

Il futuro prossimo della terapia insulinica



Carlo B. Giorda
giordaca@tin.it

Direttore SC Malattie Metaboliche e Diabetologia - ASL TORINO 5

Parole chiave: Insulina basale, Nuova terapia, Variabilità glicemica, Rischio di ipoglicemia
Key words: Basal insulin, Novel therapy, Glucose variability, Hypoglycemia

Il Giornale di AMD, 2012;15; S3: 19-24

Riassunto

La terapia insulinica è tutt'ora il cardine della terapia del diabete non solo nel tipo 1 ma anche nel tipo 2 dove è sempre più utilizzata. La presenza di picchi, l'insufficiente copertura per almeno 24 ore, l'elevata variabilità intra- e inter-individuale e gli effetti collaterali, come aumento di peso o ipoglicemia, sono i grandi limiti delle insuline attuali. L'insulina degludec è un'insulina basale di nuova generazione definita ultra-long-acting; essa esplica la sua azione formando multi-esameri solubili nel sito di iniezione, che lentamente rilasciano monomeri di composto nella circolazione sanguigna, dando una prolungata durata di azione. L'insulina degludec è un'opzione terapeutica sicura, adatta per i pazienti che richiedono una certa flessibilità nell'aderenza ad un regime insulinico, in accordo con il loro stile di vita o con le circostanze. In questo articolo si riportano le evidenze disponibili derivanti dagli studi di farmacologia e dai trial registrativi dell'insulina degludec.

Summary

Insulin analogues have substantially modified diabetes treatment in recent years and play a key role in the treatment of T1DM and T2DM. They do not offer greater glycemic control than human or NPH insulin, but a reduced risk of hypoglycemia. With current basal insulin analogues, the glucose lowering effect does not allow 24-hour cover and does not completely mimic the physiologic profile of basal insulin secretion. Furthermore, these analogues exhibit some within-patient variability in their metabolic effect, which is a limitation to optimal titration. A novel basal insulin analogue, Degludec, with its long action profiles and stability, has the potential to improve the care of diabetes, thanks to more stability/less variability, more flexibility in dosage, and in particular to the reduction of hypoglycemia. Degludec is an ultra-long-acting basal insulin, with a half-life of almost 48 hours. It has a smooth and stable pharmacokinetic profile primarily because it forms soluble multi-hexamers when injected subcutaneously, and this results in a significantly longer action profile than current basal insulin formulations. In trials Degludec

has shown the capacity to reduce the number of hypoglycemic events both in patients with T1DM and T2DM.

Introduzione

Tutti i pazienti con diabete di tipo 1 e un significativo numero di quelli con diabete di tipo 2 necessitano di terapia con insulina^(1,2) ed è di dominio comune che la non aderenza al regime insulinico comporta un peggiore controllo glicemico^(3,4,5,6). Si riscontra quotidianamente come sia difficile ottenere l'aderenza dei pazienti alla terapia insulinica e come questo richieda una forte motivazione sia del medico sia del paziente. Un sondaggio online di pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2, trattati con insulina, ha sottolineato l'importanza del problema. Dei 500 pazienti, più della metà (57%) riportava di non eseguire intenzionalmente le iniezioni di insulina per motivi vari, mentre una costante omissione delle iniezioni veniva riportata dal 20% dei pazienti interrogati⁽⁷⁾.

In effetti il 22% degli esaminati ha dichiarato di pianificare le attività giornaliere basandosi sulle tempistiche delle iniezioni di insulina.

È quindi probabile che la non aderenza possa ricondursi ad un mix negativo tra stili di vita impossibili per i pazienti e regimi di somministrazione a orari fissi⁽⁷⁾. Dal punto di vista dei pazienti una delle principali preoccupazioni è evitare l'ipoglicemia: tutto questo può riflettersi in omissione di dosi di insulina prescritta e causare un peggiore controllo glicemico⁽⁸⁾.

L'impatto della non aderenza alla terapia sul controllo glicemico è stato evidenziato da Donnelly in uno studio su pazienti con diabete tipo 2, dove è stata riscontrata una significativa correlazione inversa tra l'aderenza al trattamento e la HbA1c⁽⁹⁾. In un altro studio, l'omissione di due iniezioni di insulina basale ogni settimana in pazienti con diabete di tipo 1 è risultato responsabile di un aumento della HbA1c di 0,2-0,3%⁽¹⁰⁾.

