

Nuove possibilità per ottimizzare la terapia insulinica



V.G. Crippa¹, M. Rossi¹, F. Perticone¹, L.D. Monti^{2,3}, P.M. Piatti¹
piatti.piermarco@hsr.it

IRCCS San Raffaele, Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica e Diabetes Research Institute, Divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive, ¹ Unità Cardio-Metabolismo e Trial Clinici, ² Cardio-Diabetes and Core Lab Unit, ³ Ambulatorio di Diabetologia

Parole chiave: Diabete mellito di tipo 2, Analoghi insulinici, Insulina degludec

Key words: Type 2 diabetes mellitus, Insulin analogs, Degludeg insulin

Il Giornale di AMD, 2014;17; 3S:15-20

Riassunto

La storia dell'insulina è stata inizialmente caratterizzata dai tentativi di produrre un analogo dell'ormone la cui funzione fosse il più simile possibile a quella fisiologica. Dall'estrazione animale si è passati, negli anni Ottanta, alla produzione di insuline di sintesi sfruttando la tecnologia del DNA ricombinante. Negli ultimi due decenni l'attenzione della ricerca si è focalizzata sulle insuline basali, e l'obiettivo della ricerca è la creazione di analoghi la cui durata di azione superi le 24 ore e le iniezioni possano essere dilazionate. Degludec, LYS2605541 e Glargine U300 sono nate proprio con lo scopo di impostare una terapia a schemi flessibili, che si personalizzi sulla base nelle esigenze del paziente.

Tra queste nuove insuline, l'insulina Degludec appare la più studiata, evidenziando un significativo miglioramento nel ridurre gli episodi ipoglicemici rispetto alle attuali insuline analoghe lente avendo profili di farmacocinetica più ripetibili e costanti. L'insulina Degludec ha completato i trial di fase III, attualmente è in commercio in Giappone ed in Europa e potrà nel prossimo futuro rendere la terapia insulinica più sicura favorendo la sua introduzione in una fase sempre più precoce dell'algoritmo terapeutico del diabete di tipo 2.

Summary

The history of insulin was initially characterized by attempts to produce an analog of this hormone with the function of which was as similar as possible to the physiological effects of natural insulin. Extraction animal has passed, in the eighties, the production of insulin synthesis using recombinant DNA technology. Over the past two decades, the focus of research has focused on basal insulins, and the goal of the research is the creation of insulin with duration of action of more than 24 hours and the injections may be delayed. Degludec, LYS2605541 Glargine and U300 are established precisely with the purpose of setting a therapy to flexible schemes, which personalize based in the needs of the patient.

Among these new insulins, insulin Degludec is the most studied, showing a significant improvement in reducing hypo-

glycemic episodes compared to the current basal insulins having pharmacokinetic profiles more repeatable and consistent. Insulin Degludec has completed Phase III trial and is currently marketed in Japan and Europe. Insulin Degludec will be able in the near future to make insulin therapy more secure and will facilitate its introduction into an increasingly early stage of the algorithm's type 2 diabetes mellitus.

Introduzione

Insuline animali

Risale al 1921, ad opera di Banting, Best, Collips e McLeod, l'allestimento dei primi estratti pancreatici ricchi d'insulina, che determinavano riduzione della glicemia quando somministrati a cani resi diabetici dopo pancreatectomia totale⁽¹⁾. Nel 1922 veniva trattato con insulina il primo paziente, il giovane quattordicenne Leonard Thompson⁽¹⁾.

In breve tempo comparvero in commercio le insuline di estrazione bovina, con frequenti effetti collaterali, quali: reazioni allergiche, ascessi nel sito di iniezione, lipodistrofia e formazione di anticorpi anti-insulina. La frequenza delle iniezioni costituì, sin da subito, il problema fondamentale: nel 1936 Hans Christian Hagedorn sperimentò formulazioni di insulina associate a protamina e zinco per rallentare l'assorbimento dal sito di iniezione sottocutanea. L'aggiunta di additivi come la protamina e lo zinco allungava la durata di azione oltre le 24 ore ma l'insulina risultava instabile e non poteva essere miscelata all'insulina solubile⁽²⁾. Hagedorn allestì con questa tecnica l'insulina NPH ("neutral protamine Hagedorn") prodotta con insulina e protamina in proporzione "isofano" (senza eccesso di nessuna delle due componenti), che fu commercializzata nel 1946⁽³⁾. Questa insulina ad azione intermedia poteva essere premiscelata con insulina solubile mantenendo inalterate le caratteristiche delle due insuline. NPH divenne la prin-

La pubblicazione di questo articolo è stata realizzata con la collaborazione di Airon Communication e supportata da un contributo non condizionante di Novo Nordisk.

cipale insulina basale utilizzata nel corso del XX secolo: somministrata una o due volte al giorno, da sola o in combinazione premiscelata con insulina solubile⁽⁴⁾, non era esente da difetti quali: l'assorbimento variabile e il picco di azione a 4-6 ore dalla somministrazione sottocutanea, con conseguente propensione all'ipoglicemia notturna e tra i pasti.

