

**COLLANA EDITORIALE AMD  
AGGIORNAMENTI 2014**

Direttore Scientifico: Antonio Ceriello

# **Terapia Insulinica**

## **Problematiche irrisolte, personalizzazione e prospettive future**

Gian Paolo Fadini, Carlo Bruno Giorda, Edoardo Mannucci, Giorgio Sesti



**COLLANA EDITORIALE AMD  
AGGIORNAMENTI 2014**

Direttore Scientifico: Antonio Ceriello

# **Terapia Insulinica**

## **Problematiche irrisolte, personalizzazione e prospettive future**

Gian Paolo Fadini, Carlo Bruno Giorda, Edoardo Mannucci, Giorgio Sesti



**COLLANA EDITORIALE AMD  
AGGIORNAMENTI 2014**

Direttore Scientifico: Antonio Ceriello

# **Terapia Insulinica**

## **Problematiche irrisolte, personalizzazione e prospettive future**

Gian Paolo Fadini, Carlo Bruno Giorda, Edoardo Mannucci, Giorgio Sesti



© Copyright 2014 by Pacini Editore S.p.A. – Pisa

*Realizzazione editoriale e progetto grafico*

Pacini Editore S.p.A.  
Via A. Gherardesca 1  
56121 Pisa  
[www.pacinieditore.it](http://www.pacinieditore.it)  
[info@pacinieditore.it](mailto:info@pacinieditore.it)

*Fotolito e Stampa*

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail [segreteria@aidro.org](mailto:segreteria@aidro.org) e sito web [www.aidro.org](http://www.aidro.org)



Finito di stampare nel mese di Ottobre 2014  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.  
Via A. Gherardesca • 56121 Pisa  
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300  
[www.pacinieditore.it](http://www.pacinieditore.it)

# INDICE

---

## **Introduzione**

Antonio Ceriello ..... 4

## **L'ipoglicemia: una barriera per l'inizio e l'ottimizzazione della terapia insulinica**

Carlo Bruno Giorda ..... 5

## **La variabilità glicemica: aspetti clinici e implicazioni terapeutiche**

Edoardo Mannucci ..... 12

## **Personalizzazione della terapia insulinica**

Gian Paolo Fadini ..... 17

## **Le prospettive future: nuove possibilità per ottimizzare la terapia insulinica**

Teresa Vanessa Fiorentino, Giorgio Sesti ..... 25

# INTRODUZIONE

Antonio Ceriello

*Insititut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcellona, Spagna*

In questo volume della collana è affrontata, alla luce delle recenti evidenze e, soprattutto, delle nuove possibilità terapeutiche, la problematica della terapia insulinica.

Nuove evidenze scientifiche ci hanno rivelato che esistono sfide terapeutiche inimmaginabili fino a qualche anno fa. L'ipoglicemia da semplice effetto collaterale è assurda a causa probabile di aumentato rischio cardiovascolare, sia per la possibilità di favorire la comparsa di eventi acuti, sia per accelerare, se ripetuta nel tempo, i processi aterosclerotici<sup>1</sup>. La variabilità della glicemia, da semplice dato che si è potuto maggiormente evidenziare con l'uso del monitoraggio continuo, sta emergendo come fattore di rischio indipendente per le complicanze diabetiche<sup>2</sup>. In quest'ottica, la conferma recente del fenomeno in un trial importante come l'ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation*) ha sicuramente rinforzato questa ipotesi<sup>3</sup>. Infine, la necessità sempre più pressante di "personalizzare" la terapia, anche in campo di terapia insulinica, ha aperto nuove sfide per la corretta gestione del paziente diabetico<sup>4</sup>.

Gli articoli che fanno parte di questa collana pongono l'accento su tutti questi aspetti, ma in particolare offrono anche una possibile soluzione. La disponibilità di nuove insuline, tra cui la

capofila è l'insulina degludec, che hanno una maggiore durata d'azione che consente di evitare in modo adeguato eccessive fluttuazioni della glicemia, offrendo un ridotto rischio di ipoglicemia in confronto alle insuline ritardo finora utilizzate, è sicuramente una importante nuova opzione terapeutica nelle mani dello specialista. Soprattutto, se si considera la flessibilità di questi nuovi composti, che consente quindi una maggiore personalizzazione della terapia. Sono sicuro che i lettori troveranno gli articoli della collana di estremo interesse e, soprattutto, in grado di offrire soluzioni concrete alla sfida sempre più complessa di una corretta terapia del diabetico.

## Bibliografia

- 1 Wright RJ, Frier BM. *Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor?* Diabetes Metab Res Rev 2008;24:353-63.
- 2 Ceriello A, Kilpatrick ES. *Glycemic variability: both sides of the story.* Diabetes Care 2013;36(Suppl. 2):S272-5.
- 3 Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, et al. *Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE Trial.* Diabetes Care 2014;37:2359-65.
- 4 Ceriello A, Gallo M, Candido R, et al. *Personalized therapy algorithms for type 2 diabetes: a phenotype-based approach.* Pharmgenomics Pers Med 2014;7:129-36.

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

# L'IPOGLICEMIA: UNA BARRIERA PER L'INIZIO E L'OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA INSULINICA

Carlo Bruno Giorda

Direttore SC Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5

## Definizione ed epidemiologia delle ipoglicemie nelle survey italiane ed europee più recenti. Lo studio HYPOS-1

L'ipoglicemia è un evento patologico che si verifica in tre situazioni: quando si riduce la produzione di glucosio, quando ne aumenta l'utilizzazione, o quando le due condizioni si associano. Nei recentissimi Standard di Cura AMD-SID (Associazione Medici Diabetologi/Società Italiana di Diabetologia) 2014 <sup>1</sup> viene riportata la recente definizione di ipoglicemia proposta dal Consensus ADA (*American Diabetes Association*) - Endocrine Society, ovvero la condizione in cui la concentrazione ematica di glucosio scende al di sotto di una soglia che può essere dannosa per il paziente. Sul piano pratico si conferma che 70 mg/dl è il valore limite, al di sotto del quale fisiologicamente si attiva la stimolazione degli ormoni contro-regolatori.

Il recente rinato interesse per questa importante complicanza o limitazione alla cura del diabete, ha indotto negli ultimi 2 anni in Italia l'esecuzione di alcune indagini epidemiologiche che hanno messo a fuoco alcuni aspetti fondamentali del fenomeno in setting diversi e che offrono una valutazione più ampia di quale sia il reale impatto dell'ipoglicemia sulla rete assistenziale per il diabete in Italia.

Lombardo et al. nell'ambito dell'ISS (Istituto Superiore di Sanità) hanno calcolato che in Italia circa il 6% della totalità dei ricoveri nel decennio 2001-2011 per complicanze acute del diabete è riconducibile a grave ipoglicemia, tuttavia con un trend di discesa del 5,7% anno <sup>2</sup>, a testimonianza della progressiva miglior offerta terapeutica degli ultimi anni.

Sugli aspetti di accesso al Dipartimento di emergenza per ipoglicemia alcune informazioni rilevanti le ha fornite il recente studio retrospettivo HYPOTHESIS <sup>3</sup>, condotto dalla SIMEU (Società

Italiana di Medicina di Emergenza Urgenza) in 46 DEA (Dipartimento di Emergenza-Urgenza e Accettazione) italiani, che ha riportato come su un totale di 3.753 interventi per ipoglicemia, il 52% degli episodi gravi sia trattato in emergenza a domicilio e il 33% abbia richiesto il ricovero ospedaliero con una successiva mortalità del 10%. Il trattamento con iporali (OR, 1,63; 95% IC 1,37-1,94), l'età avanzata (OR, 1,39; 95% IC 1,31-1,48) e il numero di comorbidità (OR, 1,51; 95% IC 1,38-1,66) sono risultati i fattori correlati con una maggior frequenza di ricovero.

Anche nel resto d'Europa e del mondo l'esigenza di disporre di dati reali aggiornati è sentita. Sono in corso almeno 4 survey similari nel metodo, e quindi confrontabili, che vengono riportate nella Tabella I e che già hanno iniziato a fornire dati aggiornati al 2013 sulla frequenza di ipoglicemie, soprattutto negli insulinotrattati, e le cui analisi iniziano a comparire in abstract di congressi internazionali. Lo studio italiano HYPOS-1, il cui disegno e i risultati pubblicati sono oggetto di trattazione a breve, è inserito in questo network di lavori.

