica dell'iperglicemia postprandiale sono state ottenute da studi con il Continuous Glucose Monitoring (CGM). Il CGM, come noto, è un sistema in grado di misurare la glicemia interstiziale ogni 5 minuti, per 6-7 giorni di seguito. Uno studio effettuato su 75 soggetti con diabete sia di tipo 1 sia di tipo 2 in trattamento insulinico basal/bolus ha dimostrato come il picco di iperglicemia dopo colazione venga raggiunto dopo 72±23 min in entrambi i tipi di diabete. Il picco di iperglicemia dopo pranzo e dopo cena sembra manifestarsi dopo circa 85±34 min, lontano quindi da quei 120 min che corrispondono al tempo di controllo consigliato generalmente nella pratica clinica⁽¹⁰⁾.

La gestione della PPG con l'analogo rapido dell'insulina è decisamente soddisfacente, seppur in alcuni casi è stata descritta la mancanza di una perfetta concordanza tra la somministrazione dell'analogo e l'inizio dell'effetto ipoglicemizzante^(11,12). Infatti, i pazienti talvolta anticipano di 15-20 min la somministrazione dell'analogo rapido prima del pasto per favorire un miglior controllo della PPG. L'azione 'rapida' dell'analogo dell'insulina è fondamentale non solo per il controllo della PPG ma anche per l'inibizione della produzione epatica di glucosio e inibizione della lipolisi.

Alla luce di quanto detto, è necessario che argomenti quali il valore predittivo della PPG sulle complicanze, la cinetica della PPG ed i fattori che contribuiscono a determinarne l'innalzamento siano ridiscussi alla luce degli attuali sistemi di monitoraggio e delle future terapie insuliniche. È importante inoltre ricordare che il picco iperglicemico post-prandiale espone il paziente a aumentato stress ossidativo, disturbi del metabolismo lipidico e disturbi della coagulazione⁽¹⁾. La PPG è e rimane un focus nella gestione della malattia e le nuove opportunità terapeutiche che saranno disponibili a breve, quale l'insulina 'ultrafast' o FasterAspart, offriranno l'opportunità di studiare in maniera più approfondita il beneficio del controllo della PPG.

PROGRAMMA DI SVILUPPO ONSET

E FASTER ASPART

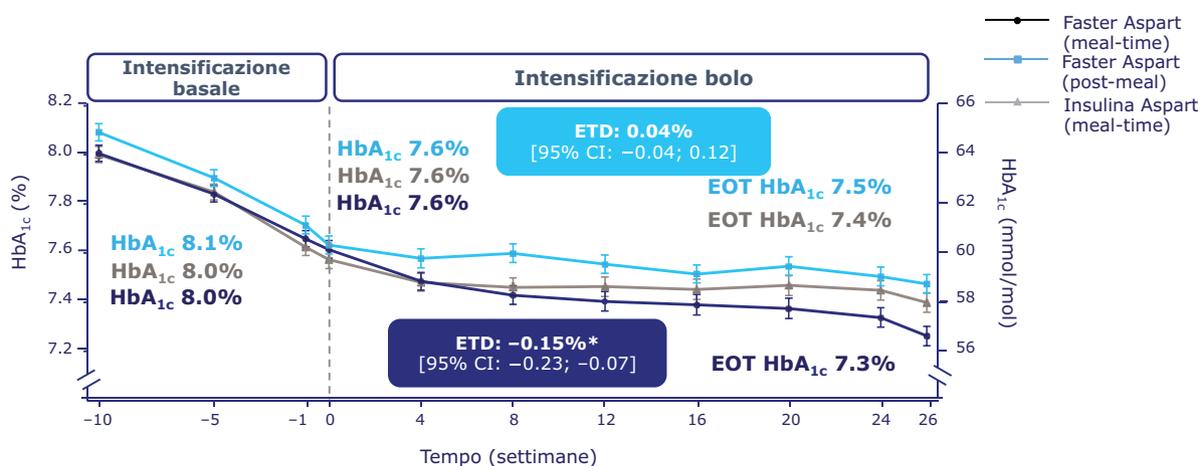
Gli studi ONSET sono stati disegnati per valutare l'efficacia e la sicurezza della insulina FasterAspart in diversi contesti clinici ed in soggetti con diabete di tipo 1 e tipo 2. L'interesse per la molecola generata dai risultati preliminari di farmacocinetica e