L'evoluzione nel tempo della basalizzazione

Fondamentale per la riproducibilità del pattern di secrezione fisiologica dell'insulina è la quota basale, generalmente pari al 50% del fabbisogno giornaliero e altamente implicata nel benessere psicofisico del paziente⁽¹⁾. Le caratteristiche della formulazione di un'insulina basale ideale dovrebbero essere quelle di rilasciare una concentrazione di insulina costante, stabile, priva di picchi e continua per almeno 24 ore, in una maniera prevedibile, con una bassa variabilità intra- e inter-individuale, senza causare effetti collaterali come aumento di peso o ipoglicemia. Tale formulazione dovrebbe poter essere usata sia come monoterapia, sia come parte di un regime basal-bolus, e sempre in possibile combinazione con ipoglicemizanti orali. Anche se hanno rappresentato un indiscutibile passo avanti rispetto alle prime insuline tradizionali, le insuline basali oggi esistenti (per esempio le insuline NPH) e gli analoghi delle insuline basali (per esempio glargine e detemir) non rispondono a tutti i requisiti richiesti^(11,12). L'insulina neutral protamine hagedorn (NPH) è un'insulina tradizionale, ad azione intermedia, a cui viene aggiunta protamina per garantire una lenta dissociazione e una 'lunga' (12-16 ore) durata d'azione. Presenta un profilo di assorbimento ad alta variabilità e ha un picco d'azione dopo 6 ore. Con questo farmaco può verificarsi ipoglicemia, tipicamente notturna. I limiti dell'insulina NPH hanno portato allo sviluppo di analoghi di insulina basale a lunga durata d'azione come l'insulina glargine e l'insulina detemir. L'insulina glargine (IGlar)⁽¹³⁾ è formulata in un solvente a base acida e ha un punto isoelettrico modificato. Dopo l'iniezione nel tessuto sottocutaneo, il farmaco precipita e si ridissolve lentamente e viene progressivamente assorbito. Non presenta rilevanti picchi di azione, ma il suo utilizzo, come la maggior parte delle terapie insuliniche induce un aumento di peso. Nel DMT1 e nel DMT2, glargine viene usata in monodose giornaliera, con farmaci orali, oppure in combinazione con insuline prandiali o analoghi di insulina. L'insulina glargine viene ritenuta stabile 'peakless', ma alcuni studi mostrano che il farmaco è associato a variabilità inter-individuale, e molti pazienti risentono di picchi nell'azione, specialmente nel caso di dosi elevate^(14,15).

L'insulina detemir^(16,17) ha una catena laterale di acido grasso che la lega all'albumina in modo reversibile e facilita la formazione di esameri nel sito di iniezione. Questo porta a una dissociazione più lenta e a una durata di azione maggiore. Il farmaco presenta un coefficiente di variabilità inferiore alle altre insuline long-acting. Determir è usata in somministrazione mono- o bi-giornaliera, con farmaci orali o in combinazione con insuline rapide; può essere usata sia nel DMT1 sia nel DMT2. L'insulina detemir è discretamente stabile, priva

di picchi di azione, efficace come monosomministrazione quotidiana in dosi elevate. Tuttavia, nel DMT1 può richiedere due iniezioni al giorno se somministrata in dosi più ridotte.

Proprio a causa di questi limiti e punti deboli, è fortemente sentita l'esigenza di una nuova insulina basale che sappia rispondere a tutti le necessità di una efficace e sicura basalizzazione.

L'insulina degludec (IDeg)

Degludec è una nuova insulina con una lunga durata di azione che può contribuire a risolvere alcuni problemi della terapia insulinica. Differisce dalle altre preparazioni insuliniche long-acting nell'aver una più lunga emivita, un profilo tempo/azione piatto (meno rischiosa per le ipoglicemie) e una minor variabilità giorno per giorno (minor variabilità glicemica)⁽¹⁸⁾.