Negli anni Cinquanta fu introdotta la famiglia di insuline lente a sospensione di zinco (semilente, lente e ultralente)⁽⁵⁾; inizialmente la fonte di estrazione dell'insulina era il pancreas bovino, successivamente sostituito dal pancreas suino grazie alla minore antigenicità e alla durata d'azione inferiore⁽⁶⁾. Durante questo periodo, la purezza dell'insulina fu migliorata mediante ricristallizzazione e poi gel filtrazione con l'ottenimento di insuline monocomponente negli anni Settanta⁽⁷⁾. Nel 1974 queste insuline bovine furono immesse in commercio, proprio per il vantaggio in termini di ridotto potere immunogeno nella formazione di anticorpi anti-insulina.

A seguito della identificazione della struttura aminoacidica dell'insulina, la prima insulina umana venne sintetizzata nel 1960 in alcuni laboratori di Stati Uniti, Giappone e Cina; l'insulina fu inoltre la prima proteina ad essere sintetizzata in vitro.

Insuline umane con dna ricombinante

Nel 1978, l'uso della tecnologia del DNA ricombinante (rDNA), sfruttando l'espressione in *E.coli*, permise di sintetizzare catene A e B insuliniche, e nel 1982 fu commercializzata la prima insulina umana a breve durata di azione, detta Humulin R. Proprio grazie alla tecnologia di DNA ricombinante si riuscì a modificare la sequenza aminoacidica della molecola, alterandone le caratteristiche farmacocinetiche⁽⁸⁾.

Le preparazioni di insulina NPH, lenta ed ultralenta furono pertanto riformulate sfruttando l'insulina umana, che però aveva una durata di azione ridotta rispetto all'analogo animale⁽⁹⁾. Gli sforzi nel produrre un'insulina a maggiore durata di azione si concentrarono inizialmente sull'alterazione del punto isoelettrico della molecola, causandone la precipitazione nel tessuto sottocutaneo circostante e ritardandone quindi il riassorbimento.

Insuline analoghe lente

Dopo diversi prodotti deludenti, come NovoSol Basal (1988)⁽¹⁰⁾ e diarginyl-insulina⁽¹¹⁾, si arrivò alla commercializzazione, rispettivamente nel 1992 e 1996, delle insuline glargine e detemir. Mentre NPH è iniettata in forma di precipitato, questi analoghi sono iniettati come soluzioni limpide (clear solutions); ciò permette di evitare il rischio di sospensione incompleta prima dell'iniezione, riducendo pertanto la variabilità interindividuale. L'assorbimento di glargine e detemir viene ritardato grazie alla formazione di un deposito sottocutaneo sotto forma di microprecipitati (glargine) o di

complessi macromolecolari di grandi dimensioni dovuti al legame con l'albumina (detemir).

Insulina Glargine e Insulina Levemir

Glargine e Detemir producono entrambe una risposta più duratura e una ridotta risposta farmacodinamica di picco rispetto a NPH, ma soprattutto hanno una minor variabilità nella riduzione della glicemia tra una dose e la successiva; in questo modo il rischio di ipoglicemie è inferiore. Per glargine è indicata una somministrazione monogiornaliera, per detemir una o due volte al giorno.

Tuttavia, nonostante i molti vantaggi rispetto all'insulina NPH, i dati clinici confermano che l'effetto ipoglicemizzante degli attuali analoghi basali dell'insulina tende ad oscillare considerevolmente nell'arco delle 24 ore con la somministrazione monogiornaliera. Quando iniettata prima di coricarsi o di sera, il profilo cinetico e la variabilità di assorbimento possono influire sul rischio di ipoglicemie notturne (nonostante tale rischio sia comunque ridotto rispetto a NPH). Inoltre, l'oscillazione durante il giorno può essere ugualmente problematica, cosicché alcuni pazienti, soprattutto con diabete mellito di tipo 1, che tendono ad usare dosaggi inferiori, devono ricorrere all'iniezione di insulina basale due volte al giorno per evitare iperglicemie pomeridiane. Pertanto, se glargine e detemir rappresentano sicuramente un passo avanti rispetto a NPH, sicuramente non sono molecole perfette, mostrando anch'esse una discreta variabilità di effetto tra iniezione e iniezione.