farmacodinamica, cioè più rapido assorbimento dopo l'iniezione, più rapida comparsa in circolo e maggiore potere ipoglicemizzante nei primi 30 min, ha spinto a pianificare numerosi studi clinici che potessero fornire risultati riguardo l'utilizzo della Faster Aspart in associazione con Detemir e Degludec, nel tipo 1 (adulti, bambini ed adolescenti), nel tipo 2 e nei soggetti con microinfusore⁽¹³⁾. Al momento 9 studi ONSET sono stati disegnati, di questi 4 sono stati completati mentre gli altri sono in corso. Il nuovo analogo ad azione rapida si presenta come analogo *ultra*-rapido per le sue caratteristiche intrinseche e cioè quasi immediata comparsa in circolo dopo la somministrazione sottocute (~5 minuti piuttosto che ~10 minuti) e maggiore disponibilità (2 volte in più) nei primi 30 minuti rispetto all'insulina Aspart⁽¹⁴⁾. Queste proprietà cinetiche determinano un effetto ipoglicemizzante più rapido nei primi 30 minuti, significativamente maggiore rispetto all'Aspart (74% in più).

ONSET 1 ⁽¹⁵⁾

Lo studio è stato disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza della insulina FasterAspart rispetto alla insulina Aspart in soggetti con diabete di tipo 1. I soggetti reclutati nello studio ONSET 1 sono stati suddivisi in 3 braccia di trattamento, insulina FasterAspart ed insulina Aspart somministrata prima del pasto (meal time) (braccia in doppio cieco) ed insulina FasterAspart somministrata subito dopo il pasto (post

meal) (braccio in aperto). In totale sono stati reclutati 1.143 soggetti in trattamento multi-iniettivo con età media di 44±14 anni, durata della malattia di 20±12 anni e HbA1c di 7,6±0,7 %. Dopo un periodo di run-in, durante il quale l'insulina Detemir è stata titolata settimanalmente con un approccio treat-to-target, tutti i soggetti sono stati randomizzati nelle 3 braccia di trattamento e per un periodo di 26 settimane l'insulina prandiale è stata titolata settimanalmente sulla base dei profili glicemici domiciliari. I soggetti nel braccio di trattamento in aperto con insulina FasterAspart, dovevano somministrare la stessa 20 min dall'inizio del pasto. Al termine delle 26 settimane di trattamento la Faster Aspart, somministrata sia prima che dopo il pasto, è risultata non inferiore rispetto alla insulina Aspart nel ridurre la HbA1c. In realtà, seppur non obiettivo dello studio quello di dimostrare la superiorità, la Faster Aspart meal time ha determinato una riduzione della HbA1c significativamente maggiore rispetto alla insulina Aspart (HbA1c insulina Aspart, -0,17%; Faster Aspart meal time, -0,32%; ETD -0.15%) (Figura 1). Per quanto riguarda il raggiungimento del target glicemico (HbA1c <7%), il miglior risultato è stato ottenuto nel gruppo della Faster Aspart meal time (33%) e a seguire nel gruppo della Faster Aspart post meal(28,2%); solo il 23,3 % dei soggetti nel gruppo dell'insulina Aspart ha raggiunto un valore di HbA1c <7% (p=0,04 a favore di Faster Aspart). Il gruppo in Faster Aspart meal time aveva la minore escursione glicemica dopo la prima e seconda ora al meal test rispetto alla Aspart: differenza media 1h -25,44 mg/dL a favore della Fa-



CI, intervallo di confidenza; ETD, estimated treatment difference tr Faster Aspart-Insulina Aspart)
Media ± errore standard; EOT, end of treatment; *differenza statisticamente significativa p=0,0003 verso Insulina Aspart.

