

AMD

il giornale di

*Rivista
dell'Associazione
Medici
Diabetologi*

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

Terapia insulinica: bisogni clinici e prospettive future

• Presentazione S. Gentile	• Presentation S. Gentile	3
• L'ipoglicemia: le varie dimensioni del problema in Italia A. Nicolucci	• Hypoglycemia in Italy: a multi-dimensional problem A. Nicolucci	5
• I limiti attuali della terapia insulinica P. Di Bartolo	• The limits of the current insulin therapy P. Di Bartolo	10
• Nuove possibilità per ottimizzare la terapia insulinica: prospettive future V.G. Crippa, M. Rossi, F. Perticone, L.D. Monti, P.M. Piatti	• New opportunities to optimize insulin therapy: future perspectives V.G. Crippa, M. Rossi, F. Perticone, L.D. Monti, P.M. Piatti	16

In copertina: esemplari di Donzella pavonina (*Thalassoma Pavo*), anno 2011.

Le foto, donate al Giornale di AMD, sono di Marco Gargiulo.

Marco Gargiulo è nato nel 1968, subacqueo dal 1973, fotografo subacqueo dal 1979, Campione Italiano individuale FIPSAS di Fotografia Subacquea Digitale Reflex 2011, Campione Italiano individuale e per Società FIPSAS di Safari Fotografico Subacqueo Cat. ARA MASTER 2010.

www.marcogargiulo.com marco.gargiulo@novartis.com

Terapia insulinica: bisogni clinici e prospettive future



Sandro Gentile

s.gentile1949@gmail.com

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli

Parole chiave: Insulin, Terapia iniettiva, Diabete mellito, Nuove insuline

Key words: Insulin, Injection therapy, Diabetes mellitus, New insulins

Il Giornale di AMD, 2014;17; 3S:3-4

Al congresso annuale dell'American Physiological Society, tenutosi durante le vacanze natalizie del 1921 a New Haven, nel Connecticut (USA), un giovane medico canadese riferì di aver isolato, insieme a un collaboratore, una secrezione interna del pancreas che induceva la diminuzione, fino a valori normali, del livello di **glicemia** di cani sottoposti ad asportazione del pancreas, e di aver mantenuto gli animali liberi da diabete per diverse settimane, con iniezioni periodiche della sostanza e misure dietetiche speciali⁽¹⁻⁴⁾.

La scoperta dell'insulina da parte del di Frederick Grant Banting e del suo studente e assistente, Charles Herbert Best, ebbe una grande risonanza nel campo della scienza medica del tempo.

Il loro lavoro dimostrava in modo decisivo che il pancreas, mediante le sue secrezioni interne, svolge una funzione diretta nel metabolismo dei carboidrati, e concludeva 30 anni di ricerche internazionali tese a individuare questo ipotetico ed esclusivo ormone.

Iniziava così una delle più affascinanti rivoluzioni nel campo della medicina destinata a cambiare radicalmente la storia naturale del diabete mellito, malattia tristemente nota fino dall'antichità e per i suoi effetti devastanti in termini di mortalità precoce e comorbidità esasperata. Ma le aspettative di cura furono rapidamente turbate da un fenomeno noto solo in parte e che invece cominciava ad affacciarsi sulla scena clinica in modo prepotente: l'ipoglicemia. I primi casi erano realmente seri, tanto che lo stesso Banting nel corso di una conferenza scientifica definì l'opera del medico nel controllo del diabete e dell'ipoglicemia come un compito "diabolico"^(5,6).

A distanza di 90 anni circa il progresso tecnologico ha compiuto enormi passi in avanti. Nuove tecnologie hanno consentito di disporre di preparazioni insuliniche, prima purificate - rispetto ai prodotti estrattivi originali -, poi umane o umanizzate con le tecniche ricombinanti, con farmacocinetica modificata grazie all'utilizzo di zinco, protamina ed ancora in forma cristallina, sono state mescolate varie preparazioni per ottenute forme bifasiche, è venuto poi il tempo delle forme monometriche, con inversioni di aminoacidi, aggiunta di molecole per modificarne la farmacocinetica o modifiche del pH.

Tutti questi tentativi sono stati fatti per realizzare l'insulina "perfetta" o, almeno, un insieme di molecole in grado di riprodurre il meglio possibile la fisiologia della secrezione insulinica. Certamente sono stati raggiunti traguardi impensabili un tempo ma i problemi non sono stati superati completamente.

Abbiamo ancora un grave problema legato al timore all'ipoglicemia, causa di un calo significativo dell'aderenza anche in pazienti tipo 1^(7,8), oltre che di inerzia degli stessi medici⁽⁹⁾. Non abbiamo ancora risolto il problema dell'incremento del peso legato alla terapia insulinica⁽¹⁰⁾ e ci confrontiamo ancora con un problema molto più diffuso di quanto si creda, rappresentato dalle alterazioni della farmacocinetica dell'insulina legata ad errori di tecnica iniettiva, causa di spiccata variabilità glicemica e di cattivo compenso metabolico⁽¹¹⁾.

L'Associazione Medici Diabetologi ha da sempre nella propria ragion d'essere il miglioramento delle cure attraverso la realizzazione di percorsi formativi, la ricerca scientifica e la descrizione di percorsi clinici ottimizzati e si muove simultaneamente su questi campi: ha prodotto e sta producendo dati importanti sul tema dell'ipoglicemia⁽¹²⁾, diffonde documenti e iniziative sulle tecniche iniettive^(13,14), affronta per la seconda volta un supplemento proprio sulle tematiche della terapia insulinica e dell'ipoglicemia. Questo supplemento al numero 3 del volume 17 del Giornale di AMD⁽¹⁵⁾ è il risultato dell'esperienza di colleghi esperti che mettono a disposizione dei lettori il proprio background culturale e i più recenti risultati della ricerca.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Banting FG. The history of insulin. *Edinburgh Med J* 36:1-18, 1929.
2. Banting FG. Unpublished memoir, [from the Banting Papers]. Toronto, Canada: University of Toronto Archives, 1940.
3. Bliss M. The discovery of insulin. Chicago: University of Chicago Press, 45-58, 1982.
4. Louis Rosenfeld. Insulin: Discovery and Controversy *Clinical Chemistry* 48(12); 2270-2288, 2002.

5. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Can Med Assoc J* 12(3):141-6, 1922.
6. Banting FG, Campbell WR, Fletcher AA. Further Clinical Experience with Insulin (Pancreatic Extracts) in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Br Med J* 6;1(3236):8-12, 1923.
7. Lopez JM, Annunziata K, Bailey RA, Rupnow MF, Morisky DE. Impact of hypoglycemia on patients with type 2 diabetes mellitus and their quality of life, work productivity, and medication adherence. *Patient Prefer Adherence* 8:683-92, 2014.
8. Peyrot M, Burns KK, Davies M, Forbes A, Hermanns N, Holt R, Kalra S, Nicolucci A, Pouwer F, Wens J, Willaing I, Skovlund SE. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs 2 (DAWN2): a multinational, multi-stakeholder study of psychosocial issues in diabetes and person-centred diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract* 99(2):174-84, 2013.
9. Strain WD, Cos X, Hirst M, Vencio S, Mohan V, Vokó Z, Yabe D, Blüher M, Paldánus PM. Time to do more: Addressing clinical inertia in the management of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. May 27. pii: S0168-8227(14)00219-8. doi: 10.1016/j.diabres.2014.05.005, 2014.
10. Russell-Jones D¹, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes: causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes Metab* 9(6):799-812, 2007.
11. Gentile S, Agrusta M, Guarino G, Carbone L, Cavallaro V, Carucci I, Strollo F. Metabolic consequences of incorrect insulin administration techniques in aging subjects with diabetes. *Acta Diabetol* 48(2):121-5, 2011.
12. Giorda CB, Rossi MC, Nicolucci A and Study Group HYPOS-1 of AMD. Incidence and factors associated with severe and symptomatic hypoglycemia in type 2 diabetes, Results of HYPOS-1 Study. Submitted JAMA.
13. Standard di Cura AMD-SID 2014. www.aemmedi.it.
14. Ceriello A, Gallo M, Candido R, De Micheli A, Esposito K, Gentile S, Medea G. Personalized therapy algorithms for type 2 diabetes: a phenotype-based approach. *Pharmacogenomics Pers Med* 7:129-36, 2014.
15. Ipoglicemia e diabete: tra temi tradizionali e approcci innovativi. *Il Giornale di AMD* 16 (Suppl 2): 2-20, 2013.