IDeg è da considerarsi la maggiore innovazione nel panorama delle insuline basali degli ultimi tempi (Figura 1). Essa agisce formando multi-esameri solubili nel sito di iniezione sottocutaneo. La differenza tra l'insulina umana e IDeg è la eliminazione del residuo ThrB30 e l'aggiunta di una catena di acido grasso, esadecandiolo, attaccato a LysB29 tramite un acido glutammico spaziatore. Una volta che il fenolo nella formulazione farmaceutica è disperso dopo l'iniezione, l'acile della catena laterale causa l'auto-associazione di IDeg, che forma grandi multi-esameri solubili, creando un deposito sottocutaneo. Gli ioni di zinco lentamente lasciano questo complesso, portando i monomeri di IDeg a dissociarsi e diffondere nel circolo sanguigno con velocità lenta e costante. I monomeri di IDeg lentamente rilasciati possono fornire un effetto tampone contro le variazioni nella velocità di assorbimento⁽¹⁹⁾. Il risultante profilo farmacocinetico piatto e stabile allo steady state⁽²⁰⁾ fornisce una più lunga durata di azione⁽²¹⁾ e una minore variabilità intra-individuale rispetto all'insulina glargine (Figura 2)^(22,23). Nella pratica clinica questo potenzialmente rende i pazienti trattati meno suscettibili a ipoglicemia o a fluttuazioni nel controllo glicemico (variabilità glicemica)^(24,25). La cinetica dei legami ai recettori insulinici di IDeg è risultata simile a quella dell'insulina umana. In condizioni di assenza di albumina, l'affinità di IDeg per entrambe le isoforme recettoriali di insulina umana (HIR-A e -B) è risultata simile (13 e 15% rispetto all'insulina umana), mentre l'affinità per il recettore umano IGF-1 è risultata essere più bassa (2% rispetto a insulina umana). L'effetto mitogenico di IDeg è stato determinato misurando l'incorporazione di timidina 3H in mioblasti L6 che esprimono HIR, cellule epiteliali mammarie umane primarie così come nelle linee cellulari COLO-205 e MCF-7. Le potenze mitogeniche determinate in vitro senza aggiunta di albumina sono risultate dal 4 al 14% rispetto all'insulina umana⁽²⁶⁾.

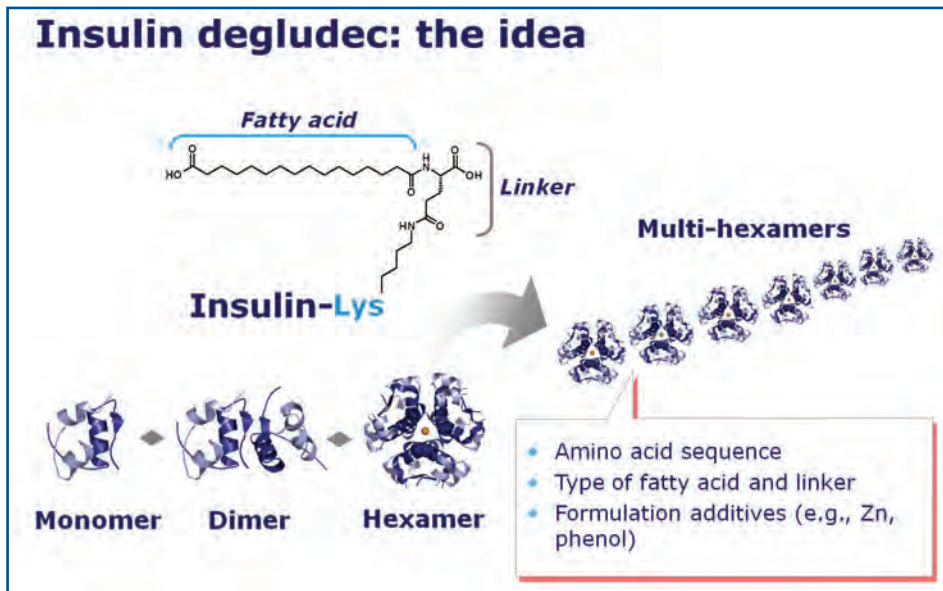


Figura 1.