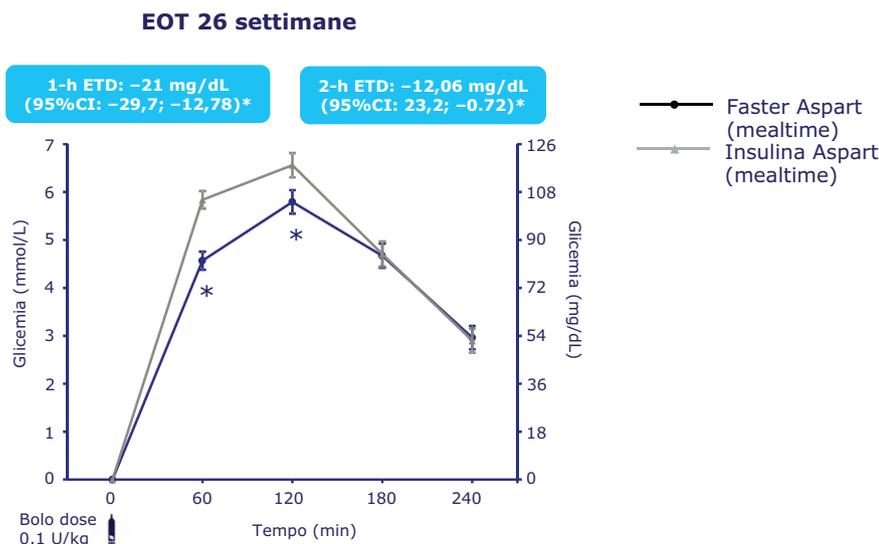
Figura 1 ONSET 1, variazione della HbA1c durante le 26 settimane di studio nelle tre braccia di trattamento 15.

ster; 2h -16,73 mg/dL sempre a favore della Faster (p<0,001) (Figura 2). I profili della glicemia rilevata domiciliariamente non presentavano differenze statisticamente significative tra i 3 gruppi di trattamento così come la media delle unità di insulina iniettate al termine dello studio. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza l'incidenza degli eventi ipoglicemici severi e non severi era sovrapponibile nei tre gruppi. Lo studio ha dimostrato un buon profilo di sicurezza ed efficacia della FasterAspart nei soggetti con diabete di tipo 1 ed un miglior controllo della glicemia post-prandiale dopo 1h e 2h al meal test dopo 26 settimane di trattamento. Stessi risultati di efficacia e sicurezza sono stati ottenuti nel periodo di estensione dello studio per il braccio Faster Aspart meal time vs Aspart. Infatti, dopo 52 settimane di trattamento, nel gruppo Faster Aspart meal time viene mantenuta la maggiore riduzione della HbA1c e della PPG. Come risultato aggiuntivo non raggiunto nelle prime 26 settimane, si è ottenuto un miglioramento statisticamente significativo del profilo glicemico domiciliare rispetto ad Aspart⁽¹⁶⁾.

Faster Aspart, somministrata ai pasti rispetto l'insulina Aspart in un regime basal-bolus, in soggetti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con insulina basale glargine ed ipoglicemizzanti orali. Sono stati reclutati 689 soggetti con età media di 59±9 anni, durata della malattia di 12±6 anni e HbA1c di 7,9±0,7 % (intervallo 7-9,5 %). Dopo sospensione degli ipoglicemizzanti orali (eccetto la metformina) e dopo un periodo di run-in di 8 settimane per ottimizzare la dose di insulina basale i soggetti sono stati randomizzati in due braccia di trattamento (Faster Aspart o Aspart) per un periodo di trattamento di 26 settimane. La dose del bolo iniziale era di 4 UI prima del pasto, successivamente modificata secondo un algoritmo di titolazione ed in base alle glicemie domiciliari. Obiettivi secondari dello studio erano valutare la variazione della glicemia a 2h dal meal test, il numero di episodi ipoglicemici e la modifica del peso corporeo. Lo studio ha valutato anche la sicurezza del trattamento in base al numero di eventi avversi registrati. Al termine dello studio la HbA1c si era ridotta in entrambi i gruppi a 6,6%. La percentuale dei soggetti che raggiungeva una HbA1c <7% era di circa il 75% in entrambi i gruppi in assenza di ipoglicemie severe. Per quanto riguarda l'iperglicemia postprandiale, l'incremento alla 2h dopo aver assunto il pasto standard non era significativamente differente tra i due gruppi [differenza media stimata rispetto al baseline

ONSET 2 ⁽¹⁷⁾

È uno studio clinico randomizzato in doppio cieco disegnato con lo scopo di verificare la non-inferiorità in termini di riduzione della HbA1c dell'insulina