L'ipoglicemia: le varie dimensioni del problema in Italia



A. Nicolucci
nicolucci@negrisud.it

Dipartimento di farmacologia clinica e epidemiologia, Fondazione Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH)

Parole chiave: Ipoglicemia, Diabete mellito, Costi del diabete
Key words: Hypoglycemia, Diabetes mellitus, Diabetes costs

Il Giornale di AMD, 2014;17; 3S:5-9

Riassunto

Le ipoglicemie rappresentano una evenienza frequente, in entrambi i tipi di diabete e in tutte le fasce di età, come documentato da diversi studi di grandi dimensioni recentemente condotti in Italia. Sia le ipoglicemie severe che quelle sintomatiche interferiscono con un'ampia gamma di attività quotidiane, ed hanno un impatto negativo sul benessere fisico e psicologico e si associano a più elevati livelli di distress e a maggiori paure per le ipoglicemie.

Gli episodi di ipoglicemia si associano ad un aumentato consumo di risorse, sia per l'intensificazione dell'automonitoraggio della glicemia, sia per gli accessi al pronto soccorso e per i ricoveri in ospedale. Oltre ai costi diretti, le ipoglicemie determinano importanti costi indiretti legati alla perdita di produttività e all'assenteismo.

La scelta di strategie che minimizzano il rischio di ipoglicemie, soprattutto nelle categorie di pazienti più vulnerabili, può pertanto rappresentare un importante aspetto per garantire una maggiore accettazione della malattia ed una maggiore adesione, con un risvolto positivo sulla qualità di vita, sul rischio di complicanze a lungo termine e sui costi.

Summary

Hypoglycemia represents a common complication of type 1 and type 2 diabetes at all ages, as documented by recent large observational studies conducted in Italy. Not only severe hypoglycemia, but also symptomatic episodes can interfere with a wide range of daily activities, negatively impact on physical and psychological well-being, and increase diabetes related distress and hypoglycemia fears.

Hypoglycemia is associated with increased healthcare resource utilization, caused by an increase in blood glucose self-monitoring frequency, admissions to emergency room and hospitalizations. In addition to direct costs, hypoglycemia is also responsible of important indirect costs, caused by loss of productivity and absenteeism.

The choice of strategies able to minimize the risk of hypoglycemia, particularly among vulnerable patients, represents an important priority in order to ensure a greater acceptance of

the disease and better compliance. This will in turn translate into better quality of life, lower risk of complications and lower healthcare costs.

Introduzione

Negli ultimi anni è cresciuta nel mondo diabetologico l'attenzione alle ipoglicemie, prima considerate quasi un prezzo inevitabile da pagare per il raggiungimento di un adeguato controllo metabolico. Numerosi studi hanno infatti documentato l'impatto negativo delle ipoglicemie in termini clinici, sociali ed economici, enfatizzando quindi la necessità di approcci terapeutici in grado di minimizzare il rischio di questo frequente effetto collaterale di alcune terapie per il diabete.

Una esaustiva valutazione del problema ipoglicemie nel nostro paese è stata resa possibile da una serie di studi recenti di grandi dimensioni, condotti in tutte le fasce di età, che hanno portato alla luce importanti spunti di discussione. In particolare, lo studio HYPOS (Hypoglycemia Prevalence Observational Study)⁽¹⁾ ha coinvolto 2025 persone adulte con DM1 e DM2, lo studio HYSBERG (Hypoglycemia Social Burden in the Elderly and Related Geriatric problems)⁽²⁾ è stato condotto in 1323 soggetti di età ≥ 65 anni, mentre lo studio SHIP-D (Severe Hypoglycemia and ketoacidosis In Pediatric population with type 1 Diabetes)⁽³⁾ ha riguardato 2025 soggetti di età compresa fra 0 e 18 anni. Ulteriori informazioni sull'impatto sociale delle ipoglicemie derivano dallo studio DAWN 2 (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs - 2), una ampia iniziativa internazionale che coinvolge 17 Paesi fra i quali l'Italia^(4,5).

Dati epidemiologici

Le ipoglicemie rappresentano il più comune effetto collaterale di molte terapie per il diabete. In base ai dati dello studio HYPOS, l'incidenza di ipoglicemie severe nelle persone con DM2 è pari a 9 casi ogni 100 perso-

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

ne in un anno, ma sale a 15 casi negli ultrasessantacinquenni⁽¹⁾. Un dato sovrapponibile è emerso dallo studio HYSBERG, con una incidenza di ipoglicemie severe fra gli anziani di 14.9 eventi per ogni 100 persone/anno⁽²⁾. Questi dati devono fare riflettere, perché mostrano come nella vita reale l'incidenza delle forme più severe di ipoglicemia sia sostanzialmente più elevata di quanto riportato nei trials clinici. Ad esempio, l'incidenza di ipoglicemie severe nel braccio intensivo degli studi ACCORD, ADVANCE e VADT era di 3.1, 7.0 e 12.0 eventi per 100 persone/anno rispettivamente⁽⁶⁻⁸⁾, nonostante approcci terapeutici particolarmente aggressivi e poco replicabili nella pratica clinica.

L'incidenza di ipoglicemie severe risulta ancora più elevata nei soggetti adulti con DM1, essendo pari a 49 episodi per 100 persone/anno⁽⁹⁾. In pratica, il 16.5% dei pazienti presenta almeno un episodio nel corso di un anno. Più bassa risulta l'incidenza nei bambini con DM1, come documentato nello studio SHIP-D⁽³⁾. Sulla popolazione complessiva fra 0 e 18 anni l'incidenza è risultata pari a 7.7 casi per 100 persone/anno, con un dato tuttavia più elevato al di sotto dei 5 anni di età (13.3 per 100 persone/anno). Contrariamente al DM2, i tassi di ipoglicemie severe registrati sono più bassi di quelli riportati in letteratura. Ad esempio, nello studio DCCT l'incidenza di ipoglicemie severe nel braccio intensivo era di 62 casi per 100 persone/anno e saliva a 85.7 casi fra gli adolescenti⁽¹⁰⁻¹¹⁾. L'introduzione degli analoghi dell'insulina ha sicuramente contribuito a migliorare il profilo di sicurezza della terapia multi iniettiva.

Lo studio HYPOS ha anche permesso di quantificare l'impatto delle ipoglicemie sintomatiche (Tabella 1)^(1,9). Fra i soggetti con DM2, l'incidenza oscilla fra i 6 episodi per persona/anno fra i trattati con ipoglicemizzanti orali non secretagoghi e 18 episodi fra i soggetti trattati con regime basal-bolus, mentre fra i soggetti con DM1 l'incidenza raggiunge i 53 episodi per persona/anno.

Per quanto riguarda i fattori di rischio, lo studio HYPOS ha documentato che il rischio di ipoglicemie severe cresce con l'età e la durata del diabete, è doppio nelle donne rispetto agli uomini, è tre volte maggiore in chi ha avuto precedenti episodi di ipoglicemia severa, ma anche in chi ha avuto episodi di ipoglicemia sinto-

matica, è doppio in presenza di terapia insulinica basal-bolus rispetto a terapia orale con farmaci non secretagoghi, è più levato del 70% in presenza di neuropatia sensitivo motoria ed è doppio in presenza di neoplasie⁽¹⁾. Sebbene lo studio HYPOS non abbia documentato un rischio di ipoglicemie severe particolarmente elevato associato all'uso dei farmaci secretagoghi, altre fonti informative ribadiscono il ruolo di questa classe di farmaci nel determinare ipoglicemie severe. Da una analisi di 2599 accessi al pronto soccorso per ipoglicemia severa, è emerso che l'età media dei soggetti era di 71 anni e che il 36% dei casi era in trattamento con ipoglicemizzanti orali. Di questi, l'80% era rappresentato da secretagoghi e di questi ultimi il 61% da glibenclamide⁽¹²⁾. Da uno studio analogo riguardante 126 accessi per ipoglicemia severa al pronto soccorso dell'ospedale di Livorno (età media 77 anni), è emerso che il 48% degli accessi era legato all'uso di soli ipoglicemizzanti orali e in tutti i casi era presenta un farmaco secretagogo⁽¹³⁾. Fra i soggetti che hanno richiesto un ricovero di due o più giorni, il 68% era in trattamento con sulfaniluree, e il 78% di questi presentava insufficienza renale cronica (creatininemia ≥ 1.5 mg/dl).