Uno schema di insulina basale ideale dovrebbe infatti offrire un effetto ipoglicemizzante costante e prevedibile nelle 24 ore, con una sola somministrazione al giorno. Le insuline basali ad oggi disponibili hanno durata di azione vicina alle 24 h, tuttavia, questa durata è alquanto soggettiva. Un'insulina con assorbimento superiore alle 24 ore potrebbe, con una somministrazione monogiornaliera, raggiungere uno "steady state" dopo pochi giorni per fornire livelli di insulina più stabili. In questo modo lievi variazioni nel timing di somministrazione diventerebbero possibili, con un ridotto impatto sulla farmacocinetica.

Insulina Degludec

L'insulina degludec è un analogo dell'insulina, e si differenzia dall'insulina umana per la delezione di una treonina nella posizione B30 e per l'aggiunta di una catena di acido grasso a 16 atomi di carbonio sulla lisina in posizione B29 (Lys29), interposte da un acido gamma-glutamico⁽¹²⁾.

La durata di azione superiore alle altre insuline (emivita > 25 h e attività >40 h) si deve alla particolare modalità di ritardo dell'assorbimento dal deposito sottocutaneo che sfrutta e amplifica la naturale tendenza dell'insulina umana a formare esameri stabili in presenza di zinco. Fisiologicamente, infatti, l'insulina umana quando è ad elevate concentrazioni si auto-assembla in

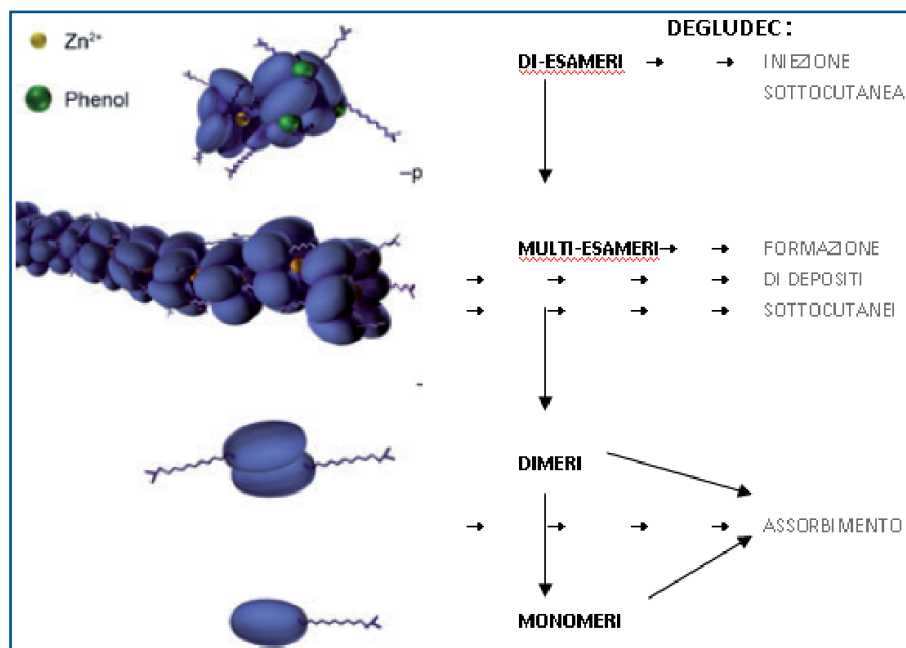


Figura 1. Rappresentazione schematica del meccanismo di azione di Degludec. I diesameri del farmaco iniettato si assemblano in catene multi-esameriche immediatamente dopo l'iniezione sottocutanea. Mediante diffusione dello zinco queste si disassemblano lentamente per rilasciare una quantità costante di monomeri di Degludec nel circolo sanguigno.

esameri che rimangono stabili grazie alla incorporazione di due molecole di zinco; questo adattamento strutturale sembra favorire l'immagazzinamento dell'insulina nei granuli di secrezione delle beta-cellule pancreatiche. Degludec prima dell'iniezione sottocutanea, in formulazione contenente zinco e fenolo, è in forma di di-esameri stabili. Dopo la somministrazione sottocutanea, la rapida diluizione del fenolo (Figura 1) determina un cambio di configurazione degli esameri stessi, e ciò favorisce la formazione di lunghe catene multi-esameriche stabilizzate dalla interazione fra gli acidi grassi di un esamero e gli atomi di zinco dell'esamero adiacente. Con la successiva graduale e lenta diffusione dello zinco, l'insulina degludec viene rilasciata dal complesso multi-esamerico sotto forma di dimeri e monomeri che possono entrare nel circolo ematico⁽¹²⁾.