HYPOS-1 di AMD infatti, che inizia a fornire importanti aggiornamenti e informazioni sul tema delle ipoglicemie in Italia, è stato disegnato nella consapevolezza che nonostante l'ampio consenso riguardo la rilevanza clinica, sociale ed economica delle ipoglicemie, nel nostro Paese esistessero pochissimi dati che permettessero una chiara quantificazione del problema. I dati della letteratura, da quelli del DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) <sup>4</sup> a quelli del Tayside Study <sup>5</sup>, pur rimanendo pietre miliari per una comprensione del fenomeno, sono sicuramente datati e da riaggiornare in un'epoca in cui i trattamenti del diabete, sia con ipoglicemizzanti orali sia con insuline, ma anche con l'uso del CSII (*Continuous Subcutaneous Insulin*

**TABELLA I. Ipoglicemia: studi in essere in Europa.**

<b>HiT</b> <i>(Hypoglycaemia in Insulin-Treated diabetes)</i>	<b>HAT</b> <i>(Hypoglycaemia Awareness Tool)</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 paesi europei</li> <li>• Sondaggio online diretto al paziente</li> <li>• Eventi ipoglicemici non severi</li> <li>• Diabete tipo 1 e 2, insulino-trattati</li> <li>• 3.827 partecipanti</li> <li>• 4 cicli di interviste consecutive (7 giorni precedenti)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 paesi europei + Canada</li> <li>• Indagine retrospettiva (6 mesi) + prospettica (1 mese)</li> <li>• Diabete tipo 1 e 2, insulino-trattati</li> <li>• 3.832 pazienti completati</li> <li>• Cure primarie e secondarie</li> </ul>
<b>DIALOG</b>	<b>HYPOS-1</b> <i>(Hypoglycemia Percentage Observational Study)</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Francia</li> <li>• Indagine retrospettiva (12 mesi) + prospettica (1 mese) del paziente</li> <li>• Diabete tipo 1 e 2, insulino-trattati</li> <li>• 3.048 pazienti</li> <li>• Specialisti e medici di medicina generale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AMD (Italia)</li> <li>• 18 servizi di diabetologia</li> <li>• 206 pazienti con diabete tipo 1 e 2.023 con diabete tipo 2 (tutti con ipoglicemizzanti)</li> <li>• Indagine retrospettiva del paziente</li> <li>• Dati clinici e qualità della vita [benessere psicologico (WHO-5), impatto percepito del diabete (PAID-5) e paura dell'ipoglicemia (FHQ)]</li> </ul>

*Infusion*), non sono più quelli della fine anni '90 primi anni 2000.

Lo studio, che ha un disegno osservazionale retrospettivo, ha valutato la frequenza e i fattori di rischio associati agli episodi di ipoglicemia sintomatica e ipoglicemia maggiore nelle persone con diabete mellito tipo 1 e 2 (DMT1 e DMT2), l'impatto sui costi diretti e indiretti e sulla qualità di vita.

È stato condotto su 2.023 pazienti che afferiscono a 18 servizi di diabetologia aderenti alla rete di ricerca AMD per una visita di routine. I soggetti arruolati con campionamento in base alla rappresentatività delle varie terapie presentavano le seguenti caratteristiche:

1. età  $\geq 18$  anni;
2. entrambi i sessi;
3. DMT1 diagnosticato da almeno un anno;
4. DMT2 in dietoterapia o in terapia farmacologica da almeno un anno.

Sono stati esclusi i pazienti che, per qualsiasi condizione fisica o mentale, non fossero in grado di compilare il questionario o di comprenderne il contenuto. Gli endpoint primari dello studio sono stati l'incidenza di ipoglicemie maggiori nei 12 mesi precedenti e l'incidenza di ipoglicemie sintomatiche nelle 4 settimane precedenti. Endpoint secondari sono stati il consumo di risorse associate alle ipoglicemie (accessi al pronto soccorso, ricoveri in ospedale, richiesta di ambulanza, visite a domicilio), la perdita di giornate lavorati-

ve per il paziente o per la persona deputata alla sua assistenza o variazione del welfare familiare (badante, istituzionalizzazione) e la qualità della vita (EQ-5D, WHO-5, PAID-5, paura delle ipoglicemie).

Nel 2014 è stato pubblicato il primo lavoro con l'analisi dei dati dello studio HYPOS-1 focalizzato sui pazienti con DMT2<sup>6</sup>. La frequenza di ipoglicemie, le severe differenziate dalle sintomatiche, è riportata nella Tabella II. Emerge bene come le ipoglicemie siano una complicità comune nei soggetti con DMT2, rappresentando un onere importante della malattia. Vi è una certa tendenza delle ipoglicemie a concentrarsi su alcuni soggetti. Il 32,8% degli individui riporta il 100% delle ipoglicemie. Tra i fattori di rischio correlati alle ipoglicemie maggiori spiccano i precedenti episodi, che triplicano il rischio di recidiva (*Incidence Rate Ratio*, IRR: 3,38; 95% IC 2,47-4,62) e le precedenti ipoglicemie sintomatiche che, con un aumento di pari entità, si confermano veri campanelli d'allarme (IRR 3,05; 95% IC 2,18-4,26). Per quanto attiene i trattamenti farmacologici un rischio raddoppiato di ipoglicemie emerge come associato alla terapia insulinica in regime di basal-bolus (IRR 2,04; 95% IC 1,24-3,35). L'uso di segretagoghi, come atteso, è associato a maggior rischio di ipoglicemia sintomatica. Il sesso femminile è predittivo di ipoglicemia sia severa (il doppio) sia sintomatica (44% in più). Infine età, durata del diabete,



**TABELLA II. Incidenza di ipoglicemie per pazienti/anno nel diabete tipo 2 nello studio HYPOS-1.**

Ipoglicemie	Popolazione totale	In base al trattamento				
		Iporali non secretagoghi	Iporali secretagoghi	Basal-oral	Basal-bolus	Altri schemi
Severe	0,09	0,04	0,08	0,10	0,29	0,13
Sintomatiche totali	9,30	5,57	9,5	10,76	18,36	14,55
Sintomatiche diurne	7,18	3,58	8,05	9,0	14,41	10,97
Sintomatiche notturne	1,76	1,16	1,06	1,9	4,42	3,75

I dati sono espressi come numero di eventi per persona-anno.

Complessivamente sono stati analizzati i dati di 2.023 soggetti con età media  $66,3 \pm 10,2$  anni; 55,3% maschi, durata di malattia  $11,5 \pm 8,9$  anni;  $HbA_{1c}$   $7,1 \pm 1,2$ . Il 33,5% era trattato con iporali non secretagoghi, il 6,7% con iporali inclusi i secretagoghi, il 6,7% con schemi basal-oral; il 15,6% con schemi basal-bolus e il 7,9% con altri schemi insulinici con o senza iporali.

livelli di  $HbA_{1c}$ , neuropatia e retinopatia, numero di farmaci assunti, neoplasie e fattori socio-familiari emergono come variamente associati a ipoglicemie sia severe sia sintomatiche.

È in corso la pubblicazione di un'analisi dell'ipoglicemia anche nei 206 pazienti con DMT1 presenti nell'HYPOS-1 che fornisce importanti informazioni sul tasso di ipoglicemie e correlati. La popolazione di soggetti di tipo 1 del campione HYPOS-1 presenta le seguenti caratteristiche: 47,3% maschi, età media  $42,4 \pm 14,0$  anni, durata del diabete  $19,0 \pm 11,9$  anni,  $HbA_{1c}$   $7,8 \pm 1,2\%$ .

Trentatré soggetti hanno riferito un'ipoglicemia severa (16,5% del campione) nei 12 mesi precedenti, mentre quelli con ipoglicemia sintomatica nelle 4 settimane antecedenti sono stati 162, pari al 78,6% del campione. Complessivamente si può affermare che meno del 20% dei soggetti con DMT1 appare esente da problemi di ipoglicemia (Tab. III).