Questi ultimi dati rappresentano una importante base di riflessione riguardo l'appropriatezza terapeutica. I dati degli Annali AMD, riguardanti oltre mezzo milione di persone seguite presso 300 strutture specialistiche in tutta Italia, documentano infatti che circa un terzo delle persone con diabete di tipo 2 di età >65 anni e con ridotta funzionalità renale (filtrato glomerulare fra 31 e 60 ml/min) sono in trattamento con sulfaniluree⁽¹⁴⁾. Inoltre, la quota di soggetti trattati con glibenclamide cresce con l'età: al di sopra dei 75 anni circa una persona su due trattata con sulfaniluree assume glibenclamide.

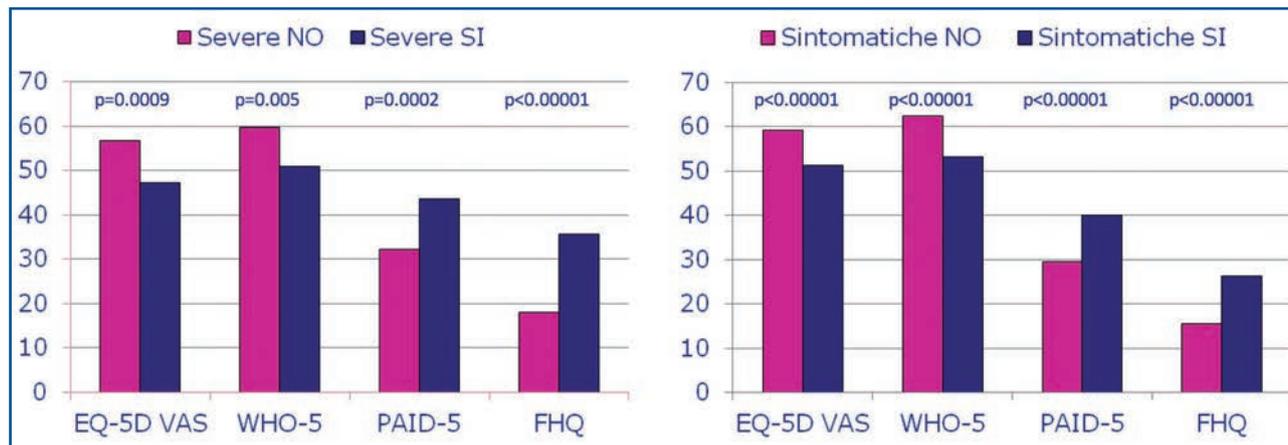
L'impatto sociale

Dal punto di vista sociale, il verificarsi di episodi di ipoglicemia ha un impatto negativo su molti aspetti della vita quotidiana, quali l'attività lavorativa, la vita sociale, la guida, la pratica sportiva, le attività del tempo libero, il sonno. Come conseguenza, le persone che hanno avuto esperienza di ipoglicemie, specie se severe,

Tabella 1. Incidenza delle ipoglicemie sintomatiche nel DM1 e nel DM2: risultati dello studio HYPOS (numero di episodi per persona/anno).

Ivoglicemie	DM2 OHA non secretagoghi	DM2 OHA secretagoghi	DM2 Basal: oral	DM2 Altri schemi insulina	DM2 Basal: bolus	DM1
Sintomatiche totali	5,57	9,5	10,76	14,55	18,36	53,3
Sintomatiche diurne	3,58	8,05	9,0	10,97	14,41	33,9
Sintomatiche notturne	1,16	1,06	1,9	3,75	4,42	13,5

Figura 1. Studio HYPOS: impatto delle ipoglicemie severe e delle ipoglicemie sintomatiche su diverse dimensioni della qualità di vita nelle persone con DM2⁽¹⁵⁾. EQ-5D VAS: benessere fisico; WHO-5: benessere psicologico; PAID-5: distress legato al diabete; FHQ: paura delle ipoglicemie.



tendono a riportare una peggiore qualità di vita e maggiori preoccupazioni legate alla malattia. Ad esempio, nello studio HYPOS i soggetti che avevano sofferto di uno o più episodi di ipoglicemia severa negli ultimi 12 mesi riportavano valori significativamente più bassi di benessere fisico e psicologico, livelli più elevati di distress legato al diabete e maggiori paure delle ipoglicemie⁽¹⁵⁾ (Figura 1). Elevati livelli di distress, che stanno ad indicare un maggior peso nel gestire la patologia, maggiori preoccupazioni e minore accettazione del diabete, rappresentano un indicatore particolarmente sfavorevole, perché si associano ad una minore compliance con le attività di self-care e a peggior controllo metabolico⁽¹⁶⁾. Tuttavia, anche l'esperienza di ipoglicemie sintomatiche esercita un effetto negativo comparabile sulla qualità di vita. Sia lo studio HYPOS⁽¹⁵⁾ che lo studio HYSBERG⁽²⁾ hanno documentato un peggioramento progressivo del benessere fisico e psicologico e un aumento progressivo del distress e della paura delle ipoglicemie al crescere del numero di episodi registrati nelle ultime 4 settimane (Figura 1).

L'impatto negativo delle ipoglicemie sulla qualità di vita determina a sua volta l'adozione di comportamenti volti ad evitare il ripetersi degli episodi. Lo studio HYPOS ha evidenziato ad esempio che dopo un episodio di ipoglicemia la metà dei soggetti con DM1 e un quarto di quelli con DM2 tende a ridurre la dose successiva di farmaco, mentre uno su dieci per entrambi i tipi di diabete evita di assumere la dose successiva, con risvolti negativi sul controllo metabolico⁽¹⁵⁾.

Lo studio HYSBERG ha anche documentato l'interferenza delle ipoglicemie con un importante aspetto delle vite quotidiane, quale la guida dell'auto. A parità di età, un ultrasessantacinquenne su due guida ancora l'auto, ma fra coloro che hanno avuto una ipoglicemia severa la percentuale scende al 20%. Analogamente, fra coloro che non riferivano ipoglicemie sintomatiche il 60% guidava ancora l'auto, mentre fra coloro che

nelle ultime 4 settimane avevano avuto 3 o più episodi la percentuale scendeva al 33%.

Ulteriori informazioni derivano dallo studio DAWN-2, che ha documentato come in Italia circa il 60% degli intervistati sia preoccupato per le ipoglicemie, rispetto ad una media del 49% per i paesi europei⁽⁹⁾. Anche nello studio DAWN-2 l'esperienza pregressa di una ipoglicemia severa si associava a livelli significativamente più elevati di distress e a minore benessere psicologico, sia nelle persone con DM1 che in quelle con DM2⁽¹⁷⁾. La paura delle ipoglicemie coinvolge anche i familiari della persona con diabete. Sempre dallo studio DAWN 2 è emerso che il 64% dei familiari è preoccupato che il proprio caro possa avere un episodio di ipoglicemia⁽¹⁸⁾.

Il consumo di risorse

Le ipoglicemie sono gravate da un importante fardello economico.

Come mostrato nello studio HYPOS, l'esperienza di ipoglicemie determina un aumento della frequenza dell'automonitoraggio glicemico. In particolare, in seguito ad un episodio di ipoglicemia il 63% dei soggetti con DM1 e il 51% di quelli con DM2 hanno dichiarato di aver aumentato la frequenza dei controlli nei giorni successivi⁽¹²⁾.