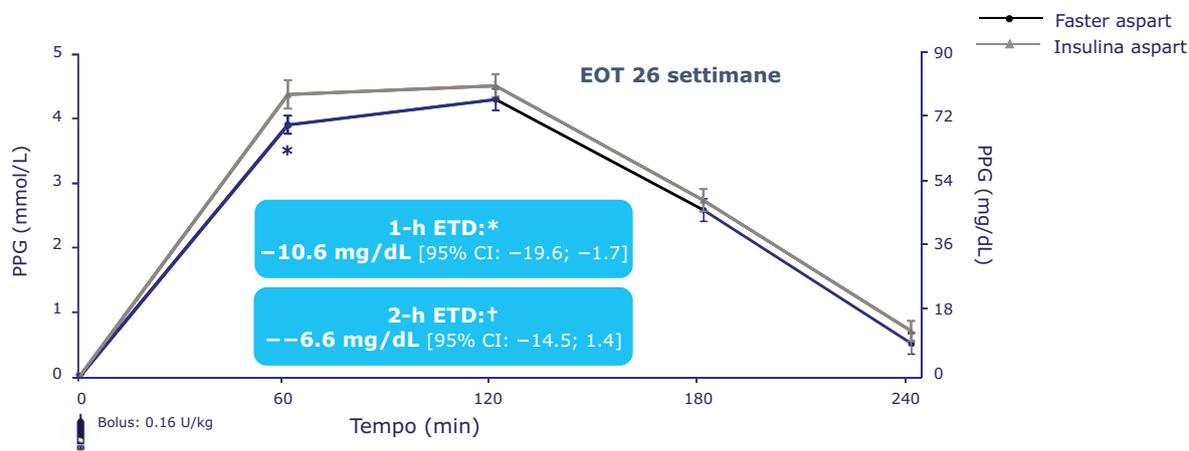
*p<0.05. Media: ± errore standard
CI, intervallo di confidenza; EOT, end of study; ETD, estimated treatment difference;

Figura 2 ONSET 1, aumento della glicemie dopo meal test nel gruppo Faster Aspart e Insulina Aspart al termine dello studio; nel box differenza media stimata verso il meal test al baseline.

(ETD): -58 mg/dL per la FasterAspart e -51 mg/dL per la Aspart], mentre la glicemia d 1h dal pasto era significativamente ridotta nel gruppo della Faster Aspart [differenza media stimata rispetto al baseline (ETD): -38 mg/dL per la Faster Aspart e -28 mg/dL per la Aspart, $p < 0,02$] (Figura 3). L'incremento della glicemia postprandiale, determinato con l'automonitoraggio domiciliare e calcolato al termine dello studio rispetto al profilo basale, era minore dopo 2h dal pranzo con l'insulina Faster Aspart rispetto alla Aspart (-21 mg/dL per la Faster Aspart e -15 mg/dL per la Aspart, differenza media stimata -6,36 mg/dL; $p = 0,02$). Per quanto riguarda gli eventi ipoglicemici, il numero di eventi totali per persona per anno, così come gli eventi diurni e notturni erano sovrapponibili nei due gruppi. La percentuale di altri eventi avversi, tra cui i più frequenti infezioni nasofaringee ed urinarie, è risultata sovrapponibile nei due gruppi. In entrambi i gruppi si è avuto un incremento ponderale di $\approx 2,7$ kg compatibile con il trattamento intensivo. Lo studio ha dimostrato che l'intensificazione del trattamento con Faster Aspart o Aspart in aggiunta a Glargine e Metformina riduceva la HbA1c in 26 settimane ad un valore ottimale di $\approx 6,6\%$. L'insulina Faster Aspart ha dimostrato maggiore efficacia nel ridurre la glicemia dopo 1h dall'assunzione del pasto standard e nel ridurre la glicemia domiciliare 2 ore dopo pranzo. Un'elevata percentuale di pazienti raggiungeva un valore $< 7\%$ in entrambi i gruppi senza una significativa differenza del numero degli eventi ipoglicemici severi.