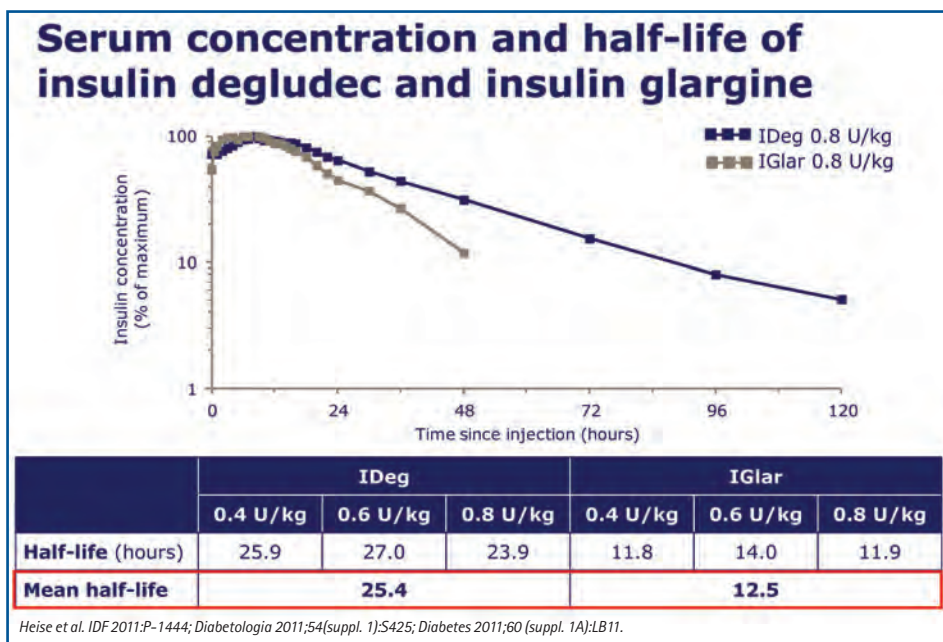


Figura 2.

I trials clinici più significativi

In un trial randomizzato, in aperto, 179 soggetti con diabete tipo 1 (media HbA1c 8.4% e simile dosaggio medio giornaliero di insulina), sono stati trattati con una delle tre tipologie di iniezione in monosomministrazione giornaliera e sottocutanea; IDeg 600 µmol/l, (IDeg600), IDeg 900 µmol/l, (IDeg900) e Iglar, mentre l'insulina Aspart è stata somministrata al momento del pasto⁽²⁷⁾. Dopo 16 settimane la media e la deviazione standard di HbA1c sono risultati comparabili nei gruppi IDeg600 e IDeg900: 7,8±0,8% e 8.0±1.0% a quello di IGLar (7.6±0.8%), così come il livello di glucosio plasmatico a digiuno (FPG), 8.3±4.0, 8.3±2.8 e 8.9±3.5

mmol/l, rispettivamente. La quantità media stimata di ipoglicemie confermate è risultata più bassa del 28% per IDeg600 rispetto a IGLar (rate ratio [RR] 0.72 [95% intervallo di confidenza (CI) 0.52 - 1.00]) e del 10% più bassa per IDeg900 rispetto a IGLar (RR 0.90 [95% CI 0,65-1,24]). Quando confrontata con le ipoglicemie notturne di IGLar, la frequenza di delude è stata del 58% più bassa per IDeg600 (RR 0.42 [95% CI 0.25-0.69]) e del 29% più bassa con IDeg900 (RR di 0.71 [95% CI 0.44-1.16]). La frequenza di eventi avversi è stata simile nei diversi trattamenti insulinici; non vi sono state differenze di incremento di peso nei tre gruppi. (+0.16±2.7 kg per IDeg600, +1.0±2.5 kg per IDeg900 e +0.7±1.6 kg per IGLar)⁽²⁷⁾.