L'impatto economico più importante è tuttavia legato alle ospedalizzazioni. Dall'analisi dei database amministrativi della Regione Puglia relativi ad 8 anni, sono stati rilevati oltre 10,000 ricoveri associati alle ipoglicemie⁽¹⁹⁾. Nel periodo esaminato l'incidenza di ricoveri associati a ipoglicemie si è ridotta del 42%, con riduzioni più marcate fra i bambini e i grandi anziani. Tuttavia, i costi sono aumentati del 32%; il costo medio per ricovero è risultato pari a circa 2300 euro se l'ipoglicemia era in diagnosi principale e di circa 3500 euro se l'ipoglicemia era in diagnosi secondaria. In pratica, un singolo ricovero per ipoglicemia costa al sistema sanitario

nazionale lo stesso importo che si spende in media per assistere per un anno una persona con diabete. Se si proiettano all'Italia i dati della Puglia, si può stimare che ogni anno ci siano oltre 19,000 ricoveri per ipoglicemia, per un importo complessivo di circa 57 milioni di euro. Questi dati sono ampiamente sottostimati, poiché non tengono in considerazione gli accessi al pronto soccorso che non sfociano in un ricovero. Ad esempio, lo studio sugli accessi in emergenza per ipoglicemie nell'ospedale di Livorno ha documentato che il 28.6% dei casi richiedeva un ricovero di due o più giorni⁽¹³⁾. Nello studio SIMEU, su 2599 accessi al pronto soccorso per ipoglicemie, il 44% dei casi è stato trattato e reinviato al proprio medico curante, il 18% è stato tenuto in osservazione per meno di 24 ore, il 31% è stato ricoverato per più di 24 ore, il 7% ha rifiutato il ricovero, mentre 6 pazienti sono deceduti in pronto soccorso⁽¹²⁾.

Oltre ai costi diretti dell'assistenza, le ipoglicemie sono anche responsabili di importanti costi indiretti legati alla perdita di produttività e all'assenteismo. A tale riguardo, non esistono dati italiani, ma uno studio condotto in 4 Paesi (USA, Germania, Francia, Gran Bretagna)⁽²⁰⁾ ha documentato che fra coloro che avevano riferito un episodio di ipoglicemia minore durante le ore lavorative, il 18.3% riportava un'assenza dal lavoro per una media di 9.9 ore. Fra coloro che avevano avuto un episodio al di fuori dell'orario di lavoro, il 22.7% è arrivato tardi al lavoro o non si è recato al lavoro. La perdita di produttività è stata massima per gli episodi notturni, con una media di 14.7 ore di lavoro perse. Nella settimana successiva all'episodio è stato registrato un eccesso medio di test dell'automonitoraggio di 5.6 test. Il numero di ore di lavoro perse determina costi indiretti compresi fra 26 e 55 dollari per episodio, cui si aggiungono i costi out of pocket per il paziente. I costi sembrano marginali, ma se moltiplicati per il numero di episodi/paziente si traducono in un costo medio per paziente/anno di 2294 \$. L'elevata prevalenza di soggetti affetti da ipoglicemie sintomatiche fornisce quindi un'idea di quanto i costi indiretti possano incidere sul totale della spesa causata dalle ipoglicemie.

Conclusioni

Minimizzare il rischio di ipoglicemie rappresenta una importante priorità terapeutica nelle persone con diabete di tutte le età. Il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva rappresenta da questo punto di vista un aspetto fondamentale. Una maggiore consapevolezza dell'importanza del fenomeno ipoglicemie, spesso misconosciuto, e il riconoscimento della qualità della vita come importante mediatore fra decisioni cliniche e risultati è un passo fondamentale per migliorare l'assistenza alle persone con diabete. Gli elevati livelli di distress e l'impatto negativo sul benessere psicologico possono infatti determinare una bassa adesione alle attività di self-care e alle terapie, con conseguente difficoltà

nel raggiungere i target terapeutici. L'assistenza può essere migliorata grazie ad una maggiore attenzione agli aspetti rilevanti per il paziente e ad una maggiore cura nel minimizzare gli effetti collaterali dei trattamenti, oltre ad una migliore comunicazione e ad un più attivo coinvolgimento della persona con diabete nella gestione della malattia. La scelta di strategie che minimizzano il rischio di ipoglicemie, soprattutto nelle categorie di pazienti più vulnerabili, può pertanto rappresentare un importante aspetto per garantire una maggiore accettazione della malattia ed una maggiore adesione, con un risvolto positivo sulla qualità di vita, il rischio di complicanze a lungo termine e i costi.

BIBLIOGRAFIA

1. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Corsi A, Iannarelli R, Baccetti F, Lucisano G, Nicolucci A, Rossi MC, on behalf of the HYPOS-1 Study Group. Incidence and Correlates of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. The Hypos-1 Study. *J Diabetes Metab* 5: 344, 2014.
2. Nicolucci A, Pintaudi B, Rossi MC, Messina R, Dotta F, Sesti G, Caputo S, Lauro R. The social impact of severe hypoglycemia in elderly patients with type 2 diabetes. *Proceedings of the IDF world diabetes congress*, Melbourne, P-1886, 2013.
3. Cherubini V, Pintaudi B, Rossi MC, Lucisano G, Pellegrini F, Chiumello G, Frongia AP, Monciotti C, Patera IP, Toni S, Zucchini S, Nicolucci A, on behalf of the SHIP-D Study Group. Severe hypoglycemia and ketoacidosis over one year in Italian pediatric population with type 1 diabetes mellitus: A multicenter retrospective observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 24:538e546, 2014.
4. Peyrot M, Burns KK, Davies M, Forbes A, Hermanns N, Holt R, Nicolucci A et al. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs 2 (DAWN2): a multinational, multi-stakeholder study of psychosocial issues in diabetes and person-centred diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract* 99: 174-184, 2013.
5. Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RIG, Comaschi M, Hermanns N, et al. on behalf of the DAWN2 Study Group. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2TM): Cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. *Diabet Med* 30, 767-777, 2013.
6. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545-59, 2008.
7. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, Woodward M, Ninomiya T, Neal B, MacMahon S, Grobbee DE, Kengne AP, Marre M, Heller S; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 363:1410-8, 2010.
8. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360:129-39, 2009.
9. Agliarolo A, Antenucci D, Armentano V, Baccetti F, Chiambretti A, Chiaramonte F, Corsi A, Cucinotta D, Lucisano G, Gentile FM, Pintaudi B, Nicolucci A.

- Incidenza di ipoglicemie severe e sintomatiche nel diabete di tipo 1: lo studio HYPOS-1. Atti XIX congresso nazionale AMD; Roma, 29 maggio 1 giugno 2013.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-986, 1993.
 11. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 46:271-86, 1997.
 12. Marchesini G, Veronese G, Forlani G, Forlani A, Fabbri A, the Italian Association of Emergency Medicine (SIMEU) Study Group. Retrospective analysis of the burden of drug-induced hypoglycaemia in diabetes (SIMEU Study). Proceedings of the 49th annual meeting of the European Society for the Study of Diabetes Barcelona. S84, 2013.
 13. Di Cianni G, Goretti C, Onetto F, Lencioni C, Orsini P, Sannino C, Turco A, Pratesi M. Emergency hospitalizations for severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 50:463-4, 2013.
 14. Ceriello A, De Cosmo S, Gentile S, Giorda CB, Nicolucci A, Pontremoli R, Rossi MC, Russo GT. Monografie Annali AMD. Pattern assistenziali in relazione al livello di funzionalità renale. <http://www.aemmedi.it/files/pdf/Annali%20Rene%20per%20web.pdf>
 15. Gentile S, Chiambretti A, Cucinotta D, Gentile FM, Giorda CB, Lucisano G, Nicolucci A, Pellegrini F, Pintaudi B, Rossi MC, on behalf of the HYPOS-1 Study Group. Behavioral changes and psychological impact of symptomatic hypoglycemia: HYPOS-1 study. Proceedings of the IDF World Diabetes Congress, Melbourne, PD-0959, 2013.
 16. Rossi MC, Pintaudi B, Pellegrini F, Lucisano G, Gentile S, Vespasiani G, Marra G, Skovlund SE, Nicolucci A, on behalf of the BENCH-D AMD Study Group. The interplay between diabetes related distress and depression and their association with clinical and person-centered outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes* 63 (Suppl. 1): A197, 2014.
 17. Hermanns N, Nicolucci A, Comaschi M, Davies M, Escalante M et al, DAWN2 Study Group. Global prevalence of hypoglycemia: association to treatment factors, self-management education and quality of life measurements. Proceedings of the 49th annual meeting of the European Society for the Study of Diabetes, Barcelona. S242, 2013.
 18. Kovacs Burns K, Nicolucci A, Holt RIG, Willaing I, Hermanns N, et al. on behalf of the DAWN2 Study Group. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2TM): Cross-national benchmarking indicators for family members living with people with diabetes. *Diabet Med* 30:778-788, 2013.
 19. De Berardis G, Robusto F, D'Ettore A, Lepore V, Nicolucci A. Incidenza dei ricoveri per ipoglicemia e costi associati nelle persone con diabete mellito. *Informazione sui Farmaci* 38:8-13, 2014
 20. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health* 14:665-71, 2011.