Nelle ipoglicemie severe si è rilevata una tendenza al raggruppamento degli episodi con il 21,7% dei soggetti che riportava 3-6 episodi e il 12,5% 10-12 episodi. L'incidenza è quantificabile in 0,49 (0,40-0,60) eventi/persona-anno. Tra i soggetti con ipoglicemie sintomatiche il numero di episodi varia da 1 a 60 (1-3 episodi per il 49,1% dei casi, 4-9 episodi per il 29,8%, 10-19 episodi per il 16,1% e 20 o più episodi per il 5,0%). L'incidenza di ipoglicemie sintomatiche è risultata di 53,3 eventi/persona-anno. Anche nel tipo 1 tra i fattori di rischio correlati alle ipoglicemie maggiori spiccano i precedenti episodi che aumentano il rischio di recidiva IRR 3,71 (2,21-6,04) e la lunga durata di malattia (> 20 anni) IRR 2,96 (1,60-5,45). La neuropatia anche essa aumenta la probabilità di ipoglicemie di circa 3 volte.

## Dalla fisiopatologia alla clinica dell'ipoglicemia

Esiste una fisiologia della risposta all'ipoglicemia nell'uomo che è caratterizzata da tempi diversi in cui si attivano meccanismi di compensazione. La soglia di risposta agli ormoni contro-regolatori è intorno a 65-70 mg/dl, ma i sintomi (autonomici e neuroglicopenici) compaiono intorno ai 50-55 mg/dl, mentre la compromissione delle funzioni cognitive si ha per glicemie inferiori a 50 mg/dl<sup>7</sup>. La donna ha una tolleranza maggiore dell'uomo, probabilmente perché possiede una soglia di avvio della secrezione dell'adrenalina minore e, di conseguenza, alcuni sintomi compaiono a un livello di glicemia più bassa<sup>7</sup>.

Una nozione di estremo interesse, per la ricaduta clinica che possiede, è che il cut-off ipoglicemico è influenzato dalla glicemia media antecedente<sup>8</sup>, ovvero la percezione e la reazione dell'organismo a un valore soglia possono variare da soggetto a soggetto e, nel tempo, anche nello stesso soggetto. Il ripetersi di episodi anche lievi di ipoglicemia (ad esempio una volta al dì) induce nel cervello un adattamento della soglia che si assesta su valori più bassi, così come lunghi periodi di iperglicemia possono indurre la percezione di sintomi ipoglicemici per valori elevati. Nella realtà clinica questo dato è di frequente rilievo: è noto infatti come vi siano pazienti che tollerano senza problemi valori di glicemia abnormemente bassi (40-50 mg/dl) e soggetti, invece, che avvertono malessere per brusche discese della glicemia anche quando il valore è superiore a 100 mg/dl. La normale sequenza ormonale di risposta all'ipoglicemia indotta da insulina è sintetizzabile in quattro passaggi:

- soppressione del rilascio di insulina (a una soglia di glucosio di ~80 mg/dl);

TABELLA III. Incidenza di ipoglicemie per pazienti/anno nel diabete tipo 1 nello studio HYPOS-1.

Ipoglicemie	Popolazione totale	In base al trattamento		
		Microinfusore	Basal-bolus	Altri schemi
Severe	0,49	0,50	0,49	0,48
Sintomatiche totali	53,5	81,5	46,5	39,6
Sintomatiche diurne	33,9	40,1	33,8	25,1
Sintomatiche notturne	13,5	20,0	11,7	10,8

I dati sono espressi come numero di eventi per persona-anno.

Complessivamente sono stati analizzati i dati di 206 soggetti con età media  $42,4 \pm 14,0$  anni; 43,7% maschi, durata di malattia  $19 \pm 12$  anni;  $HbA_{1c}$   $7,8 \pm 1,2$ . Il 23,3% era trattato con microinfusore, il 60,7% con schemi basal-bolus e il 16% con altri schemi insulinici.

- b. attivazione degli ormoni a rapida azione controregolatoria: glucagone e adrenalina (a una soglia di glucosio di ~65-70 mg/dl) – effetto rilevante;
- c. rilascio degli ormoni ad azione più lenta: GH e cortisolo (in corso di ipoglicemia protratta) – effetto di minore portata;
- d. sintomi neurogeni, neuroglicopenici e deficit cognitivo (soglia per i sintomi ~50-55 mg/dl).

L'insorgenza di ipoglicemia può a volte essere dovuta a carenza di substrati che i meccanismi di difesa, come la glicogenolisi e la neogluconesi epatica, utilizzano in condizioni di necessità<sup>7</sup>. Un esempio paradigmatico in questo senso è la cirrosi epatica dove la carenza di glicogeno è la ragione principale del rischio ipoglicemico. Altre volte l'ipoglicemia è dovuta a un difetto della secrezione o di azione di ormoni che inducono insulino-resistenza come quelli controregolatori. Nel diabetico tipo 1 e 2 avanzato, parallelamente al deficit insulinico, è stata documentata una riduzione della sintesi di glucagone e di catecolamine.

Il fenomeno, già citato, per cui la ripetizione sistematica di episodi anche lievissimi di ipoglicemia (ad esempio una volta al dì) induce nel cervello un adattamento della soglia che si assesta su valori più bassi, è la causa di una ridotta risposta nervosa simpatica e della perdita dei sintomi di allarme che dà origine alla *hypoglycemia unawareness*, ovvero una condizione di costante ipoglicemia inavvertita che rappresenta un serio pericolo per il paziente<sup>9</sup>.

Una nozione importante è che spesso i soggetti con diabete, più che per il valore assoluto della glicemia, avvertono sintomi per la "discesa" rapida della concentrazione del glucosio, fenomeno che spesso diviene un freno alla terapia perché il paziente tende a convincersi di stare

meglio con glicemie più elevate. In questi casi alcuni autori parlano di *ipoglicemia relativa* per eventi in cui la persona con diabete riporta sintomi tipici per ipoglicemia ma la misurazione della glicemia è superiore a 70 mg/dl.

In ambito epidemiologico si utilizza anche una classificazione basata su criteri di tipo clinico che permette anche di prendere in esame aspetti di tipo assistenziale<sup>10,11</sup>. Si definisce *ipoglicemia severa* ogni evento ipoglicemico che richiede l'assistenza di terzi; in questi casi la misurazione della glicemia può non essere disponibile, ma la risoluzione delle manifestazioni neurologiche con la correzione dei valori di glicemia, può essere considerato criterio sufficiente. Viene definita ipoglicemia sintomatica documentata ogni evento in cui sintomi di ipoglicemia sono accompagnati dal riscontro di glicemie minori di 70 mg/dl. Soprattutto in ambito di epidemiologia e di studio, si considerano anche la "probabile ipoglicemia sintomatica" definendo tale ogni episodio in cui sintomi di ipoglicemia non sono accompagnati da rilevazione della glicemia e l'"ipoglicemia asintomatica" un episodio anche non accompagnato da sintomi di ipoglicemia, ma con riscontro di glicemie minori di 70 mg/dl.

Per fare diagnosi "certa" di ipoglicemia vale tutt'oggi la famosa "triade di Whipple":

1. sintomi di ipoglicemia;
2. riscontro di valori ipoglicemici;
3. risoluzione di questi sintomi quando la glicemia si normalizza.

La sola risoluzione dei sintomi con ingestione di zucchero, soprattutto in casi dubbi in cui le cause potrebbe essere diverse, non è un dato sufficiente a chiarire la genesi di un malessere apparentemente ipoglicemico, in quanto è noto l'effetto migliorativo che questa assunzione ha in condizioni come ansia, lieve ipossia o ipotensione.

Nella Tabella IV sono riportati i sintomi più frequentemente associati a ipoglicemia. Appare chiaro come nessuno sia di per sé patognomnico dell'ipoglicemia; il sintomo diviene dirimente quando è inserito in una situazione clinica di chiaro rischio ipoglicemico o convalidato da altri elementi della triade di Whipple.

### Terapie favorevoli e fattori di rischio

Le ipoglicemie nel diabete sono un capitolo a sé stante per la prevalenza e la complessità del fenomeno, nonché per il loro impatto clinico e sociale. Tutti i farmaci ipoglicemizzanti sono in qualche modo stati messi in rapporto con episodi ipoglicemici, ma è unanimemente riconosciuto che l'insulina e i secretagoghi o attivatori del recettore SUR (sulfoniluree e glinidi), sono di gran lunga i principali imputati dell'insorgenza di eventi ipoglicemici <sup>7</sup>.