Degludec forma quindi dei depositi sottocutanei solubili, che rallentano e regolarizzano il rilascio e l'assorbimento in circolo dei monomeri portando al raggiungimento di una concentrazione ematica massima e costante (steady state) in un tempo di circa 3 giorni; inoltre, dopo l'assorbimento, grazie alla presenza della catena di acido grasso i monomeri di insulina degludec si legano all'albumina circolante; ciò contribuisce a ridurre ulteriormente la variabilità della concentrazione plasmatica del farmaco e di conseguenza della sua attività⁽¹²⁾.

In uno studio in cui si è utilizzato il clamp euglicemico in soggetti con DM tipo 1 sembra infatti confermare quanto suddetto in quanto ha evidenziato una variabilità farmacodinamica intra-individuale dell'insulina degludec quattro volte minore rispetto all'insulina glargine⁽¹³⁾.

Degludec ha un'emivita stimata intorno a 25 ore,

con una durata di azione che supera le 42 ore e rimane dosabile nel sangue per almeno 120 ore (5 giorni) dopo l'iniezione sottocutanea⁽¹⁴⁾.

Degludec è disponibile in due concentrazioni differenti: 100 U/ml (600 nmol/mL, U100) e 200 U/mL (1200 nmol/L, U200), che sono bioequivalenti, e pertanto possono essere interscambiabili. La formulazione da 200 U è preferibile nei pazienti che richiedono dosi più elevate, in quanto, con una singola iniezione, più di 160 U possono essere somministrate sottocute.

È stato studiato l'effetto dell'insulina degludec sia come insulina a lunga durata di azione, che combinata con insulina aspart (IDegAsp)⁽¹⁵⁾ o combinata con liraglutide (IDegLira)⁽¹⁶⁾. La caratteristica innovativa di queste moderne combinazioni premiscelate deriva dalla possibilità di creare formulazioni in cui non si ha la formazione di ibridi esamerici, e conseguentemente i profili farmacocinetici delle singole componenti rimangono inalterati. Nel caso di IDegAsp, il rapporto fra insulina basale degludec e insulina aspart è 70:30. Nel caso di IDegLira invece il rapporto è di 1 U di insulina degludec e 0.036 mg di liraglutide; il massimo dosaggio erogabile in una singola somministrazione giornaliera è di 50 U di degludec al quale corrispondono 1.8 mg di liraglutide.

Efficacia e sicurezza di Degludec sono state testate in 15 studi di fase 3a, treat-to-target, randomizzati, controllati, multi centrici, open-label; 9 trials analizzavano solo degludec, 4 invece consideravano la co-formulazione IDegAsp e 2 la co-formulazione IDegLira. Per l'utilizzo dell'insulina degludec in monosomministrazione giornaliera, 3 studi si occupavano del Diabete di tipo 1, in 6 del diabete di tipo 2 per la maggior parte in pazienti naive per l'insulina⁽¹³⁻¹⁹⁾.

In tutti gli studi head-to-head in cui il comparato-

re attivo era glargine, l'endpoint primario era quello di raggiungere un uguale compenso glicemico nei vari gruppi di trattamento, allo scopo di poter effettuare una analisi del rapporto rischio/beneficio (principalmente derivabile dal confronto in termini di incidenza delle ipoglicemie in condizioni di pari efficacia). Questo particolare disegno sperimentale, previsto nelle linee guida EMA ed FDA per lo sviluppo di nuovi farmaci per la cura del diabete, si traduce nella formulazione di un endpoint primario di non-inferiorità in termini di efficacia. In tutti gli studi è stato raggiunto l'endpoint primario di non inferiorità di degludec rispetto a glargine in termini di riduzione dell'emoglobina glicata. Come previsto, rispetto a sitagliptin, degludec è risultata invece superiore nel migliorare l'emoglobina glicata nel diabete di tipo 2⁽²³⁾.