I limiti attuali della terapia insulinica



P. Di Bartolo

p.dibartolo@ausl.ra.it

UO di Diabetologia, Provincia di Ravenna, AUSL della Romagna

Parole chiave: Insulina, Analoghi dell'insulina, Diabete mellito, Terapia multiiniettiva

Key words: Insulin, Insulin analogue, Diabetes mellitus, Multi-injective therapy

Il Giornale di AMD, 2014;17; 3S:10-14

Riassunto

La disponibilità di analoghi ad azione rapida lenta dell'insulina ha determinato un significativo ed in molti casi straordinario miglioramento nella qualità della cura proposta alle persone con diabete. Dopo oltre 15 anni di esperienza clinica con gli analoghi dell'insulina persistono però alcuni limiti. In almeno una parte della popolazione con Diabete di tipo 1, la disponibilità degli analoghi lenti ha, infatti, portato alla nostra attenzione il fenomeno pomeriggio. Così come in quota percentuale dei pazienti con diabete di tipo 1 le attuali basali hanno dimostrato di non possedere un reale profilo piatto, inducendo, in caso di somministrazione pre cena o bed time, una elevata frequenza di ipoglicemie notturne. In questi pazienti, così come avviene per i soggetti con effetto tramonto, i clinici si trovano costretti a escogitare soluzioni o compromessi terapeutici che si traducono in una compromissione della flessibilità della terapia con una restituzione al paziente di una percezione di una cura non flessibile e quindi "non perfetta". Infine la mancata flessibilità rappresenta anche nei pazienti con diabete di tipo 2 una barriera alla adesione al trattamento, non favorendo il superamento delle resistenze che sia i pazienti, sia i clinici pongono alla adozione ed infine alla intensificazione della terapia.

Summary

The availability of rapid and long acting insulin analogues has resulted in many cases in a significant and remarkable improvement in the quality of care offered to people with diabetes. After more than fifteen years of clinical experience with insulin analogues, however, some limitations still persist. In at least a part of the population with Type 1 diabetes the availability of the new basal insulin has brought to our attention the afternoon phenomenon. Moreover in a percentage of patients with type 1 diabetes the "new" basal insulin has showed of not owning a real flat profile, inducing, when administered pre dinner or bed time, a high frequency of nocturnal hypoglycaemia. In these patients, as well as in those with sunset phenomenon, clinicians are forced to devise therapeutic solutions or compromise that results in an impairment of the flexibility of the therapy has a perception from the patient that the cure is not flexible and therefore "not perfect." Finally a

barrier to the adherence to the treatment is the lack of flexibility also in patients with Type 2 diabetes, not favoring the overcoming of the resistance that either patients or clinicians pose to adopt and finally to the intensification of the therapy.

Introduzione

La disponibilità di analoghi ad azione rapida lenta dell'insulina ha determinato un significativo miglioramento nella qualità della cura proposta alle persone con diabete e questo è certamente vero sia nel diabete di tipo 1, sia nel diabete di tipo 2. Intervistando pazienti o i clinici che da decenni vivono nel "mondo" diabete e che, quindi, possono riportare le proprie esperienze con le "vecchie" insuline, insuline regolari umane, NPH e/o ultralente, potremmo apprezzare quanto gli analoghi abbiano veramente contribuito ad un miglioramento della "cura" in termini di flessibilità, possibilità di adattamento del trattamento alla vita del paziente, alimentazione, esercizio fisico, condizioni intercorrenti, ecc. Ma se la stessa intervista viene proposta a clinici e soprattutto a pazienti, che solo da pochi anni hanno "incontrato" la terapia insulinica e, quindi, hanno avuto esperienza esclusivamente con Lyspro, Aspart, Glulisina, Detemir o Glargine, lo scenario apparirà sotto un'altra visione e quelli che sono i seppur pochi margini di miglioramento di una terapia apparentemente non superabile risulteranno più evidenti.

Scopo di questo capitolo è di identificare ed approfondire i limiti delle attuali terapie insuliniche, come questi impattino nella vita dei pazienti e di analizzare le soluzioni terapeutiche che i clinici oggi propongono ai pazienti nel tentativo di colmare i difetti anche delle più moderne insuline.

Diabete di tipo 1

Effetto Tramonto o Effetto Pomeriggio

Questo fenomeno si è reso evidente all'attenzione del clinico dopo l'introduzione dell'insulina glargine

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

Figura 1. Profili glicemici giornalieri di un soggetto con Il Fenomeno tramonto/pomeriggio presente (A-Phpos), e di un soggetto con effetto tramonto/pomeriggio non evidente (A-Phneg). Da F. Porcellati, et al. *Diabetes* 54 (Suppl. 1):A129, 2005. Modificato⁽²⁾.

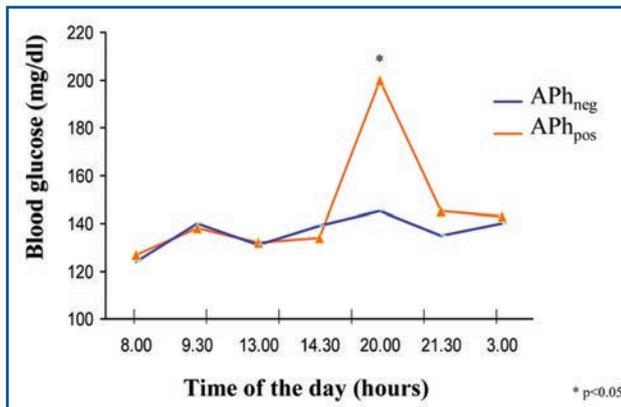
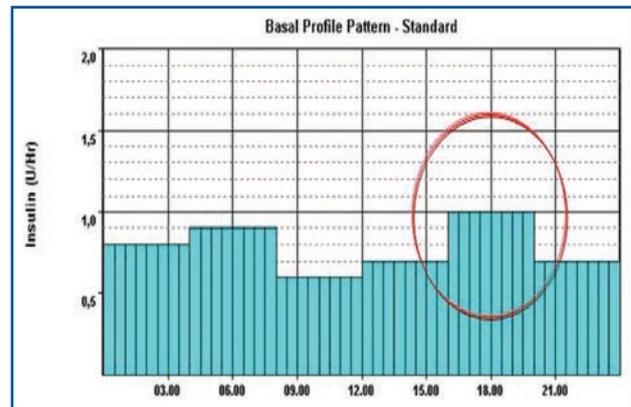


Figura 2. Profili di basalizzazione medi di 17 pazienti trattati con CSII. L'effetto tramonto, cerchio rosso, si è rivelato essere presente nel 30% dei soggetti. Da: Di Bartolo P et al. *Diabetes Technol Ther.* 2008 Dec; 10:495-8. Modificato⁽⁴⁾.



nella terapia del diabete di tipo 1. In alcuni pazienti la glargine induce questo “nuovo” fenomeno ovvero un aumento della glicemia pre cena a fronte di un ottimale controllo glicemico 2 ore dopo il pranzo⁽¹⁾. Più precisamente il fenomeno pomeriggio è definito quando, nonostante la glicemia post pranzo sia ottimizzata a valori < 150 mg % grazie ad una dose di analogo ad azione rapida della insulina prepranzo e la glicemia a digiuno, grazie ad una ottimizzazione della glargine, sia < 110 mg/dl, si assiste ad un innalzamento della glicemia di almeno 50 mg % da 2 ore dopo pranzo a prima di cena⁽²⁾ (Figura 1).