La diffusione di terapie basate su incretine, che grazie al meccanismo che permette di funzionare in modo glucosio-dipendente aumentano la secrezione di insulina delle beta-cellule riducendo il glucagone delle alfa-cellule solo quando i livelli di glucosio sono elevati, cambierà progressivamente la storia delle ipoglicemie nel DMT2. Anche tra le insuline l'innovazione farmacologica viene incontro alla necessità del clinico di ridurre al massimo le ipoglicemie. Passi avanti notevoli sono già stati fatti nel passaggio dalle insuline umane agli analoghi, più stabili e fisiologici e associati a minor tasso di ipoglicemie, diurne gli analoghi rapidi e notturne i long-acting. I dati del programma di sviluppo clinico dell'insulina degludec <sup>12</sup>, già autorizzata all'uso in Europa dall'EMA (Agenzia Europea del Farmaco), evidenziano bene le potenzialità di questa insulina nel ridurre gli eventi ipoglicemici, sia nel tipo 1 sia nel tipo 2, in particolare le ipoglicemie notturne, a fronte del mantenimento di uno stretto controllo glicemico. Anche l'insulina glargine U 300, attualmente in fase 3 di registra-

zione e non ancora autorizzata, ha effetti di riduzione delle ipoglicemie notturne <sup>13</sup>. Più lontana a essere commercializzata, l'insulina "peghilata" (PEGylated insulin Lispro), con durata d'azione di 168 ore e forte epatotropia che sembra indurre minor variabilità glicemica <sup>14</sup>. Tutto questo può tradursi in una nuova era di terapia con meno effetti avversi e, quindi, con ricadute sull'aderenza al trattamento insulinico e conseguente controllo glicemico più stretto.

Fattori tipici del paziente e della sua capacità di gestione della malattia possono avere un ruolo nel favorire l'insorgenza di ipoglicemie. Tra questi ricordiamo l'inadeguato introito di carboidrati, il salto del pasto, l'esercizio fisico non previsto, le restrizioni caloriche in "diete", l'assunzione di alcol (senza assunzione di carboidrati), il malassorbimento (a volte per concomitante morbo celiaco) e la gastroparesi in presenza di neuropatia autonómica.

Le variazioni della sensibilità o della biodisponibilità insulinica come insufficienza renale (accumulo e ridotta neoglucogenesi), l'attività fisica o le fasi di remissione iniziale nel DMT1, il primo trimestre di gravidanza o il post partum, hanno anche un peso determinante a parità di terapia nel favorire il fenomeno delle ipoglicemie. In particolare l'insufficienza renale, che con l'invecchiamento della popolazione diventa una comorbilità sempre più frequente, sta diventando una condizione di rischio da considerarsi con la massima attenzione.

Per quanto riguarda l'insulina è noto che le variazioni della sua farmacocinetica, come il cambiamento del tipo e/o formulazione dell'insulina, il cambiamento del sito di iniezione, le lipodistrofie in sede di iniezione o la temperatura cutanea (bagno caldo, sauna), influiscono sulla risposta alla terapia e possono essere causa di ipoglicemia. Altre condizioni che non di rado si associano a un DMT2 pre-esistente, quali il deficit insulinico

**TABELLA IV. Sintomi correlabili a ipoglicemia.**

Autonomici	Neuroglicopenici
Ansia	Disturbi dell'attenzione
Tachicardia	Tempi di reazione
Tremore	Coordinazione
Fame	Parestesie
Senso di freddo	Vertigini
Sudorazione	Allucinazioni e deliri
	Convulsioni
	Coma

secondario a pancreasectomia o pancreatite cronica, aggravano ulteriormente il quadro per il sovrapporsi di un deficit di controregolazione, soprattutto di glucagone. Infine è anche descritto un ruolo che la tiroide (ipotiroidismo) può avere nel peggiorare l'ipoglicemia.

### Conseguenze dell'ipoglicemia

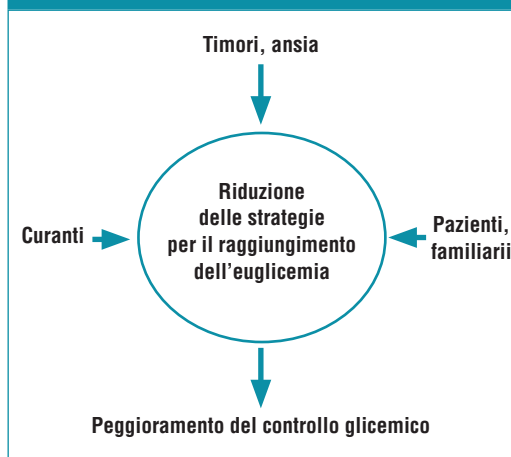
L'ipoglicemia ha conseguenze organiche sull'endotelio, sul sistema cardiovascolare e sul sistema nervoso centrale<sup>9</sup>, ma ha anche ricadute cliniche e assistenziali, in quanto innesca comportamenti a feedback negativo nella gestione della malattia.

È ormai certo che l'episodio ipoglicemico acuto è un fattore che aumenta la mortalità soprattutto in soggetti con danno cardiovascolare pre-esistente o fragili per altre comorbidità. L'azione infiammatoria dell'ipoglicemia stessa induce rilascio di proteina C-reattiva (CRP), interleuchina 6 (IL-6) e di *vascular endothelial growth factor* (VEGF)<sup>9</sup>. L'ipoglicemia di per sé promuove iperaggregazione piastrinica e attivazione dei neutrofili, mentre la risposta adrenalinica favorisce aritmie e aumenta il post carico cardiaco<sup>15</sup>. Lo stress endoteliale del momento compromette i meccanismi di vasodilatazione e quindi la capacità di reagire a insulti ischemici<sup>16</sup>. Questi fattori, e queste situazioni, sono ampiamente sufficienti a giustificare l'aumentata mortalità improvvisa in soggetti che convivono con aritmie, ischemia, infarto miocardico, scompenso cardiaco. Una metanalisi di Mannucci del 2009<sup>17</sup>, sui dati dei grandi trial di intervento, conferma che l'ipoglicemia emerge come un determinante negativo di mortalità nei pazienti trattati intensivamente.

Le complicanze neurologiche possono essere divise in acute, tra cui coma, convulsioni, emiplegia, TIA (attacco ischemico transitorio), lesioni focali e complicanze croniche, per insulto continuativo, di cui il deficit cognitivo è il principale risultato. Nell'anziano in particolare l'associazione dell'ipoglicemia con sviluppo di demenza è comprovata da numerose osservazioni epidemiologiche<sup>18</sup>. È corretto tuttavia segnalare come il deficit cognitivo stesso, pre-esistente, attraverso difetti mnesici e comportamenti imprevedibili, può diventare esso stesso causa di maggior frequenza di ipoglicemie.

Anche se è dibattuto quanto il diabete incida sul totale degli incidenti stradali, esiste unanimità in letteratura nel considerare il trattamento insulinico multi-iniettivo, o con secretagoghi a lunga emivita, un fattore di rischio per incidenti automobilistici soprattutto in soggetti non corret-

**FIGURA 1.** L'effetto "iper-glicemizzante" dell'ipoglicemia.



tamente educati all'autogestione. Nello studio HYPOTHESIS<sup>3</sup> l'8,2% degli episodi era associato a incidenti stradali.

Fratture e traumi, soprattutto nella popolazione anziana, sono più frequenti nei soggetti con diabete instabile, ragione per cui vi è il forte sospetto epidemiologico che alla base vi siano cadute da deficit dell'equilibrio per eventi ipoglicemici misconosciuti. In questa ottica si segnala che negli USA l'ipoglicemia è la seconda causa di accesso al pronto soccorso, dopo l'emorragia da anticoagulanti, per reazione avversa da farmaci<sup>19</sup>.

L'ipoglicemia ha infine un impatto psicologico molto forte sul paziente e sul terapeuta. Ansia, depressione, irritabilità, imbarazzo, difficoltà relazionali sociali e lavorative sono le condizioni che più frequentemente si generano nel soggetto con diabete nel proseguo di una condizione di episodi ipoglicemici.

Anche il medico e il team diabetologico sono spesso coinvolti emotivamente, non di rado assumendo un atteggiamento conservativo precauzionale nel trattamento, il quale si traduce in una limitazione al raggiungimento del compenso metabolico, in altre parole si innesca un processo di inerzia terapeutica. Nella Figura 1 è riassunto il circolo vizioso dell'ipoglicemia che, proprio per tali motivi, diviene la maggior limitazione esistente alla cura del diabete.