Per quanto riguarda la glicemia a digiuno, degludec, alla fine del trattamento, la riduceva costantemente più di glargine, detemir o sitagliptin, raggiungendo la significatività statistica in vari studi sia nel diabete tipo 1 che nel diabete tipo 2^(18-19,21-24). Quest'ultimo dato assume particolare rilevanza anche in considerazione del fatto che degludec era costantemente associato ad un minor rischio di ipoglicemie notturne sia nel diabete tipo 1 che nel diabete tipo 2⁽²⁵⁾.

Una metanalisi pre-pianificata condotta sui dati dei singoli pazienti arruolati nei 7 studi di confronto con insulina glargine (pooled analysis) ha infatti permesso di confrontare il tasso di ipoglicemia con insulina degludec (n=2899), rispetto a glargine (n=1431) nel diabete di tipo 1 e di tipo 2⁽²⁵⁾. Il tasso di ipoglicemie (numero di eventi per paziente per anno di esposizione) è stato analizzato con il modello di regressione binomiale, considerando il tasso di ipoglicemie confermate uguale in tutti gli studi: aggregando tutti i pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2, le ipoglicemie confermate erano di poco ma significativamente inferiori con degludec rispetto a glargine (RR rate ratio 0.91 CI 0.83-0.99). Un'analisi separata effettuata dalla FDA ha evidenziato inoltre una differenza statisticamente significativa anche se si considerano diabete di tipo 1 e di tipo 2 separatamente (p-value 0.0057).

Per quanto riguarda l'ipoglicemia notturna, dai dati aggregati su entrambi i tipi di diabete, emerge un tasso significativamente inferiore con degludec rispetto a glargine (RR 0.74, 95%, CI 0.65-0.85)⁽²⁵⁾. Confrontata con glargine, degludec era associata con un tasso significativamente inferiore di ipoglicemie notturne confermato nel diabete di tipo 2 (RR 0.68, 95%, CI 0.57-0.82) e un tasso minore (ma non significativo) nel diabete di tipo 1 (RR 0.83, 95% CI 0.69-1.00)⁽²⁵⁾. Considerando il periodo di mantenimento (dopo il raggiungimento di un dosaggio stabile in tutti i gruppi di trattamento), il tasso di ipoglicemia notturna si confermava significativamente minore sia nel diabete tipo 2 (RR 0.62, 95% CI 0.49-0.78) e raggiungeva la significatività anche nel diabete tipo 1 (RR 0.75, 95% CI 0.60-0.94)⁽²⁵⁾.

La elevata numerosità dei pazienti con diabete tipo 2 insulin-naive inclusi nel programma di sviluppo clinico dell'insulina degludec ha permesso di condurre una ulteriore interessante pooled analysis. Considerando solo questi pazienti in fase di inizio della terapia insulinica, con degludec il tasso di ipoglicemie totali, notturne e severe era significativamente ridotto rispetto all'insulina glargine; il rischio relativo stimato (RR) di IDeg vs. IGlar era rispettivamente: 0.83 [0.70;0.98] 95%CI, per le ipoglicemie totali, RR: 0.64 [0.48;0.86] 95%CI per le ipoglicemie notturne e RR: 0.14 [0.03;0.70]95%CI per le severe⁽²⁵⁾. Sempre in questa popolazione, una pooled analysis post hoc ha valutato l'endpoint combinato FPG/ipoglicemie notturne, evidenziando una maggiore probabilità (+82%) di raggiungere i target di glicemia a digiuno senza ipoglicemie notturne con degludec rispetto a glargine (estimated odds ratio IDeg/IGlar = 1.82 [1.49; 2.22] 95% CI)⁽²⁶⁾.

Sempre nella popolazione di soggetti insulin-naive, specificamente in soggetti non adeguatamente controllati nonostante il trattamento con metformina ± pioglitazone, è stato condotto anche un interessante studio della durata di 26 settimane e a tre bracci paralleli. In questi soggetti le opzioni di intensificazione del trattamento previste dai tre bracci dello studio erano: IDegLira in monosomministrazione giornaliera, oppure IDeg in monosomministrazione giornaliera oppure liraglutide (Victoza® 1.8 mg). In altre parole, l'effetto della formulazione combinata IDegLira è stato confrontato con quello delle singole componenti somministrate separatamente per valutare eventuali effetti sinergistici fra le due molecole. L'endpoint primario era la riduzione di HbA_{1c}, ed il trattamento con IDegLira si è dimostrato significativamente migliore con una riduzione di 1.9% (da 8.3% a 6.4%), nonostante gli ottimi risultati anche di degludec da solo (-1.4%, con una HbA_{1c} finale di to 6.9%) e liraglutide (-1.3%, con una HbA_{1c} finale di to 7.0%). Inoltre, un maggior numero di pazienti ha raggiunto una HbA_{1c} <7% con IDegLira (81%) rispetto a degludec da solo (65%) e liraglutide da sola (60%). La FPG media era simile con IDegLira (5.6 mmol/L [100 mg/dL]) e degludec (5.8 mmol/L [104 mg/dL]), ma significativamente maggiore con liraglutide da sola (7.3 mmol/L [131 mg/dL]) che però era associata ad un minor rischio di ipoglicemia sia rispetto ad IDegLira che rispetto a degludec. La combinazione di Liraglutide e degludec riduceva invece del 32% il rischio di ipoglicemia rispetto a degludec da sola (0.68 [0.53; 0.87])⁽²⁷⁾.