Tale fenomeno tramonto, in verità, era già noto in precedenza all'introduzione dell'insulina glargine, precisamente tale effetto era risultato evidente in una parte dei pazienti in terapia insulinica con microinfusore (CSII)⁽³⁾. In uno studio di corte su DB clinici in 6063 pazienti pediatrici tedeschi ed austriaci con diabete di tipo 1 trattati con CSII, è stato dimostrato la presenza di una modalità di basalizzazione del paziente caratterizzata da un doppio picco, prime ore del mattino e tardo pomeriggio. Il doppio fenomeno dell'alba e del tramonto in tale osservazione è risultato quindi presente nel 42 % della popolazione studiata. In un'osservazione precedente del nostro gruppo, avevamo dimostrato in una piccola popolazione di 17 pazienti con Diabete di tipo 1 trattati con CSII la presenza dell'effetto tramonto nel 30 % dei soggetti⁽⁴⁾. Il fenomeno pomeriggio viene definito per i pazienti con Microinfusore quando la insulinizzazione basale nella seconda parte del pomeriggio deve essere aumentata almeno del 30 % rispetto le prime ore pomeridiane (Figura 2). Più recentemente nei 38 pazienti in trattamento con CSII nella Diabetologia della Provincia di Ravenna, abbiamo rivalutato le modalità di basalizzazione. L'effetto tramonto è stato confermato essere presente nel 35 % in questa popolazione.

Una prevalenza non differente del fenomeno pomeriggio è stata dimostrata anche in diabetici di tipo 1 trat-

tati con glargine⁽²⁾. L'analisi del diario glicemico di 143 pazienti con diabete di tipo 1 ha documentato infatti una prevalenza di tale effetto nel 32 % dei soggetti.

Nel Marzo del 2014 abbiamo interrogato il DB della Diabetologia Provincia di Ravenna per stimare la prevalenza di tale condizione su una ampia casistica, 654 pazienti con Diabete di tipo 1. Per questo scopo il fenomeno tramonto è stato definito presente nei soggetti ove per evitare il deragliamenti glicemico pre cena, il clinico ha proposto di dividere la basale in due dosi, o di utilizzare una pre-mix a pranzo oppure di somministrare poche unità di analogo rapido a metà pomeriggio. Se così identificato l'effetto tramonto è stato documentato nel 20.1 % dei pazienti con Diabete di tipo 1 assistiti dalla nostra Diabetologia nel 2013 (dati non pubblicati).

Ma quale è il meccanismo che sottende al fenomeno pomeriggio e, quindi, quale potrà essere la soluzione terapeutica ottimale? Paolo Rossetti et al nel 2005 hanno testato due ipotesi come possibili cause della iperglicemia pre-cena nei soggetti trattati con glargine, un rallentato svuotamento gastrico, o una durata di glargine non sufficiente per garantire una basalizzazione in tutte le 24 ore. A tale scopo gli autori in un trial randomizzato controllato hanno sottoposto ad un test del digiuno, no pranzo, una parte della popolazione, mentre il gruppo controllo è stato mantenuto nella usuale dose di analogo rapido prima del pranzo. Nei pazienti sottoposti a digiuno non si è evidenziato il fenomeno pomeriggio, in altre parole questi presentavano un controllo glicemico pre cena significativamente migliore rispetto al gruppo di controllo, inducendo gli autori a concludere che la durata della glargine non sia responsabile dell'effetto tramonto e che tale condizione sia invece da attribuire ad una non adeguata copertura dell'analogo rapido, durata troppo breve, a fronte di un assorbimento ritardato legato o a pasto troppo ricco di lipidi, o a rallentato svuotamento gastrico ecc.⁽⁵⁾. Nella fase due dello stesso studio Rossetti et al hanno valutato quale fosse la

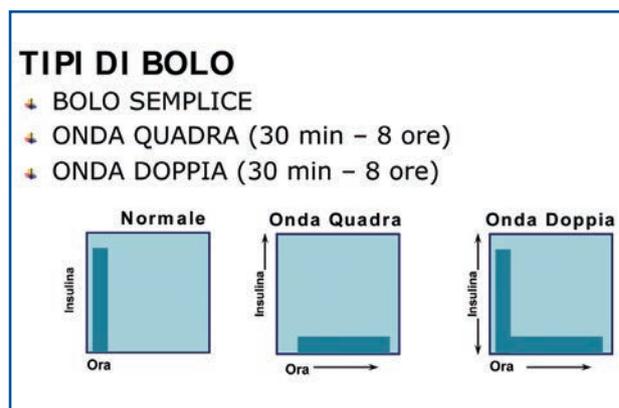
soluzione terapeutica ottimale per far fronte al fenomeno pomeriggio, a tale scopo hanno quindi randomizzato un gruppo di soggetti a continuare il trattamento pre-trail, glargine in monodose ed analogo rapido prima dei 3 pasti, un secondo gruppo verso lo split della dose di glargine, 50 % mattino e 50 % sera, un terzo all'uso di una insulina regolare al posto dell'analogo rapido prepranzo ed infine un ultimo e quarto gruppo alla somministrazione di 1-4 UI di analogo rapido 3-4 ore dopo pranzo. La risoluzione del fenomeno tramonto e di conseguenza il miglioramento della HbA1c, fu osservato solo in questo quarto gruppo di pazienti.

A conclusioni opposte a quelle del gruppo di Perugia arrivò invece il gruppo di Philip Home che in un trial randomizzato controllato in cross-over ha confrontato i profili glicemici di 23 pazienti con diabete di tipo 1 quando la somministrazione di glargine veniva proposta, prepranzo, o pre cena o al bed time⁽⁶⁾. Gli autori hanno osservato un deragliamenti glicemico nelle ore che precedevano il momento della somministrazione dell'analogo lento, a prescindere dal momento della iniezione di glargine, ipotizzando quindi come la durata della insulina glargine fosse inferiore alle 24 ore e offrendoci quindi questa come possibile chiave interpretativa anche del fenomeno tramonto.

A parere di chi scrive è verosimile che entrambi le ipotesi siano fondate, ovvero come in alcuni pazienti, quelli con abitudini alimentari caratterizzati da pasti ricchi in grassi o nei soggetti con un rallentato svuotamento gastrico, sia proprio una non adeguata copertura dell'analogo rapido la causa dell'effetto tramonto. D'altra parte è possibile ipotizzare come nei soggetti ove la glargine non garantisca una durata effettiva di azione di 24 ore, sia proprio questo il meccanismo alla base del deragliamenti glicemico del tardo pomeriggio.

L'effetto tramonto rivela quindi oltre ai possibili limiti delle attuali insuline basali anche le probabili imperfezioni degli analoghi ad azione rapida della insulina. In questo senso è infatti importante ricordare come il golden standard della terapia del diabete di tipo 1, ovvero la CSII, si differenzi rispetto ad una terapia multidoso (MDI) non solo per la possibilità di personalizzare al meglio l'insulinizzazione basale, ma anche per la possibilità di proporre boli insulinici preprandiali con differenti modalità. I boli insulinici preprandiali erogabili grazie ad una CSII possono essere di diverso tipo in funzione della velocità con la quale questi sono infusi: boli standard, tutto l'ammontare d'insulina in una breve frazione di tempo, bolo a onda quadra, bolo "spalmato" in un periodo di tempo prolungato, o bolo a onda doppia, infusione insulinica preprandiale dove i due tipi di bolo precedentemente descritti si combinano. (Figura 3). In un studio randomizzato controllato svolto in ambiente pediatrico è stata verificata l'efficacia di quattro tipi differenti di boli preprandiali a sostegno di un pasto estremamente ricco di grassi e glucidi, pizza e tiramisù, bolo semplice, bolo diviso in due, bolo ad

Figura 3. Differenti modalità di infusione del bolo insulinico preprasto con microinfusore.



azione quadrata ed infine bolo ad azione doppia con il 70 % della insulina somministrato prima del pasto ed il 30 % spalmato nelle due ore successive al pasto. Questa ultima modalità di gestione della terapia insulinica preprandiale si dimostrò in grado di meglio controllare la glicemia post orandiale, 4 ore dopo un pasto ricco di lipidi e carboidrati⁽⁷⁾.