La miglior strategia di prevenzione rimane la verifica a ogni visita da parte del team diabetologico di segnali che possono orientare verso un elevato rischio ipoglicemico. È fondamentale

domandare se il paziente ha avuto episodi e a quali valori, se ha perso sensibilità, quando e come è avvenuto l'evento, in che relazione temporale con terapia, pasti, spuntini, cosa è stato fatto, spesso estendendo il colloquio anche ai familiari e altri responsabili dell'assistenza.

### Conclusioni

Possiamo concludere che lo stretto controllo glicemico, ottenuto con i trattamenti ipoglicemizanti, riduce il rischio di complicanze micro- e macrovascolari, tuttavia, questo impatto positivo, può essere vanificato dal tributo negativo di un'aumentata incidenza di ipoglicemie. Si ritiene che negli ultimi decenni il tema dell'ipoglicemia sia stato per certi versi accantonato, quasi un tributo inevitabile da pagare per la cura del diabete. Studi italiani recenti come HYPOTHESIS e quello dell'ISS evidenziano come questo effetto avverso abbia ricadute notevoli in termine di accesso ai DEA e di ospedalizzazione, e come contribuisca in maniera rilevante alla mortalità. Lo studio HYPOS-1 ci fornisce una dimensione attuale del fenomeno delle ipoglicemie nella vita reale. Anche in un'epoca, quale quella attuale, di analoghi insulinici, di device iniettivi, di pompe e di affinamento dell'autocontrollo, l'ipoglicemia grava fortemente sui pazienti di tipo 1. Nel tipo 2 il fenomeno è quantitativamente rilevante e tende a gravare su circa un terzo della popolazione ed è correlato con il tipo di terapia e con alcune comorbidità.

Il feedback negativo nel controllo metabolico del diabete, che può tradursi in una pericolosa propensione all'inerzia terapeutica, è un aspetto importante da considerare nella gestione clinica. Il fenomeno ha anche un impatto importante in termini di costi, perché la gestione delle complicanze da ipoglicemia, sia dirette sia indirette, inclusive dell'ospedalizzazione o dell'impegno di sorveglianza dei familiari o caregiver, è elevato. La comunità scientifica è impegnata in vari aspetti della ricerca in modo da produrre dati che permettano il miglior approccio assistenziale possibile. Parallelamente, su un altro fronte, l'industria è attiva nella ricerca di soluzioni farmacologiche che riducano al minimo il rischio di ipoglicemia.

### Bibliografia

- 1 Associazione Medici Diabetologici, Società Italiana di Diabetologia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*.
- 2 Lombardo F, Maggini M, Gruden G, et al. *Temporal trend in*

*hospitalizations for acute diabetic complications: a nationwide study, Italy, 2001-2010*. PLoS One 2013;8:e63675.

- 3 Marchesini G, Veronese G, Forlani G, et al., and the Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU). *The Management of Severe Hypoglycemia by the Emergency System: the HYPOTHESIS Study*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014 May 29. pii: S0939-4753(14)00191-4. doi: 10.1016/j.numecd.2014.05.012 [Epub ahead of print].
- 4 The DCCT Research Group. *Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial*. Diabete 1997;46:271-86.
- 5 Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al., DARTS/MEMO Collaboration. *Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study*. Diabet Med 2005;22:749-55.
- 6 Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, et al., On behalf the HYPOS-1 Study Group. *Incidence and correlates of hypoglycemia in type 2 diabetes. The Hypos-1 Study*. J Diabetes Metab 2014;5:3.
- 7 Cryer PE. *Hypoglycemia in diabetes: pathophysiology, prevalence and prevention*. Alexandria, VA: American Diabetes Association 2009.
- 8 Adler GK, Bonyhay I, Failing H, et al. *Antecedent hypoglycaemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycaemic control*. Diabetes 2009;58:360-6.
- 9 Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. *Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events*. Diabetes Care 2010;33:1389-94.
- 10 Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, et al. *Effect of intensive insulin therapy on glycaemic thresholds for counter-regulatory hormone release*. Diabetes 1988;37:901-7.
- 11 Frier BM. *How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes*. Diabetes Metab Res Rev 2008;24:87-92.
- 12 Monami M, Mannucci E. *Efficacy and safety of degludec insulin: a meta-analysis of randomised trials*. Curr Med Res Opin 2013;29:339-42.
- 13 Maiorino MI, Petrizzo M, Capuano A, et al. *The development of new basal insulins: is there any clinical advantage with their use in type 2 diabetes?* Expert Opin Biol Ther 2014;14:799-808.
- 14 Garber AJ. *Will the next generation of basal insulins offer clinical advantages?* Diabetes Obes Metab 2014;16:483-91.
- 15 Gill GV, Woodward A, Casson IF, et al. *Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes: the 'dead in bed' syndrome revisited*. Diabetologia 2009;52:42-5.
- 16 Desouza C, Salazar H, Cheong B, et al. *Association of hypoglycaemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring*. Diabetes Care 2003;26:1485-9.
- 17 Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. *Prevention of cardiovascular disease through glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:604-12.
- 18 Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. *Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus*. JAMA 2009;301:1565-72.
- 19 Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al. *Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans*. N Engl J Med 2011;365:2002-12.

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

# LA VARIABILITÀ GLICEMICA: ASPETTI CLINICI E IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE

Edoardo Mannucci

*Agenzia Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze*

Il concetto di variabilità glicemica è apparentemente semplice, ma in realtà sfuggente e ambiguo. In generale, con l'espressione "variabilità glicemica" si indica la dispersione dei valori della glicemia rispetto alla media. È esperienza comune che, a parità di glicemia ed emoglobina glicata media, alcuni pazienti presentano valori glicemici puntuali molto più fluttuanti rispetto ad altri. Dal punto di vista pratico, però, nell'ambito della variabilità glicemia rientrano fenomeni probabilmente diversi tra loro: la variabilità da un giorno all'altro della glicemia (sia a digiuno sia post-prandiale); l'ampiezza dell'incremento delle glicemie post-prandiali; l'erraticità dell'andamento dell'emoglobina glicata nel tempo. Questi fenomeni, eterogenei sul piano clinico e fisiopatologico, vengono spesso confusi tra loro all'interno della variabilità glicemica. Ciò rende difficile, a volte, l'interpretazione dei dati della letteratura.

## **Come misurare la variabilità glicemica**

Nel corso degli anni, sono state sviluppati vari metodi per la determinazione della variabilità glicemica nell'arco della giornata<sup>1-5</sup>; i principali sono riassunti nella Tabella I. Molti di questi sono stati concepiti per interpretare glicemie ottenute tramite automonitoraggio, su sangue capillare, e successivamente adattati ai sistemi di monitoraggio glicemico continuo, con maggiore precisione nelle determinazioni. Si tratta di metodi statistici complessi, che cercano di esprimere con una misura sintetica l'entità delle variazioni glicemiche nell'arco della giornata. Naturalmente, essi risentono sia del campionamento (cioè dei momenti in cui si misurano le glicemie) sia della precisione della misurazione (ogni imprecisione si traduce in aumento della variabilità stimata). Inoltre, gli indici di variabilità raccolgono in maniera indifferenziata oscillazioni della glicemia

dovute a fenomeni biologicamente diversi tra loro (entità dell'incremento della glicemia dopo l'assunzione di cibo, oscillazioni nell'alimentazione o nell'esercizio fisico, fluttuazioni nella cinetica dei farmaci ipoglicemizzanti, condizioni intercorrenti capaci di interferire transitoriamente con la glicemia, ecc.). Anche per tali motivi, questi indici sono importanti ai fini della ricerca, ma tutto sommato poco utili per la pratica clinica.

Sul piano della gestione della terapia, è molto più importante poter disporre di profili glicemici domiciliari, ottenuti attraverso un automonitoraggio strutturato e sistematico. In casi particolari (ad esempio, ipoglicemie ripetute asintomatiche, oppure sospette ipoglicemie notturne), l'analisi delle curve ottenute attraverso il monitoraggio continuo del glucosio può arricchire il dettaglio delle informazioni, consentendo decisioni più circostanziate.