Dal 2008, la FDA ha raccomandato che i nuovi agenti orali per il trattamento del diabete di tipo 2 dovrebbero dimostrare che non incrementano il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (morte per eventi cardiovascolari, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale). Nonostante i prodotti insulinici iniettabili siano esenti da questa verifica, l'FDA ha previsto la raccolta dei dati riguardanti il rischio cardiovascolare nei loro studi di fase II/III. A febbraio 2013 la FDA ha richiesto

i dati riguardanti gli outcome cardiovascolari anche per l'insulina degludec prima dell'approvazione negli Stati Uniti⁽²⁰⁾. Nel 2012, le autorità regolatorie giapponesi e per l'agenzia Europea del farmaco hanno espresso opinioni differenti a proposito del rischio cardiovascolare, approvando l'uso di degludec.

Insulina LYS2605541

LYS2605541 è un'insulina a lunga durata d'azione costituita da insulina lispro modificata con una porzione di 20-kDa di polietilenglicole (PEG) a livello della lisina B28 attraverso un legame covalente di uretano, che determina un aumento delle dimensioni e dell'idrodinamicità del complesso insulinico⁽²¹⁾. L'aumento della dimensioni molecolari ritarda l'assorbimento dell'insulina e ne riduce la clearance, prolungandone così la durata d'azione. LYS2605541 ha un'affinità di legame inferiore per il recettore insulinico e per IGF-1 rispetto alla lispro e possiede un potenziale mitogenico minore rispetto all'insulina umana⁽²²⁾; l'emivita è di 24-45 ore e la durata d'azione supera le 36 ore⁽²³⁾, indipendentemente dai livelli di funzionalità renale. Studi condotti sugli animali suggeriscono che la struttura molecolare di LYS2605541 conferisca un'azione selettiva a livello del fegato con trasporto facilitato attraverso i sinusoidi epatici e ridotto trasporto verso i tessuti periferici, come il tessuto adiposo⁽²⁴⁾. Diversi trials clinici hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dell'insulina LYS2605541 rispetto alla glargine^(25,26). In pazienti con diabete mellito tipo 2 trattati con LYS2605541 o glargine una volta al giorno per 12 settimane (in associazione a metformina e/o sulfanilurea) sono stati riportati risultati simili nei 2 gruppi in termini di glicemia a digiuno (-25.9 versus -24.5 mg/dl, rispettivamente) e HbA1c (-0.7% per entrambi i gruppi).

La frequenza di ipoglicemie totali e notturne è risultata invece sovrapponibile tra i 2 gruppi (1.34 versus 1.52 eventi/30 giorni e 0.25 versus 0.39 eventi/30 giorni, rispettivamente). La variabilità della glicemia intragiornaliera è risultata inferiore nei pazienti trattati con LYS2605541 rispetto ai pazienti trattati con glargine (34.4 versus 39.1 mg/dl). In un altro studio condotto su pazienti con diabete di tipo 1, LYS2605541 è stata confrontata con glargine, in monosomministrazione giornaliera associate ad insulina prandiale ai 3 pasti per 8 settimane. LYS2605541 ha determinato livelli medi inferiori di glicemia giornaliera (144 versus 152 mg/dl, $p < 0.001$), minor variabilità della glicemia a digiuno e maggior riduzione dei livelli di HbA1c (-0.59% versus -0.43%, $p < 0.001$).