ONSET 3 ⁽¹⁸⁾

È lo studio clinico disegnato per verificare l'intensificazione della terapia insulinica nel soggetto con diabete di tipo 2 non controllato ed in trattamento con insulina basale ed ipoglicemizzanti orali. I soggetti reclutati avevano in media 57 anni, 7,9 % di HbA1c di ed una durata di malattia di 11 anni. Al termine del periodo di run-in sono stati randomizzati a ricevere Faster Aspart in associazione con l'insulina basale e metformina o ad intensificazione della sola insulina basale in associazione alla metformina. La titolazione dell'insulina basale era effettuata sulla glicemia del mattino con l'obiettivo di raggiungere un target tra 71-108 mg/dL. L'insulina Faster Aspart di ciascun pasto era titolata sulla base della glicemia rilevata prima del pasto successivo escluso quella della cena, titolata sulla glicemia prima di andare a letto. Obiettivo pre-prandiale sempre 71-108 mg/dL. Dopo 18 settimane di trattamento, la HbA1c si riduceva significativamente nel gruppo Faster Aspart + insulina basale rispetto al gruppo in sola basale [differenza media stimata rispetto al baseline (ETD): -1,2% nel gruppo Faster e -0,2% nel gruppo basale, $p < 0,0001$]. Inoltre un gran numero di partecipanti raggiungeva un valore di HbA1c $< 7\%$ senza episodi di ipoglicemia severa (Faster 58,6%; Basale 17,5%). La glicemia media post-prandiale determinata 2h dopo il pasto si riduceva da 180 mg/dL a 130 mg/dL nel gruppo della Faster Aspart + basale e da 186 mg/dL a 173 mg/dL nel gruppo della Basale + metformina. Il numero di



Valori medi \pm errore standard; ANOVA $*p = 0.0198$; CI, Intervallo di confidenza; EOT, end of treatment; ETD (estimated treatment difference) tra tra Faster Aspart e Insulina Aspart, differenza tra PPG (Post Prandial Glucose) dopo 1 ora e 2 ore rispetto al meal test in basale;

Figura 3 ONSET 2, aumento della glicemie dopo meal test nel gruppo Faster Aspart e Insulina Aspart al termine dello studio; nel box differenza media stimata verso la curva effettuata in baseline.

eventi ipoglicemici severi e non severi è risultato più alto nel gruppo della Faster Aspart rispetto al gruppo in sola basale (58% vs 30 %) ma come detto non significativamente maggiore nel gruppo che raggiungeva il target di HbA1c. Il trial ha mostrato l'efficacia della Faster Aspart nel ridurre la glicata in soggetti con diabete di tipo 2 non controllato. Al termine dello studio il numero dei soggetti a target (HbA1c < 7% e ≤ 6,5%) era significativamente maggiore nel gruppo della Faster rispetto al gruppo in sola basale e senza un incremento significativo degli eventi ipoglicemici (Figura 4). Nel gruppo della Faster Aspart si raggiungeva inoltre un miglior controllo della glicemia post-prandiale.

ONSET 4 ⁽¹⁹⁾

Studio disegnato per verificare la compatibilità della insulina Faster Aspart in pompa. Il microinfusore è utilizzato in circa il 30-40% dei soggetti con diabete di tipo 1. Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli della durata di 6 settimane per valutare la compatibilità, efficacia e sicurezza della FasterAspart in soggetti adulti con diabete di tipo 1. Nessuna occlusione del set, valutata mediante microscopia, fu osservata durante lo studio. Cinque soggetti nel gruppo della Faster Aspart e due nel gruppo della Aspart riportavano possibili episodi di occlusione definiti come inspiegabili incrementi della glicemia. Nessun episodio di ipoglicemia severa fu riportato da entrambi i gruppi.

CONCLUSIONI

Le proprietà di farmacocinetica e farmacodinamica della Faster Aspart quali la maggiore rapidità di azione e probabilmente anche la più rapida scomparsa dal circolo potrebbero e dovrebbero indurre in un prossimo futuro ad approcciare con maggiore tranquillità lo schema basal/bolus almeno nel tipo 2 ed offrire un profilo più fisiologico di azione sia nel tipo 1 che nel tipo 2. La più energica copertura della glicemia post-prandiale potrebbe favorire un trattamento mirato al raggiungimento dei target glicemici in sicurezza per quanto riguarda gli effetti collaterali. È importante come dimostrato dagli studi clinici che l'insulina venga titolata adeguatamente senza preoccupazione. La titolazione può essere suggerita dal medico ed il paziente istruito per proseguirla domiciliariamente. Gli studi ONSET 1 ed ONSET 2 hanno dimostrato chiaramente l'efficacia e la sicurezza della Faster Aspart nel tipo 1 e 2 e la possibilità di gestire con più vigore il carico glicemico post-prandiale. Come dato aggiuntivo, seppur non sostenuto dal disegno dello studio, è da segnalare la maggiore riduzione della glicata con Faster Aspart rispetto alla tradizionale Aspart nel diabete di tipo 1 (ONSET 1). Nei soggetti con diabete di tipo 1 e tipo 2 la Faster Aspart (ONSET 1 e 2) garantisce una maggiore copertura della glicemia postprandiale. In occasione degli ultimi congressi internazionali di diabetologia (ADA e EASD 2017) sono stati presentati i dati dello studio in cui è stata valutata l'azione dell'insulina Faster Aspart sulla produzione epatica di glucosio