I pazienti portatori di microinfusore adeguatamente addestrati hanno imparato ad apprezzare questa possibilità di gestione dei boli insulinici preprandiali non solo in condizioni così estreme come quelle descritte nel trial appena descritto e vedono proprio in questa opportunità di gestione del bolo insulinico l'unica modalità di superamento dei limiti degli analoghi ad azione rapida della insulina.

Ipoglicemie

L'introduzione degli analoghi lenti dell'insulina nella terapia del diabete di tipo 1 fu accolta con grande entusiasmo in particolare per l'evidenza di un profilo di azione che si dimostrava assolutamente privo di picchi e per l'impatto che tale caratteristica poteva determinare nella pratica clinica e sulla vita del paziente⁽⁸⁾. In particolare si ipotizzava la possibilità di una flessibilità totale nella terapia del paziente, ovvero visto una copertura di 24 ore delle basali, finalmente il paziente sarebbe stato svincolato dall'obbligo del rispetto di orari fissi per l'introduzione dei pasti e sarebbe stato in grado addirittura di sopportare periodi di digiuno. Così come visto l'azione totalmente priva di picchi si sperava di sollevare il paziente dal rischio di ipoglicemie correlato alla basalizzazione, ovvero dalle ipoglicemie notturne. Come detto nella introduzione buona parte di queste speranze sono state rispettate ed infatti l'utilizzo degli analoghi ad azione lenta della insulina nei trial clinici si è dimostrato associato ad un miglioramento del controllo glicemico ed ad una diminuzione del rischio di ipoglicemie severe e notturne⁽⁹⁾.

Quello che abbiamo imparato in questi 15 anni di esperienza con gli analoghi lenti della insulina è che i

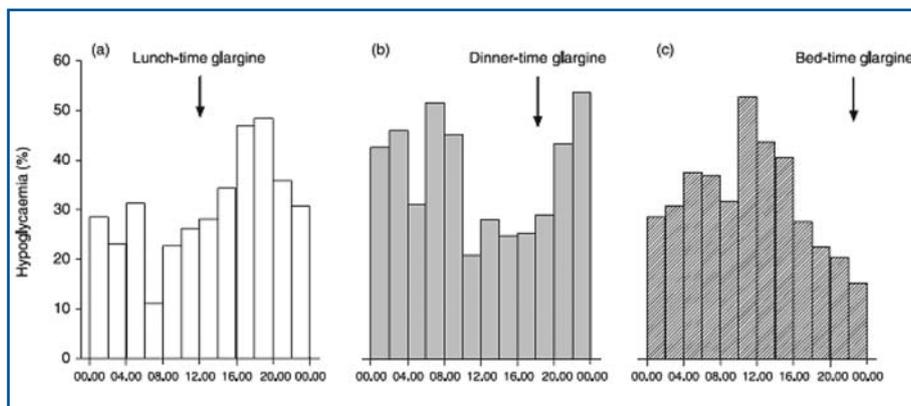


Figura 4. Distribuzione delle ipoglicemie in funzione del differente momento di somministrazione di glargine in una popolazione con diabete di tipo 1. Da: Ashwell SG, et al. *Diabet Med.* 2006 Jan;23 :46-52. Modificato⁽⁶⁾.

risultati dei trial non sono però trasferibili a tutta la popolazione trattata, infatti, una parte dei nostri pazienti purtroppo ha continuato a manifestare ipoglicemie notturne anche quando introdotta ad un trattamento con con glargine e detemir.

L'ipotesi quindi più probabile è che il profilo di azione piatto, descritto per gli analoghi lenti, non si manifesti in tutti i pazienti e, quindi, che una parte dei soggetti trattati con glargine o detemir presenti picchi di azione delle basali con un conseguente associato aumentato rischio di ipoglicemia notturna. Per stimare quanti sono i pazienti con diabete di tipo 1 che non trovano soddisfazione negli analoghi lenti della insulina attualmente disponibili, in termini di controllo del rischio ipoglicemico notturno, abbiamo interrogato il Data Base della diabetologia della Provincia di Ravenna valutando a quanti pazienti era stato suggerito lo spostamento dell'orario di somministrazione di glargine dal pre cena o dal bed time, in altri momenti della giornata, ovvero a colazione o a pranzo, nel tentativo di trovare una soluzione clinica proprio all'elevata frequenza di episodi di ipoglicemia notturna. In una popolazione di 513 pazienti con diabete di tipo 1 assistiti nel 2013, trattati con glargine in mono somministrazione giornaliera, si è reso necessario lo spostamento dell'orario di somministrazione della basale rispetto a quanto generalmente consigliato nel 17,5 % dei casi (dati non pubblicati). Questi dati, seppur riferiti ad una popolazione "abbastanza" ampia devono essere considerati come aneddotici, ma se ritorniamo al trial sopra già citato del gruppo di Philp Home⁽⁶⁾ quella che potrebbe essere una semplice sensazione del clinico trova qualche conferma. In questo studio randomizzato in cross-over ove 23 pazienti con diabete di tipo 1 erano stati avviati ad una somministrazione di glargine sia a cena, sia al bed time, sia a pranzo veniva dimostrata una distribuzione differente delle ipoglicemie a secondo del momento della iniezione di glargine. Quando, infatti, i pazienti ricevevano glargine nel pre cena la più alta frequenza di ipoglicemia avveniva durante la notte, quando la glargine veniva iniettata al bed time le ipoglicemie apparivano più frequenti nella seconda parte della notte e nel corso della mattinata,

quando infine la basale veniva proposta a pranzo le ipoglicemie apparivano più frequenti nel tardo pomeriggio (Figura 4).

Flessibilità della terapia

Nei soggetti ove o l'effetto tramonto o un'elevata frequenza di ipoglicemie notturne si manifesta come possibile conseguenza di una cinetica dell'analogo lento non perfetta, ovvero nei pazienti ove non si manifesta una durata di 24 ore e l'assenza di picchi, i clinici ed i pazienti devono escogitare soluzioni o trovare compromessi terapeutici che si traducono purtroppo in una compromissione della flessibilità della terapia e quindi in un peggioramento del percepito del paziente. La somministrazione di poche unità di analogo rapido a metà pomeriggio per far fronte all'effetto tramonto, o la proposta della basale a colazione, imponendo al paziente un risveglio tutti i giorni alla stessa ora, aspetto questo molto sentito dagli adolescenti e dai giovani adulti, o la iniezione di glargine o detemir a pranzo con un possibile disagio per chi non è solito rientrare a casa a pranzo e quindi si trova costretto a gestire la iniezione al lavoro o a scuola, rappresentano soluzioni che restituiscono ai clinici ed ai pazienti la percezione di una terapia non flessibile e quindi "non perfetta".

Diabete di tipo 2

Nel diabete di tipo 2 la terapia insulinica è prevalentemente indicata quando il paziente non raggiunge il target glicemico nonostante una terapia con due o più ipoglicemizzanti orali, per i pazienti con severa iperglicemia, glicemia a digiuno > 250 mg %, o A1c > 10 %, e/o in presenza di sintomi di iperglicemia⁽¹⁰⁾. L'insulina nelle persone con diabete di tipo 2 può essere proposta da sola od in combinazione con ipoglicemizzanti orali.