In un altro trial randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli di fase II, che ha arruolato 245 soggetti con diabete mellito di tipo 2 (T2DM), 62 partecipanti sono stati assegnati in modalità random per ricevere IDeg 3 volte alla settimana (dose iniziale 20U per iniezione [1U=9nmol]), 60 per ricevere IDeg una volta al giorno (dose iniziale 10U [1U=6 nmol], gruppo A), 61 per ricevere IDeg una volta al giorno (dose iniziale 10U [1U=9 nmol], gruppo B), e 62 per ricevere IGLar una volta al giorno (dose iniziale 10U [1U=6nmol]) Alla fine dello studio i livelli medi di HbA1C sono risultati molto simili tra i gruppi di trattamento, 7,3% (SD 1.1), 7.4% (1.0), 7,5% (1.1) e 7,2% (0.9), rispettivamente. La differenza media stimata di HbA1c tra i trattamenti tra IDeg confrontata con IGLar è stata 0.08% (95% CI da -0.23% a +0,40%) per il programma con le tre dosi a settimana, 0.17% (95% CI da -0.15% a 0.48%) per il gruppo A e 0,28% (95% CI da -0,04% a 0,59%) per il gruppo B. Alcuni partecipanti hanno avuto ipoglicemie e il numero di eventi avversi è stato molto simile tra i gruppi, senza un apparente rischio specifico del trattamento⁽²⁸⁾.

In uno studio per testare gli estremi dell'intervallo di somministrazione, in un trial in fase IIIa^(27,29), ai pazienti trattati con IDeg è stato chiesto di alternare l'orario della somministrazione dell'insulina tra la mattina e la sera, creando intervalli tra le somministrazioni tra le 8 e 40 ore (IDeg flex) per un periodo di oltre 26 settimane. Altri individui nel trial sono stati randomizzati sia per IGLar data una volta al giorno, in accordo con la scheda tecnica, sia per IDeg, somministrata una volta al giorno nello stesso momento della giornata, al pasto serale (IDeg Fixed). Una terapia con antidiabetici orali (OAD) è stata aggiunta a tutti e tre i bracci, mentre quelli che seguivano un regime insulinico con una basale una volta o due volte al giorno sono stati invitati a passare a degludec una volta al giorno o glargine. Dopo 26 settimane la HbA1c si è ridotta con IDeg Flex e IGLar di -1.28% e -1.26%, rispettivamente, confermando la non inferiorità, mentre la FPG è risultata significativamente più bassa con IDeg Flex rispetto a IGLar: 5.8 versus 6.2 nmol/l ($p=0.04$)⁽²⁹⁾. La HbA1c si è ridotta di -1.1 % con IDeg Fixed mentre la FPG è diminuita da 8.8 nmol/l a 5.8 nmol/l, senza nessuna differenza significativa del trattamento rispetto al braccio IDeg Flex⁽²⁹⁾. Inoltre l'andamento delle ipoglicemie totali e notturne è risultato basso e simile in tutti i gruppi di trattamento, con un trend verso minori ipoglicemie notturne (riduzione del rischio relativo non significativa del 23%) per il braccio flessibile. I risultati di questo studio dimostrano il profilo di azione stabile e ultra-long di IDeg, che ha il potenziale della flessibilità di somministrazione, senza compromettere il controllo del glucosio nel sangue o aumentare il rischio di ipoglicemie^(27,29).

Due ulteriori trials di fase IIIa, uno con pazienti con diabete tipo 1 e l'altro pazienti con diabete tipo2, hanno confermato l'efficacia a lungo termine (dopo 52 setti-

mane) e la sicurezza di IDeg, quando utilizzata in una terapia basal bolus, comparata con IGLar^(30,31). In pazienti con diabete di tipo 1 trattati sia con IDeg, sia con IGLar la HbA1c si è ridotta di 0.4% in entrambi i gruppi. Comunque, rispetto a IGLar, IDeg ha riportato una quantità di ipoglicemie notturne per paziente per anno minore del 25% ($p=0.021$)⁽³¹⁾. In pazienti con diabete di tipo 2, IDeg e IGLar sono associate a riduzioni di HbA1c di 1.2% e 1.3% rispettivamente. Il rischio di ipoglicemia è stato significativamente più basso con IDeg rispetto a IGLar; per tutte le ipoglicemie c'è stata una riduzione del rischio relativo del 18% ($p=0.036$) e del 25% per le ipoglicemie notturne ($p=0.040$)⁽³⁰⁾; Più recentemente, l'efficacia e la sicurezza di una coformulazione di IDeg con insulina Aspart (IAsp) è stata testata in un trial in fase II di 16 settimane, in aperto, treat to target. La coformulazione con il 70% di IDeg e il 30% di IAsp (IDegAsp), $n=61$, è risultata associata ad una quantità minore del 58% di episodi confermati di ipoglicemia in pazienti insulin-naive con diabete tipo 2, rispetto all'insulina bifasica IAsp 30 data 2 volte al giorno, $n=62$ (2,9 versus 7,3 episodi/paziente-anno; stimata RR: 0.42 [95% CI 0.23-0.75])⁽³²⁾. In aggiunta, la FPG media alla 16° settimana è stata significativamente più bassa con IDegAsp rispetto alla bifasica IAsp30 (6.4 versus 7.5 mmol/l). D'altra parte non ci sono state differenze per i valori del glucosio postprandiale. La quantità di ipoglicemie confermate è stata più bassa del 58% per IDegAsp rispetto alla bifasica IAsp30⁽³²⁾.