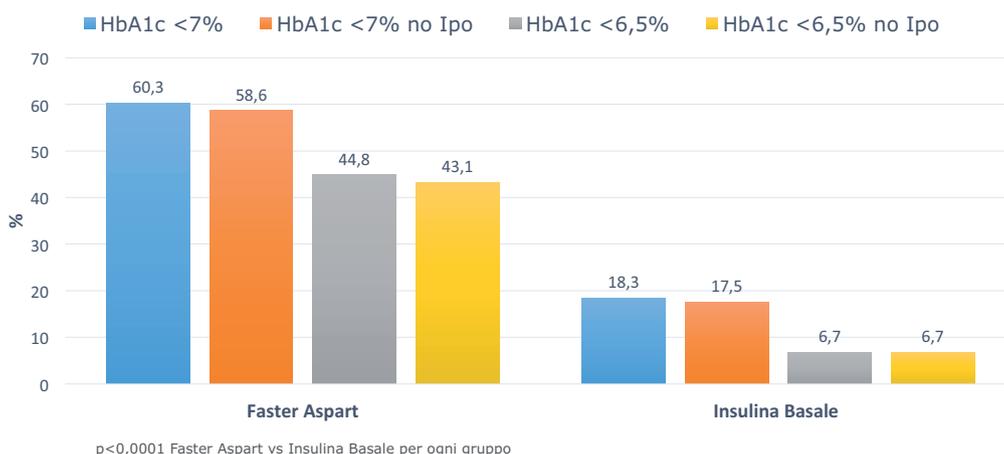


Figura 4 ONSET 3, percentuale di soggetti a target di HbA1c con e senza ipoglicemia nel gruppo Faster Aspart verso Insulina Aspart.

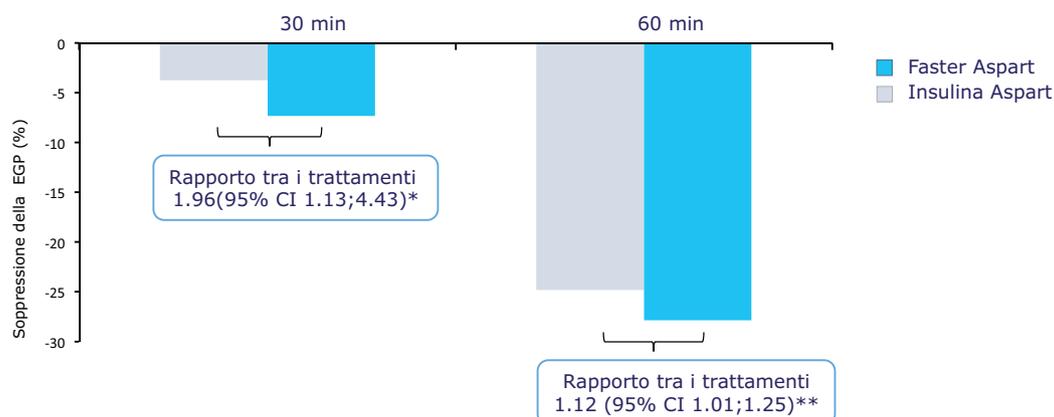
(EGP) nel post-prandiale. Lo studio ha dimostrato come l'insulina Faster Aspart determini una maggiore e significativa soppressione sia dell'EGP (2 volte in più nei primi 30 minuti) sia dei livelli di acidi grassi liberi (36% in più nella prima ora) rispetto all'insulina Aspart⁽²⁰⁾ (Figura 5). Questi recenti dati sulla soppressione dell'EGP permettono di comprendere in modo completo i risultati degli studi di fase 3 riconfermando quanto già discusso su quest'apromettente evoluzione della terapia insulinica ai pasti.