## **L'impatto clinico della variabilità glicemica**

Esiste un'ampia mole di dati sperimentali, in vitro e in vivo in modelli animali, che mostrano che le fluttuazioni nel glucosio sono più dannose dell'esposizione a livelli moderatamente elevati ma stabili di glucosio<sup>6-7</sup>. Molti studi epidemiologici confermano che gli indici di iperglicemia post-prandiale sono maggiormente correlati con il rischio cardiovascolare che con la glicemia a digiuno<sup>8-10</sup>. I trial di intervento, però, sono meno convincenti<sup>11</sup>; l'unico studio specificamente disegnato per confrontare l'effetto sulle complicanze di una terapia insulinica centrata sulla glicemia post-prandiale e una centrata sulla glicemia a digiuno (che si traducono in una diversa variabilità glicemica) non ha evidenziato differenze negli eventi cardiovascolari<sup>12</sup>. Occorre però considerare che tale studio era relativamente piccolo di dimensioni e che

**TABELLA I. Principali indici di variabilità glicemica.**

Acronimo	Nome	Riferimento
LBGI	<i>Low Blood Glucose Index</i>	1
HBGI	<i>High Blood Glucose Index</i>	1
ADRR	<i>Average Daily Risk Range</i>	1
MAGE	<i>Mean Amplitude of Glucose Excursions</i>	2
MODD	<i>Mean of Daily Differences</i>	3
GVI	<i>Glycemic Variability Index</i>	3
CONGA	<i>Continuous Overall Net Glycemic Action</i>	4

reclutava soltanto pazienti che avevano avuto un recente infarto del miocardio, poco rappresentativi della totalità dei pazienti diabetici. Inoltre, le analisi dei grandi trial sul diabete mellito tipo 2 (DMT2) mostrano che quegli interventi di intensificazione della terapia che si associano a più alto rischio di ipoglicemia (e quindi a maggior variabilità glicemica) si accompagnano a un aumento della mortalità cardiovascolare<sup>13</sup>. È quindi assai verosimile, sebbene le evidenze non siano ancora complete, che la riduzione della variabilità glicemica nei pazienti diabetici si traduca in un miglioramento della prognosi, almeno sul piano cardiovascolare.

### Terapia insulinica e variabilità glicemica: la scelta dello schema terapeutico

Nei pazienti con diabete tipo 1 (DMT1), la terapia insulinica viene impostata in maniera tale da riprodurre la secrezione insulinica normale: una produzione basale, abbastanza costante nell'arco delle 24 ore, associata a picchi in corrispondenza dei pasti. Per ricalcare questo andamento, si usano normalmente preparazioni di insulina rapida ai pasti e di insulina lenta serale (Fig. 1).

In passato, al fine di semplificare gli schemi terapeutici e di ridurre il numero di somministrazioni, si sono seguite anche strade diverse. Ad esempio, per molti anni sono state ampiamente impiegate le insuline premiscelate (generalmente miscele di insulina regolare e NPH (*Neutral protamine Hagedorn*) in rapporto 30/70, iniettate prima di colazione e prima di cena). Rispetto a uno schema basal-bolus classico, si dimezza il numero di iniezioni; al tempo stesso, però, si peggiora il controllo dell'iperglicemia post-prandiale (soprattutto dopo il pasto di metà giornata) e si aumenta considerevolmente il rischio di ipoglicemia, in particolare in tarda

mattinata e nella prima parte della notte, aumentando quindi la variabilità glicemica. Per questo motivo è importante, nel DMT1, non deviare dallo schema basal-bolus, che garantisce i risultati migliori.

Nel DMT2, grazie alla presenza di una secrezione insulinica endogena residua, c'è maggior flessibilità: si possono utilizzare (generalmente in combinazione con farmaci insulinosensibilizzanti) la sola insulina basale, la sola insulina prandiale o ambedue. Molte raccomandazioni di esperti suggeriscono di iniziare sempre l'insulina, nel DMT2, con una somministrazione serale di insulina lenta. Questa è senza dubbio la soluzione più semplice dal punto di vista pratico, ma non è detto che sia anche necessariamente la migliore per la salute del paziente. Nei trial di confronto disponibili, l'insulina lenta serale e la rapida ai pasti danno, mediamente, risultati simili sul controllo glicemico<sup>14</sup>. L'esperienza clinica insegna però che una parte dei pazienti destinati alla terapia insulinica ha iperglicemia a digiuno, con scarse oscillazioni post-prandiali, mentre altri mostrano iperglicemia prevalentemente o esclusivamente post-prandiale, e altri ancora una combinazione delle due. Sembra quindi logico scegliere lo schema di terapia insulinica non a priori, ma sulla base delle glicemie del singolo paziente, con grande flessibilità. Solo così si possono evitare rischi importanti di iper- e ipoglicemia, limitando la variabilità glicemica.

### La variabilità della glicemia post-prandiale

Per la correzione dell'iperglicemia post-prandiale, la terapia corrente è ormai rappresentata dagli analoghi rapidi dell'insulina (aspart, glulisine o lispro), che, rispetto all'insulina regolare, garantiscono maggior efficacia sulla glicemia di picco e minor rischio di ipoglicemie tardive<sup>15</sup>. Nonostante l'uso di queste molecole, la glicemia post-pran-

diale, nella pratica clinica, continua a mantenere una discreta variabilità in molti pazienti.

Il principale problema, in questo caso, consiste nel fatto che la dose di insulina deve essere adeguata alla quantità di carboidrati consumata e al loro indice glicemico, che tendono a variare da un giorno all'altro, anche allo stesso pasto. Per risolvere il problema, si può teoricamente ricorrere a una dieta rigida, mantenendo stabili anche le dosi di insulina; ciò però avrebbe un impatto notevole sulla qualità della vita dei pazienti. Inoltre, la maggior parte delle persone è di fatto incapace di sottostare a una dieta rigida per lunghi periodi di tempo.

La soluzione opposta consiste nell'istruire il paziente a calcolare la dose di insulina a ciascun pasto in base ai carboidrati che intende consumare. Questa procedura, basata sulla conta dei carboidrati, sta conoscendo un discreto successo soprattutto nella cura del DMT1. Anche in questo caso, comunque, sussistono dei problemi: è difficile correggere i carboidrati assunti per l'indice glicemico, che è rilevante per la determinazione della dose ma difficile da stabilire a priori. Inoltre, il conteggio continuo dei carboidrati è impegnativo e molti pazienti tendono ad abbandonarlo dopo i primi tempi. Infine, fornendo ai pazienti gli strumenti per adeguare l'insulina a ciò che mangiano, si finisce per vanificare ogni tentativo di restrizione dietetica, anche là dove ciò sarebbe utile.

Non esiste, ad oggi, un metodo universalmente

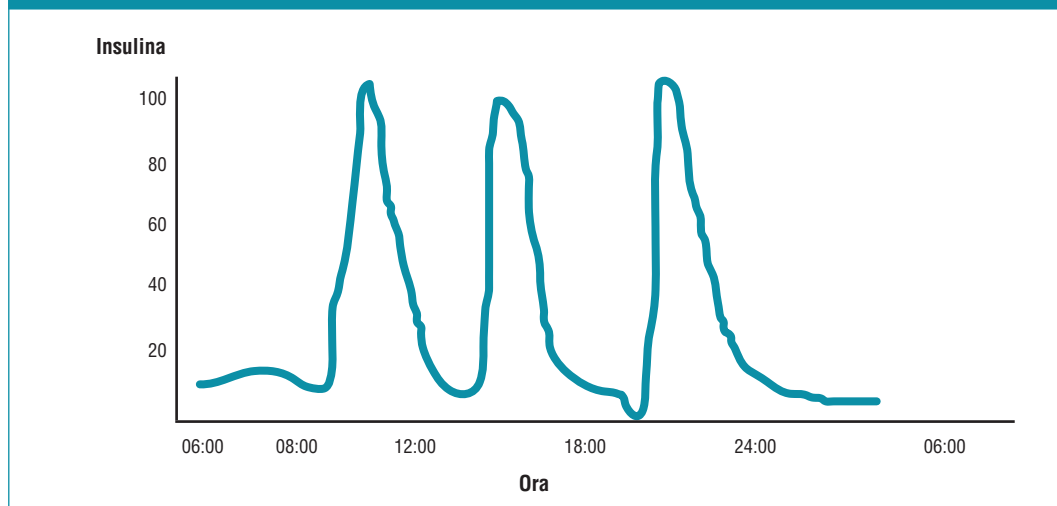
raccomandabile per la gestione dei carboidrati e la determinazione delle dosi di insulina ai pasti, applicabile in tutti i pazienti. Anche in questo caso, occorre personalizzare al massimo l'approccio, tenendo conto delle caratteristiche e delle esigenze di ciascun paziente. L'impiego di tecniche di conteggio dei carboidrati e di calcolo del bolo, comunque, può essere molto utile almeno in maniera transitoria, a scopo educativo.