Recentemente su Lancet Garber⁽³³⁾ ha pubblicato i risultati di un trial di 52 settimane di confronto tra IDeg e iporali e glargine e iporali condotto su 1000 pazienti nel DMT2 di lunga data, con randomizzazione 3:1 e schema basal bolus. A fronte di un'equivalenza in termini di compenso nel gruppo IDeg si è avuta una significativa riduzione delle ipoglicemie totali e notturne (Figure 3 e 4)⁽³⁴⁾.

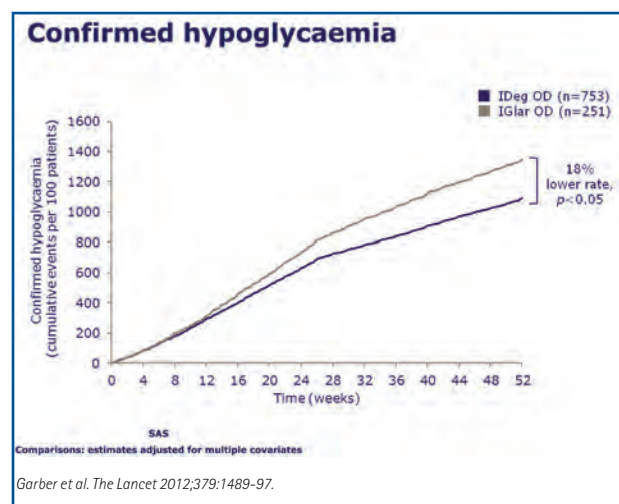


Figura 3.

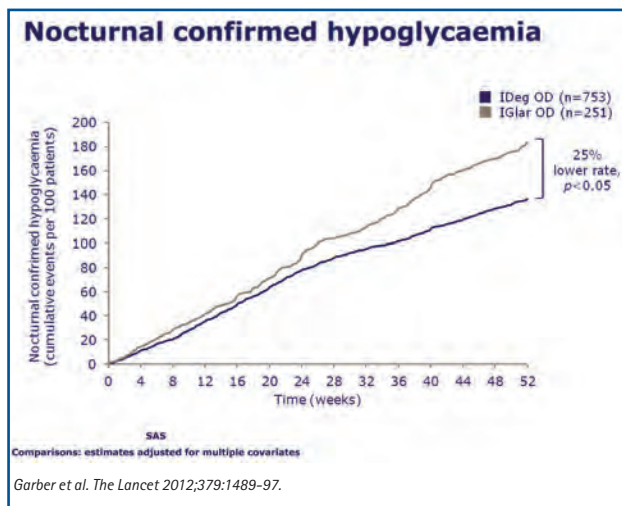


Figura 4.

I potenziali vantaggi dell'insulina degludec

La prevalenza del diabete continua ad aumentare e in tutte le linee guida internazionali viene sempre di più sottolineata la necessità di un trattamento tempestivo e intenso. Certamente aumenterà la domanda di terapie insuliniche evolute per migliorare e mantenere il miglior controllo metabolico, ma con l'impegno a ridurre l'onere delle ipoglicemie.