L'ipoglicemia è risultata più frequente nei pazienti trattati con LYS2605541 (8.7 versus 7.4 eventi/30 giorni), anche se la frequenza di ipoglicemie notturne è risultata minore rispetto a glargine (0.9 versus 1.1 eventi/30 giorni). LYS2605541 è inoltre associata ad una modesta riduzione di peso rispetto a glargine (-0.6 versus +0.3 kg nel DMT2, $p < 0.01$; -1.2 versus +0.7 kg

nel DMT1, $p < 0.01$) in un periodo di trattamento di 12-16 settimane⁽²⁷⁾.

Nei pazienti trattati con LYS2605541 è stata riportata inoltre un'elevazione degli indici di necrosi epatica, che potrebbe essere secondaria ad una reazione di adattamento del fegato all'insulina PEGilata.

Glargine U300

Glargine U300 (Gla-U300) è una nuova formulazione di insulina glargine ad una concentrazione di 300 U/ml invece che 100 U/ml, che determina alterazione delle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche. Dopo la somministrazione, infatti, la Gla-U300 forma nel tessuto sottocutaneo un deposito compatto con una piccola area di superficie, che produce un rilascio più prolungato e più graduale rispetto all'insulina glargine.

Di conseguenza, la Gla-U300 è caratterizzata da un profilo farmacocinetico e farmacodinamico ancora più piatto e con una durata d'azione più prolungata rispetto alla glargine, permettendo un controllo glicemico più stretto oltre le 24 ore⁽²⁸⁾. Inoltre le due insuline condividono lo stesso processo di degradazione metabolica⁽²⁹⁾.

Due trials clinici di fase 3 hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza della Gla-U300 rispetto a glargine nei pazienti con DMT2.

Nel primo trial⁽³⁰⁾, i pazienti ($n = 807$) con DMT2 non controllato in terapia insulinica basal-bolus + ipoglicemizzanti orali ricevevano insulina glargine o Gla-U300 per 6 mesi in associazione con insulina ai pasti e ipoglicemizzanti orali. Si sono osservate riduzioni simili a 6 mesi in entrambi i gruppi nei livelli di HbA1c (-0.83%). Glargine U300 è stata associata ad una riduzione del 21% dell'incidenza di ipoglicemie notturne severe (percentuale di pazienti con almeno un evento) ed è stata ben tollerata, senza differenze negli eventi avversi osservati rispetto a glargine.

Nel secondo trial⁽³¹⁾, i pazienti con diabete mellito di tipo 2 ($n = 811$) sono stati trattati con insulina basale + ipoglicemizzanti orali. Gla-U300 ha determinato una riduzione simile nei livelli di HbA1c rispetto a glargine e una minor frequenza di ipoglicemie notturne.

Conclusione

L'introduzione di glargine e detemir, analoghi dell'insulina derivati da rDNA, ha rappresentato uno dei passi avanti più significativi degli anni 40. Confrontate con NPH, entrambe queste insuline conferiscono un rischio di ipoglicemie, soprattutto notturne, inferiore e riducono la variabilità della glicemia giorno per giorno, grazie alla loro formulazione solubile.

Degludec, insulina acilata di nuova generazione, ha sicuramente portato un ulteriore miglioramento a questo riguardo avendo profili di farmacocinetica più ripetibili e costanti associati ad una riduzione degli episodi ipoglicemici. Degludec ha completato i trial di fase III ed essendo stata approvata e introdotta in commercio in

Giappone ed Europa e potrà nel prossimo futuro rendere la terapia insulinica più sicura e potrà favorire la sua introduzione in una fase sempre più precoce dell'algoritmo terapeutico del diabete di tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