### La variabilità della glicemia a digiuno

Anche la glicemia a digiuno, pur essendo tendenzialmente più stabile da un giorno all'altro rispetto a quella post-prandiale, mostra una certa variabilità spontanea, che è tendenzialmente maggiore nei pazienti trattati con insulina. In parte, queste oscillazioni dipendono da fenomeni fisiopatologici (aumento della secrezione di cortisolo per stress o malattie intercorrenti) o da comportamenti del paziente (variazioni marcate nell'alimentazione o nell'esercizio fisico della sera precedente). In parte, però, le variazioni della glicemia a digiuno da un giorno all'altro dipendono da differenze nell'assorbimento dell'insulina lenta.

La formulazione tradizionale di insulina ritardo, l'insulina umana NPH, è costituita da cristalloidi di insulina in sospensione, precipitati a causa della presenza di zinco e protamina. La dissoluzione graduale dei cristalloidi dopo l'iniezione sottocutanea è responsabile della gradualità

FIGURA 1. Secrezione di insulina nell'arco delle 24 ore in un soggetto sano.





nell'assorbimento. A causa della tendenza dei cristalli a sedimentare nella fiala, un'attenta agitazione è necessaria per avere una sufficiente certezza della dose effettivamente iniettata; inoltre, le dimensioni disomogenee dei cristalloidi interferiscono con la regolarità dell'assorbimento. Come risultato, la riproducibilità delle concentrazioni di insulina NPH dopo iniezione sottocutanea è relativamente modesta.

L'introduzione del primo analogo lento dell'insulina, glargine, ha rappresentato un punto di svolta importante. Questo analogo resta in sospensione nella fiala, ma precipita dopo l'iniezione sottocute, formando cristalloidi simili a quelli di NPH. Ciò determina, innanzitutto, una maggior durata d'azione (con una emivita di circa 12 ore, contro le 6 di NPH). Ciò significa che, dopo 24 ore dall'iniezione, le concentrazioni di insulina glargine sono ancora al 30-40% del picco; lo steady state viene raggiunto, in media, dopo 3 giorni. Per tale motivo, nella maggior parte dei pazienti, anche con DMT1, è sufficiente una sola iniezione di glargine al giorno, mentre (usando gli analoghi rapidi ai pasti) ne occorre due di NPH. Peraltro, le concentrazioni circolanti di glargine nel pomeriggio (se la si somministra alla sera) sono circa la metà di quelle del mattino. Un altro vantaggio, ancora più cospicuo, di glargine è la maggiore riproducibilità nell'assorbimento da un giorno all'altro rispetto a NPH, che comporta una riduzione della variabilità della glicemia a digiuno e quindi del rischio di ipoglicemia<sup>16,17</sup>.

Recentemente è stato introdotto in molti paesi un ulteriore analogo lento dell'insulina, degludec, che utilizza un meccanismo diverso di ritardo. Si tratta di una molecola solubile, che forma, dopo l'iniezione nel sottocute, dei lunghi aggregati polimerici che rilasciano insulina in maniera lentamente graduale. In questa maniera, la riproducibilità è ancora maggiore che con glargine, determinando un'ulteriore riduzione del rischio di ipoglicemia<sup>18</sup>. Inoltre, è ancora più lunga la durata d'azione, con una emivita di circa 24 ore. Ciò significa che lo steady state viene raggiunto mediamente in quarta giornata dall'inizio della terapia, con livelli di insulinemia pomeridiani molto simili a quelli antemeridiani. Uno dei vantaggi legati alla maggiore durata è che aumenta la tolleranza nei confronti di eventuali variazioni di orario nella somministrazione: un anticipo o un ritardo di 8 ore non determina, infatti, conseguenze apprezzabili sul controllo glicemico.

### La variabilità glicemica: prospettive future

Nonostante i progressi farmaceutici, la variabilità glicemica resta un problema rilevante, soprattutto nel DMT1. La complessità della regolazione della secrezione insulinica fisiologica, che dipende da molteplici fattori non tutti facilmente controllabili, rende di fatto impossibile, ad oggi, una terapia sostitutiva perfettamente aderente al fabbisogno. Quando anche si dispone di formulazioni di insulina affidabili e con ottima riproducibilità, come gli analoghi rapidi e gli ultimissimi analoghi lenti, resta comunque una quota di variabilità ineliminabile, perché legata a variazioni di fattori che non possono essere quantificati con esattezza (alimentazione, esercizio fisico, malattie intercorrenti, stress emotivi, ecc.).

Un approccio a questo problema è quello che sfrutta le attuali capacità tecnologiche. Siccome abbiamo strumenti capaci di misurare in continuo (o, per essere più esatti, di campionare con elevata frequenza) il glucosio interstiziale, possiamo utilizzare queste misurazioni per regolare automaticamente la dose di insulina somministrata da un microinfusore con infusione sottocutanea continua. Il primo problema che si deve affrontare (oltre alla precisione e accuratezza del sensore per il glucosio) è rappresentato dal fatto che ciò che si misura è il glucosio interstiziale nel sottocutaneo, che risente con diversi minuti di ritardo delle variazioni della glicemia sistemica, a sua volta lievemente ritardata rispetto alla glicemia portale – che è il vero regolatore fisiologico della secrezione di insulina. Ciò fa sì che, per identificare la velocità corretta di infusione dell'insulina, si debba ricorrere ad algoritmi abbastanza complessi. In questa maniera, si sono ottenuti risultati soddisfacenti per la glicemia notturna e al risveglio, ma non per quelle post-prandiali. Infatti, la secrezione insulinica prandiale non è regolata soltanto dalla glicemia, ma anche da una serie di altri stimoli (segnali nervosi, ormoni incretinici, ecc.) da noi non misurabili in maniera istantanea.

È quindi molto probabile che, ancora per diverso tempo, le ricerche sull'integrazione tra sensore e infusore (il cosiddetto pancreas artificiale) non producano sistemi facilmente utilizzabili nella pratica clinica. Per fortuna, le più moderne formulazioni di insulina, unite all'impegno costante all'educazione del paziente e, soprattutto, al buon senso clinico, permettono già oggi di contenere la variabilità glicemica entro limiti accettabili nella maggior parte dei pazienti.

## Bibliografia

- 1 Kovatchev BP, Otto E, Cox D, et al. *Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes*. *Diabetes Care* 2006;29:2433-8.
- 2 Rodbard D. *New and improved methods to characterize glycemic variability using continuous glucose monitoring*. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:551-65.
- 3 Rodbard D. *Glycemic variability: measurement and utility in clinical medicine and research--one viewpoint*. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:1077-80.
- 4 McDonnell CM, Donath SM, Vidmar SJ, et al. *A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation*. *Diabetes Technol Ther* 2005;7:253-63.
- 5 Inchiostro S, Candido R, Cavalot F. *How can we monitor glycaemic variability in the clinical setting?* *Diabetes Obes Metab* 2013;15(Suppl. 2):13-16.
- 6 Picconi F, Di Flaviani A, Malandrucchio I, et al. *Impact of glycemic variability on cardiovascular outcomes beyond glycated hemoglobin. Evidence and clinical perspectives*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:691-6.
- 7 Frontoni S, Di Bartolo P, Avogaro A, et al. *Glucose variability: an emerging target for the treatment of diabetes mellitus*. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;102:86-95.
- 8 Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. *Post-prandial glucose and diabetic complications: systematic review of observational studies*. *Acta Diabetol* 2012;49:307-14.
- 9 DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. *Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria*. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405.
- 10 Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB, et al. *Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham offspring study*. *Diabetes Care* 2002;25:1845-50.
- 11 Monami M, Adalsteinsson JE, Desideri CM, et al. *Fasting and post-prandial glucose and diabetic complication. A meta-analysis*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:591-8.
- 12 Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al. *Effects of prandial vs. fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial*. *Diabetes Care* 2009;32:381-6.
- 13 Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. *Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:604-12.
- 14 Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al., 4-T Study Group. *Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.
- 15 Mannucci E, Monami M, Marchionni N. *Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis*. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:53-9.
- 16 Monami M, Marchionni N, Mannucci E. *Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis*. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:372-8.
- 17 Monami M, Marchionni N, Mannucci E. *Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis*. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:184-9.
- 18 Monami M, Mannucci E. *Efficacy and safety of degludec insulin: a meta-analysis of randomised trials*. *Curr Med Res Opin* 2013;29:339-42.