I clinici sanno che nella realtà il trattamento del diabete richiede una terapia che non sia solo in grado di controllare la glicemia, ma anche di promuovere l'aderenza alla terapia. I sondaggi sui pazienti suggeriscono un bisogno di terapia insulinica flessibile, che non è adeguatamente soddisfatto dalle attuali insuline basali presenti sul mercato. IDeg ha un profilo farmacocinetico /farmacodinamico e dati, supportati da studi clinici, sufficienti per sostenere che potrebbe essere somministrata su base giornaliera non rigida come tempistiche, permettendo un'aumentata flessibilità in pazienti che hanno stili di vita imprevedibili, come i lavoratori con turni o i viaggiatori con frequenti alterazioni del fuso orario. È consigliabile che IDeg sia somministrata a orari prestabiliti, ma la sua innata flessibilità potrebbe fornire un vantaggio in termini di sicurezza, mantenendo un buon controllo glicemico in particolari momenti. Queste situazioni possono ad esempio essere tipiche di pazienti per i quali l'insulina è somministrata da una badante o da una terza persona che non in grado di accudire il paziente alla stessa ora ogni giorno. I dati del programma di sviluppo clinico evidenziano bene le potenzialità di questa insulina nel ridurre gli eventi ipoglicemici, in particolare ipoglicemie notturne, a fronte del mantenimento di uno stretto controllo glicemico. Tutto questo può tradursi

in un aumento di fiducia dei diabetologi e dei pazienti nella nuova terapia con ricadute sull'aderenza al trattamento insulinico e conseguente controllo glicemico più stretto.

BIBLIOGRAFIA

1. Polonsky KS, Given BD, Van Canter E. Twenty four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1988;81:442-8.
2. Diabetes Control and Complications Trial. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45:1289-1298.
3. Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(Suppl 3):S18-S24.
4. Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman SV. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes Care.* 2005;28:2543-2545.
5. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, et al. International DAWN Advisory Panel. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care.* 2005;28:2673-2679.
6. Karter AJ, Subramanian U, Saha C, et al. Barriers to insulin initiation: the translating research into action for diabetes insulin starts project. *Diabetes Care.* 2010;33:733-735.
7. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF and Travis LB. (2010) Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care* 33: 240-245.
8. Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, Christensen T, Clauson P and Gonder-Frederick L. (2007) A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient Educ Counseling* 68: 10-15.
9. Donnelly LA, Morris AD, Evans JMM. for the DARTS/MEMO collaboration (2007). Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *QJM* 100: 345-350.
10. Randlov J and Poulsen JU. (2008) How much do forgotten insulin injections matter to hemoglobin a1c in people with diabetes? A simulation study. *J Diabetes Sci Technol* 2: 229-235.
11. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81:184-189.
12. Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, King AB. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:677-684.
13. Bolli GB, Owens DR. Insulin glargine. *Lancet* 2000;356:443-5.
14. Ashwell SG, Gebbie J, Home PD. Twice-daily compared with once-daily insulin glargine in people with Type 1 diabetes using meal-time insulin aspart. *Diabet Med.* 2006;23:879-886.
15. Simon AC, DeVries JH. The future of basal insulin supplementation. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(Suppl 1):S103-S108.
16. Havelund S, Plum A, Ribell U, Jonassen I, Vølund A, Markussen J, et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analogue of human insulin. *Pharm Res* 2004;21:1498-504.
17. Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1614-20.