1. Rosenfeld L, Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem* 48:2270-88, 2002.
2. Scott DA, Fisher AM. Studies on insulin with protamine. *J Pharmacol Exp Ther* 58: 78-92, 1936.
3. Krayenbuhl C, Rosenberg T. Crystalline protamine insulin. *Rep Steno Mem Hosp Nord Insulinlab*, 1:60-73, 1946.
4. Oakley W, Hill D, Oakley N. Combined use of regular and crystalline protamine (NPH) insulins in the treatment of severe diabetes. *Diabetes* 15(3):219-222, 1966.
5. Hallas-Møller K. The lente insulins. *Diabetes* 5(1): 7-14, 1956.
6. Brange J. Insulin preparations. In *Galenics of insulin: the Physicochemical and Pharmaceutical Aspects of insulin Preparations*, Brange J, Skelbabeck-Pedersen B, Langkjaer L (eds). Springer-Verlag: Berlin, 17-31, 1987.
7. Schlichtkrull J, Brange J, Christiansen AH et al. Mono-component insulin and its clinical implications. *Horm Metab Res* 5(Suppl 1): 134-143, 1974.
8. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 352(2):174-183, 2005.
9. Owens DR. Insulin preparations with prolonged effect. *Diabetes Technol Ther* 13(Suppl 1): S5-S14, 2011.
10. Jørgensen S, Vaag A, Langkjaer L, et al. NovoSol Basal : pharmacokinetics of a novel soluble long acting insulin analogue. *BMJ* 299(6696): 415-419, 1989.
11. Zeuzem S, Stahl E, Jungmann E, et al. In vitro activity of biosynthetic human diarginylinsulin. *Diabetologia* 33(2):65-71, 1990.
12. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 29(8): 2104-2114, 2012.
13. Heller S, Buse J, Fisher M, et al. Insulin degludec, an ultra-long acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN basal-bolus type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 379 (9825): 1489-1497, 2012.
14. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab* 98(3):1154-1162, 2013.
15. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 35(12): 2464-2471, 2012.
16. Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting 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* 379 (9825): 1498-1507, 2012.
17. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 36(4): 858-864, 2013.
18. Gough SC, Bhargava A, Jain R, et al. Low-volume insulin degludec 200 units/mL once daily improves glycemic control similar to insulin glargine with low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomised, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care* 36(9): 2536-2542, 2013.
19. Philis-Tsimikas A, Del Prato S, Satman I, et al. Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. *Diabetes Obes Metab* 15(8): 760-766, 2013.
20. Novo Nordisk. Company announcement, 10 February 2013. http://www.novonordisk.com/include/asp/execute_news_attachment.asp?sAttachmentGUID=83700060-0ce3-4577-a35a-f3e57801637d (20 July 2013).
21. Hansen RJ, Cutler GB Jr, Vick A, et al. LY2605541: Leveraging hydrodynamic size to develop a novel basal insulin. *Diabetes* 61(Suppl. 1): A228 (abstract), 2012.
22. Owens RA, Lockwood JF, Dunbar JD, et al. In vitro characterization of novel basal insulin LY2605541: reduced mitogenicity and IGF-IR binding (Abstract 1643-P). *Diabetes* 61 (Suppl 1): A425, 2012.
23. Sinha VP, Howey DC, Wei Soon DK, et al. Single-dose pharmacokinetics (PK) and glucodynamics (GD) of the novel, long-acting basal insulin LY2605541 in healthy subjects (Abstract 1063-P). *Diabetes* 61 (Suppl 1): A273, 2012.
24. Moore MC, Smith MS, Sinha VP, et al. Novel PEGylated basal insulin LY2605541 has a preferential hepatic effect on glucose metabolism. *Diabetes* Oct 2, 2013.
25. Bergenstal RM, Rosenstock J, Arakaki RF, et al. A randomized, controlled study of once-daily LY2605541: a novel long-acting basal insulin versus insulin glargine in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 35 (11): 2140-2147, 2012.
26. Rosenstock J, Bergenstal RM, Blevins TC, et al. Better glycemic control and weight loss with the novel long-acting basal insulin LY2605541 compared with insulin glargine in type 1 diabetes: a randomized, crossover study. *Diabetes Care* 36(3): 522-528, 2013.
27. Jacobson SJ, Rosenstock J, Bergenstal RM, et al. Contrasting weight changes with LY2605541: a novel long-acting insulin, and insulin glargine despite similar improved glycemic control in T1D and T2D (Abstract 1023-P). *Diabetes* 61(Suppl 1): A 262, 2012.
28. Tillner J, Bergmann K, Teichert L, et al. Euglycemic clamp profile of the new insulin glargine U300 formulation in patients with type 2 diabetes (T1DM) is different from glargine U100 (Abstract 920-P) *Diabetes* 62(Suppl 1): A234, 2013.
29. Steinstraesser A, Schmidt R, Bergmann K, Dahmen R, Becker RHA. Investigational new insulin glargine 300U/mL has the same metabolism as insulin glargine 100U/mL. *Diabetes Obesity and Metabolism*, 2014.
30. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, et al. New insulin glargine formulation: glucose control and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin (EDITION I) (Abstract 43-LB). *Diabetes* 62 (Suppl 1A): LB12, 2013.
31. Yki-Jarvinen H, Bergenstal RM, Ziemien M, et al. An investigational new insulin U300: glucose control and hypoglycemia in people with type 2 diabetes on basal insulin and OADs (EDITION II) (abstract: OP-0075) Oral Presentation, World Diabetes Congress: Melbourne, Australia, 2-6 December 2013.