La Faster Aspart può essere utilizzata in sicurezza anche quando l'obiettivo è intensificare la terapia e raggiungere un buon valore di HbA1c (ONSET 3). Purtroppo l'inizio e l'intensificazione della terapia con il bolo (Basal oral therapy plus, BOTplus) nel mondo reale è una pratica poco utilizzata sia per una sorta di inerzia da parte del medico sia per la riluttanza da parte del paziente ad effettuare più iniezioni al giorno di insulina. Anche gli effetti collaterali come l'incremento ponderale o l'incremento delle ipoglicemie possono scoraggiare il paziente. Tuttavia il paziente è scoraggiato anche dallo scarso controllo glicemico domiciliare soprattutto se valori di glicemia post prandiale particolarmente elevati si manifestano seguendo le regole di una corretta alimentazione. Il riscontro di elevati valori glicemici domiciliari inoltre spinge il paziente a contattare spesso il medico diabetologo per visite urgenti o anticipare quelle programmate⁽²¹⁾. Intraprendere quindi una strategia terapeutica più intensiva accanto ad una strategia educativa che renda il paziente in grado di autogestirsi può migliorare il compenso glicemico ed il grado di soddisfazione del paziente.

L'intensificazione della terapia insulinica rimane un problema oggi. Un'analisi retrospettiva che includeva 11.696 soggetti con diabete di tipo 2 ha mostrato come solo 1/3 dei soggetti in trattamento con insulina basale, che richiederebbe una intensificazione della terapia, è realmente trattato. Il tempo medio di intensificazione della terapia in quest'analisi risultava di 3,7 anni⁽²²⁾.

Le forme di intensificazione della terapia possono essere diverse e fortunatamente è possibile scegliere tra diverse categorie di farmaci. L'introduzione dell'insulina ai pasti è una tra le opzioni e dovrebbe essere favorita quando necessario. Una possibilità di approccio è quello step-wise cioè aggiungere alla basale un solo bolo per volta in occasione del pasto che determina la maggiore escursione post-prandiale. L'approccio step-wise consente il raggiungimento dell'obiettivo glicemico (HbA1c a target) così come ovviamente l'approccio basal/bolus completo (3+1) ma in maniera più graduale. In questo modo, lentamente i pazienti imparano a titolare l'insulina e imparano a prevenire le ipoglicemie⁽²³⁾.

L'utilizzo della Faster Aspart in pompa sono ugualmente incoraggianti. La rapidità di azione intesa come potere ipoglicemizzante nella prima 1/2 ora così come la disponibilità di insulina in circolo rendono la Faster Aspart un'insulina fruibile nel microinfusore⁽²⁴⁾. Probabilmente proprio la modalità di somministrazione e cioè l'utilizzo dello stesso sito di iniezione per 2-3 giorni potrebbe favorire una maggiore disponibilità di nicotinamide o niacinamide, ammido dell'acido nicotinico, che è l'elemento che favorisce il più rapido assorbimento dei monomeri d'insulina. Lo



*p=0.017; **p=0.040.
EGP: endogenous glucose production. CI: Intervallo di confidenza

Figura 5 Soppressione della produzione epatica di glucosio nel gruppo Faster Aspart verso Insulina Aspart dopo 30 e 60 minuti dalla somministrazione del bolo

studio ONSET 4 ha dimostrato compatibilità dell'insulina con il set di infusione.

Il controllo della PPG è quindi tappa fondamentale per raggiungere e mantenere obiettivi glicemici. Se necessario l'analogo dell'insulina rapida deve essere introdotto nel paziente con diabete di tipo 2 in fallimento da basale più ipoglicemizanti orali. La Faster Aspart sembra essere promettente sia per i soggetti con diabete di tipo 1 che di tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

- Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications. *Diabetes* 54:1-7, 2005.
- Bastyr 3rd EJ, Stuart CA, Brodows RG, Schwartz S, Graf CJ, Zagar, et al. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA1c IOEZ Study Group. *Diabetes Care* 23:1236-41, 2000.
- Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens D, et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med* 164:2090-5, 2004.
- Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: Lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J ClinEndocrinolMetab* 91:813-9, 2006.
- Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabet Med* 14:56-11, 1997.
- de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, Evans AT. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 333:1237-41, 1995.
- Sivan E, Weisz B, Homko CJ, Reece EA, Schiff E. One or two hours postprandial glucose measurements: Are they the same? *Am J ObstetGynecol* 185:604-7, 2001.
- Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 15:1251-7, 1992.
- Cura del diabete: controllo glicemico. Standard italiani per la cura del diabete mellito. www.standarditaliani.it, 2016.
- Daenen S, Sola-Gazagnes A, M'Bemba J, Dorange-Breillard C, Defer F, Elgrably F, Larger E, Slama G. Peak-time determination of post-meal glucose excursions in insulin-treated diabetic patients. *Diabetes & Metabolism* 36:165-9, 2010.
- Luijckx YM, van Bon AC, Hoekstra JB, Devries JH. Premeal injection of rapid-acting insulin reduces postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 33:2152-5, 2010.
- Hermansen K, Bohl M, Schioldan AG. Insulin aspart in the management of diabetes mellitus: 15 years of clinical experience. *Drugs* 76:71-4, 2016.
- Irace C. Terapia insulinica rapida: prospettive future. *Media* 16:201-6, 2016.
- Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L, Adrian CL, Nosek L, Haahr H. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic effects than insulin aspart. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 17:682-8, 2015.
- Russel-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller SR, Mathieu C, Philis-Tsimikas A, Rose L, Woo VC, Osterskov AB, Graungaard T, Bergenstal RM. Fast acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26 week multi-center active controlled treat to target, randomized, parallel group trial (Onset 1). *Diabetes Care* doi:10.2337/dc16-1771/-/DC1, 2017.
- Mathieu C, Bode B, Franke E, Philis-Tsimikas A, Rose L, Graungaard T, Osterskov AB, Russel-Jones D. efficacy and safety of fast acting insulin aspart are maintained over 52 weeks: comparison with insulin aspart in onset 1. *Diabetologia* 60 (Suppl 1):S314; PS688. DOI <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4350-z>, 2017.
- Bowering K, Case C, Harvey J, Reeves M, Sampson M, Strinek R, Bretler DM, Bang RB, Bode BW. Faster Aspart versus aspart as part of a basal bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: the Onset 2 trial. *Diabetes Care* doi.org/10.2337/dc16-1770, 2017.
- Rodbard HW, Tripathy D, Velazquez MV, Demissie M, Tamer SC, Pi-letic M. Adding fast acting insulin aspart to basal insulin significantly improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized, 18 week, open-label, phase 3 trial (Onset 3). *Diabetes Obesity and Metabolism* doi:10.1111/dom.12955, 2017.
- Zijlstra E, Demissie M, Graungaard T, Heise T, Nosek L, Bode B. investigation of pump compatibility of fast-acting insulin Aspart in subjects with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology* doi:10.1177/19322968177303375, 2017.
- Pieber TR, Basu A, Hansen AK, Sach-Friedl S, Thomsen KMD, Basu R, Haar H. Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production is achieved with fast-acting insulin aspart compared to insulin aspart. *Diabetologia* 60 (Suppl 1):S314; PS690. DOI <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4350-z>, 2017.
- Brod M, Nikolajsen A, Weatherall J, et al. The Economic Burden of Postprandial Hyperglycemia (PPH) Among People with Type 1 and Type 2 Diabetes in Three Countries. *Diabetes Therapy*; 7:75-90, 2016.
- Khunti K, Nikolajsen A, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ, Paul SK. Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes ObesMetab* 18:401-9, 2016.
- Meneghini L, Mersebach H, Kumar S, Svendsen AL, Hermansen K. Comparison of two intensification regimens with rapid acting insulin aspart in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by once daily insulin detemir and oral antidiabetic drugs: the Step-Wise randomized study. *Endocrine Practice* 17:727-36, 2011.
- Heise T, Zijlstra E, Nosek L, Rikte T, Haahr H. Pharmacological properties of faster acting insulin aspart versus insulin aspart in patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion: a randomised, double blind, cross-over trial. *Diabetes ObesMetab.* Feb;19(2):208-215. doi: 10.1111/dom.12803. Epub 2016 Nov 14, 2017.