18. Jonassen IB, Havelund S, Ribel U, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Johansen T, et al. Insulin Degludec Is a New Generation Ultra-Long Acting Basal Insulin with a Unique Mechanism of Protraction Based on Multi-Hexamer Formation. American Diabetes Association (ADA) 70th Scientific Sessions: Abstract 39-OR. Presented June 25, 2010.
19. Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, Ratner RE, Johansen T, Endahl LA, et al. (2011a) Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. *Diabetes Care* 34: 661-665.
20. Jonassen I, Havelund S, Ribel U, Hoeg-Jensen T, Steensgaard D, Johansen T, et al. (2010) Insulin degludec is a new generation ultra-long acting basal insulin with a unique mechanism of protraction based on multi-hexamer formation. *Diabetes* 59 (Suppl. 1): A11.
21. Zinman B, Fulcher G, Rao PV, Thomas N, Endahl LA, Johansen T, et al. (2011) Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week versus insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: a 16-week, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 377: 924-931.
22. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldmann A, Rasmussen S, Stryhn T, et al. (2010) Insulin degludec: less pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady state conditions. *Diabetologia* 53 (Suppl. 1): S 387.
23. Heise T, Tack CJ, Cuddihy R, Davidson J, Gouet D, Liebl A, et al. A new-generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naïve people with type 2 diabetes: A randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2011;34:669-74.
24. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 2008;31 (Suppl 2):S150-4.
25. Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systemic review of the literature. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:288-298. Monnier L, Colette C. Target for glycaemic control: concentrating on glucose. *Diabetes Care*. 2009;32 (Suppl 2):S199-204.
26. Nishimura E, Rensen AO, Falckhansen BO, Stidsen C, Olsen GS, Schaumliffer L, et al. Insulin Degludec Is a New Generation Ultra-Long Acting Basal Insulin Designed To Maintain Full Metabolic Effect While Minimizing Mitogenic Potential. American Diabetes Association (ADA) 70th Scientific Sessions: Abstract 1406-P.
27. Birkeland KI, Raz I, Gough S, Atkin SL, Shestakova M, Blonde L, et al. (2011b) Insulin degludec in a flexible daily dosing regimen provides similar glycaemic control without increasing rates of hypoglycaemia compared to dosing the same time daily in type 2 diabetes. *Diabetologia* 54 (Suppl. 1): S423 (1041-P).
28. Atkin SL, Bain S, Gough S, Shestakova M, Raz I, Blonde L, et al. (2011) Insulin degludec does not compromise efficacy or safety when given in a flexible once-daily dosing regimen compared to insulin glargine once daily at the same time each day in type 2 diabetes. *Diabetologia* 54 (Suppl. 1): 542.
29. Hollander P, King A, Francisco AMO, Endahl LA and Garber A. (2011) Basal-bolus therapy with insulin degludec improves long-term glycaemic control with fewer nocturnal hypoglycaemic events compared with insulin glargine in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 54 (Suppl. 1): S421 (1035-P).
30. Russell-Jones D, Francisco AMO, Pei H and Heller S. (2011) Basal-bolus therapy with insulin degludec improves long-term glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia compared with insulin glargine in type 1 diabetes. *Diabetologia* 54 (Suppl. 1): S425 (1045-P).
31. Niskanen L, Leiter LA, Franek K, Weng J, Damci T, Muñoz Torres M, et al. (2011) IDegAsp, a soluble insulin combination of ultra-long-acting insulin degludec and insulin aspart, in type 2 diabetes: comparison with biphasic insulin aspart 30. In: Proceedings of the World Diabetes Congress 2011. Dubai: IDF.
32. Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 (Apr 21);379(9825):1498-1507.
33. Zinman B, Colagiuri S, Gough S, Mathieu C. New frontiers in diabetes management: the next generation of insulins. *Medscape CME*; released: 12/22/2011. Available online at <http://www.medscape.org/viewarticle/755996>. Accessed June 28, 2012.

Le immagini di copertina sono tratte dalla mostra fotografica *Con gli occhi di un bambino* presentata nell'aprile del 2008 al Palazzo della Cancelleria, a Roma.

Un viaggio negli angoli più remoti della Terra, tra popolazioni immortalate da fotografi di fama internazionale, oggi sfruttate dagli interessi delle multinazionali e colpite ogni giorno nel loro patrimonio più grande, il territorio. Proprio in quegli angoli della terra giungono, grazie anche al sostegno dell'Otto per Mille, molti sacerdoti a portare aiuto concreto e a coltivare semi di speranza. La novità della mostra che presentiamo è il ribaltamento dello sguardo: non fotografi esperti, ma sono proprio i bambini a fissare i volti, le abitudini, la povertà e le speranze. Tra gli indios Yanomami dell'Amazzonia, gli abitanti della valle nepalese del Mustang, tra gli autoctoni delle isole Trobriand in Papua Nuova Guinea e quelli delle leggendarie Montagne Nuba, in Sudan: un reportage realizzato con macchinette usa e getta, nel corso di 24 ore, senza studi né preparazione, solo attraverso gli occhi di un bambino.

Per gentile concessione della Fondazione Ente dello Spettacolo.