La terapia insulinica nelle persone con diabete di tipo 2 ha dimostrato di essere associata ad incremento ponderale (1-3 kg in 24 settimane) ed ad ipoglicemie⁽¹⁰⁾. Al di là di questi che vengono considerati i classici limiti della terapia insulinica nel diabete di tipo 2, mi soffermerò sulle barriere alla implementazione della terapia

insulinica e sulle resistenze psicologiche che infine si abbattano sulla aderenza alla terapia insulinica in questa popolazione.

L'adozione della terapia insulinica avviene con ritardo e una volta che questa venga adottata appare essere caratterizzata da inerzia terapeutica nella titolazione^(11,12). Alla base di queste condizioni sono ipotizzabile essere presenti barriere/resistenze psicologiche sia nei clinici sia nei pazienti. Negli stati uniti oltre un terzo dei pazienti riporta la non volontà di iniziare il trattamento insulinico, al momento della prescrizione, riferendo una miriade di credenze e percepiti negativi sulla terapia insulinica e l'efficacia del trattamento viene considerato bassa⁽¹⁰⁾. La stessa aderenza alla terapia insulinica è inferiore rispetto a quella con ipoglicemizzanti orali (60-80%). I fattori associati ad una bassa aderenza sono la complessità e quindi la comprensione del trattamento, la mancata percezione dei benefici, il timore di effetti indesiderati, peso ed ipoglicemie, ed infine ovviamente la compromissione del benessere psico-emotivo⁽¹²⁾. I pazienti già in trattamento insulinico hanno generalmente meno difficoltà rispetto ai soggetti insulin naive ad intensificare il trattamento e quindi riferiscono minor timore o preoccupazione sul numero di iniezioni, mentre paiono prevalentemente preoccupati delle ipoglicemie e dell'incremento di peso⁽¹³⁾. Fra i clinici le principali barriere sono la disponibilità di risorse umane e di tempo e la percezione negativa sulle capacità di autogestione della terapia da parte del paziente⁽¹⁰⁾.

Le soluzioni a queste barriere o resistenze, risiedono in un approccio centrato sul paziente, caratterizzato da una strategia insulinica sequenziale, ove la flessibilità della terapia abbia un ruolo centrale e dove la terapia sia adattata, per quanto possibile, alla vita ed alle preferenze del paziente e non vice versa. Ancora risulta essere necessaria la disponibilità di risorse che renda realizzabile un programma di educazione terapeutica strutturato che possa facilitare la comunicazione favorendo la comprensione della terapia e dei benefici attesi

da parte dei paziente e dei care givers, migliorando così l'aderenza al trattamento e facilitando infine il raggiungimento degli obiettivi del trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Zachary T et al. Insulin Treatment and Type 1 Diabetes Topics. *Diabetes Care* 29: 936-944, 2006.
2. Porcellati F et al: Optimized use of glargine in intensive treatment of type 1 diabetes: benefits and a new question (Abstract). *Diabetes* 54 (Suppl. 1):A129, 2005.
3. Holterhus PM et al Predicting the optimal basal insulin infusion pattern in children and adolescents on insulin pumps. *Diabetes Care* 36:1507-11, 2013.
4. Di Bartolo PD et al. Better postprandial glucose stability during continuous subcutaneous infusion with insulin aspart compared with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 10:495-8, 2008.
5. Paolo Rossetti et al. Mechanisms and treatment of the "afternoon phenomenon" in patients with type 1 diabetes mellitus using glargine as basal insulin. *Diabetes* 54 (Suppl. 1):A274, 2005.
6. Ashwell SG, et al. Optimal timing of injection of once-daily insulin glargine in people with Type 1 diabetes using insulin lispro at meal-times *Diabet Med* 23:46-52, 2006.
7. Chase HP et al. Post-prandial excursion following four methods of bolus insulin administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 19:317, 2002.
8. Lepore M et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 12: 2142-8, 2000.
9. M. Monami, et al. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 81:184-9, 2008.
10. Amisha Wallia et al. Insulin Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 11;311:2315-25, 2014.
11. AMD. Cambiamento delle Terapie nel Diabete di Tipo 2. <http://www.infodiabetes.it/files/ANNALIAMD/2013/Annali%202013%20Terapie%20per%20web.pdf>.
12. AMD. Annali AMD 2012. <http://www.infodiabetes.it/files/ANNALIAMD/2012/Annali%202012.pdf>.
13. Polinski J M et al. Barriers to insulin progression among patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Educ* 39(1):53-65, 2013.

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 Degluteg 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 Hagerdon 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⁾. Hagerdon 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

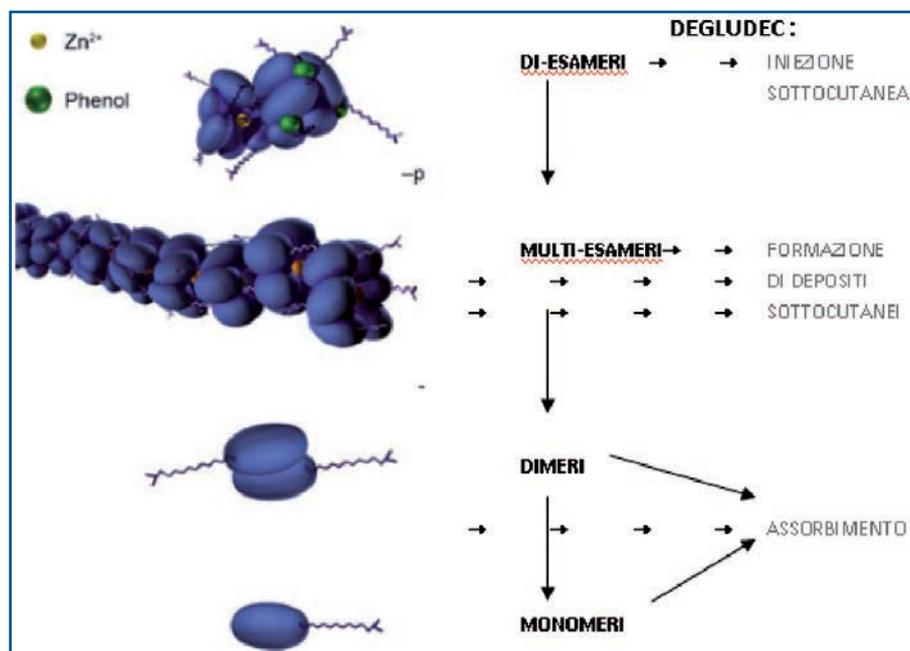


Figura 1. Rappresentazione schematica del meccanismo di azione di Degludec. I diesameri del farmaco iniettato si assemblano in catene multi-esameriche immediatamente dopo l'iniezione sottocutanea. Mediante diffusione dello zinco queste si disassemblano lentamente per rilasciare una quantità costante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

- Rosenfeld L, Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem* 48:2270-88, 2002.
- Scott DA, Fisher AM. Studies on insulin with protamine. *J Pharmacol Exp Ther* 58: 78-92, 1936.
- Krayenbuhl C, Rosenberg T. Crystalline protamine insulin. *Rep Steno Mem Hosp Nord Insulinlab*, 1:60-73, 1946.
- 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.
- Hallas-Møller K. The lente insulins. *Diabetes* 5(1): 7-14, 1956.
- 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.
- Schlichtkrull J, Brange J, Christiansen AH et al. Mono-component insulin and its clinical implications. *Horm Metab Res* 5(Suppl 1): 134-143, 1974.
- Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 352(2):174-183, 2005.
- Owens DR. Insulin preparations with prolonged effect. *Diabetes Technol Ther* 13(Suppl 1): S5-S14, 2011.
- 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.
- Zeuzem S, Stahl E, Jungmann E, et al. In vitro activity of biosynthetic human diarginylinsulin. *Diabetologia* 33(2):65-71, 1990.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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).
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Bergental 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.
- Rosenstock J, Bergental 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.
- Jacobson SJ, Rosenstock J, Bergental 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.
- 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.
- Steintraesser 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.
- 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.
- Yki-Jarvinen H, Bergental 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.