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

# PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA INSULINICA

Gian Paolo Fadini

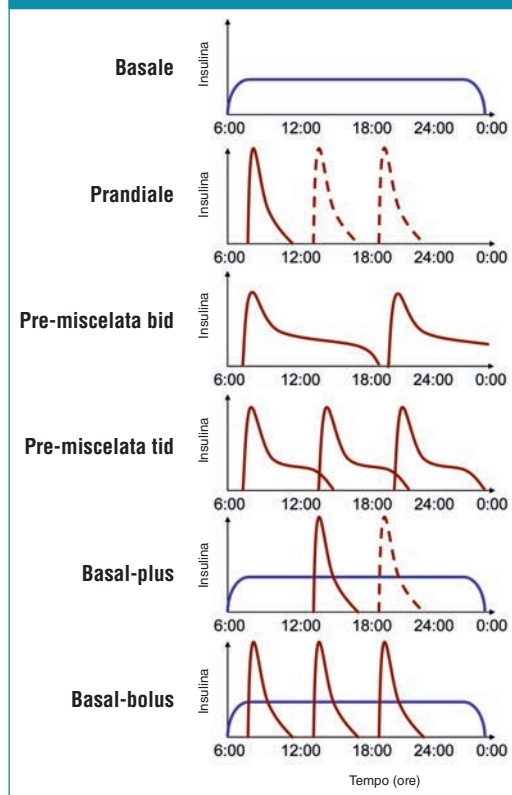
Dipartimento di Medicina, Università di Padova

## Personalizzazione degli schemi di terapia insulinica

La terapia insulinica intensiva basal-bolus è uniformemente accettata come il gold standard per il trattamento del diabete mellito tipo 1 (DMT1), ma nel contesto del diabete tipo 2 (DMT2) in fallimento secondario della terapia ipoglicemizante orale esistono molteplici possibili schemi di terapia insulinica, ciascuno caratterizzato da specifici vantaggi e svantaggi (Fig. 1). La corretta caratterizzazione clinica, glicemica e personale del paziente è indispensabile per personalizzare al meglio la terapia insulinica e ottenere il massimo beneficio in termini di controllo della malattia, assieme all'accettazione da parte del paziente e, quanto più possibile, in assenza di effetti collaterali (Tab. I). Le caratteristiche cliniche che condizionano la scelta dello schema di terapia insulinica nel DMT2 includono l'età anagrafica, l'età biologica, l'eventuale stato di gravidanza, la presenza di malattia cardiovascolare e le altre comorbidità generali, tra cui di particolare rilevanza sono l'insufficienza renale, la demenza, l'ipovisus<sup>1</sup>. Il buon senso e l'esperienza clinica suggeriscono che l'elevata età anagrafica consente di perseguire target glicemici meno stringenti, mentre l'elevata età biologica impone l'uso di schemi terapeutici a basso rischio di ipoglicemia. Anche la presenza di malattia cardiovascolare già instaurata implica l'opportunità di non raggiungere obiettivi glicemici eccessivamente ambiziosi e impone la scelta di terapie con il miglior profilo di sicurezza possibile, per quanto riguarda il rischio di ipoglicemie e l'incremento ponderale<sup>2</sup>. Infine, la scelta dello schema di terapia insulinica per pazienti affetti da demenza o con ipovisus dovrebbe essere volta alla semplificazione della gestione terapeutica, ovviamente senza che questo determini un aumento del rischio di eventi avversi (ipo- e iperglicemie). L'anamnesi personale e lavorativa può inoltre guidare la scelta del migliore schema di terapia insulinica

per ogni singolo paziente tenendo in considerazione il tipo di lavoro, l'attività sportiva, le precedenti esperienze terapeutiche, le attitudini nei confronti della terapia iniettiva. A tal proposito, è opportuno sottolineare che, grazie alle proprietà farmacocinetiche degli analoghi insulinici, la terapia insulinica moderna si può adattare alle necessità del paziente. In particolare, l'imme-

FIGURA 1. Possibili schemi di terapia insulinica nel paziente diabetico tipo 2.



**TABELLA I. Elementi della caratterizzazione del paziente utili per guidare la personalizzazione della terapia insulinica.**

Clinica	Personale	Glicemica
Età anagrafica	Precedenti esperienze terapeutiche	HbA <sub>1c</sub>
Età biologica	Attività lavorativa	Glicemia a digiuno
Peso corporeo	Attività sportiva	Glicemia post-prandiale
Stato di gravidanza	Attitudine alla terapia iniettiva	
Malattia cardiovascolare		
Comorbidità		
Insufficienza renale		
Demenza		
Ipovisus		

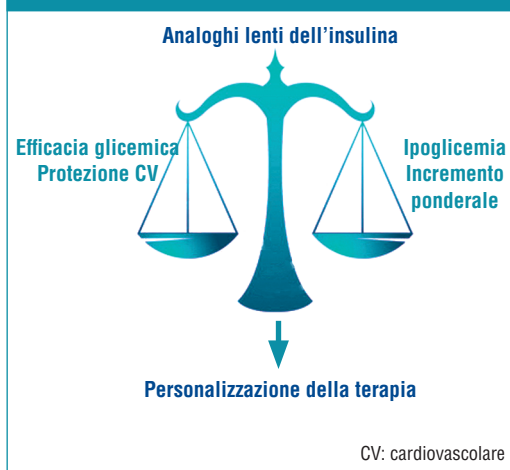
diato effetto degli analoghi ultrarapidi consente maggiore flessibilità nell'orario dei pasti, mentre la durata e la stabilità degli analoghi lenti può consentire al paziente di saltare i pasti e di non dover ricorrere troppo frequentemente a spuntini per evitare le ipoglicemie. Ciò rappresenta un significativo passo avanti rispetto alla gestione della terapia all'epoca dell'insulina umana, in quanto non è più il paziente a dover modificare completamente il proprio stile di vita per adattarsi alla cinetica d'azione dell'insulina. Nel paziente diabetico tipo 2 in fallimento secondario, la fenotipizzazione glicemica è di grande importanza per stabilire quale sia il primo passo più razionale per l'introduzione della terapia insulinica. I pazienti con evidenza di prevalente iperglicemia a digiuno beneficeranno di più dell'insulinizzazione basale, mentre i pazienti con prevalente iperglicemia post-prandiale potranno essere avviati inizialmente alla sola terapia insulinica prandiale. Inoltre, nelle fasi iniziali dopo il fallimento secondario, alcuni pazienti possono presentare una isolata (o prevalente) iperglicemia post-pranzo o post-cena, rendendo possibile l'introduzione di una unica iniezione di insulina prandiale in associazione alla terapia orale. Infine, i pazienti che presentano iperglicemia a digiuno e post-prandiale o coloro che presentano valori di HbA<sub>1c</sub> > 10% potranno essere avviati direttamente alla terapia insulinica basal-bolus. La letteratura scientifica internazionale, grazie alla pubblicazione di trial clinici che hanno confrontato efficacia, sicurezza e tollerabilità dei vari schemi, fornisce moltissime informazioni per personalizzare al meglio l'inizio e la prosecuzione della terapia insulinica.

### Personalizzazione della terapia con analoghi lenti

L'utilizzo degli analoghi insulinici basali, o lenti, ha l'obiettivo di riprodurre la secrezione beta-cellulare tonica (continua) che determina l'insulinizzazione fisiologica durante i periodi interprandiali e il digiuno. Si tratta di una componente fondamentale della terapia insulinica nel DMT1, che evita l'inesorabile e repentino aumento della glicemia una volta esaurito l'effetto dell'insulina prandiale. L'insulinizzazione basale è di fondamentale importanza anche nel DMT2, ove essa agisce prevalentemente sopprimendo l'eccesso di produzione epatica di glucosio che tipicamente si realizza durante la notte in questa categoria di pazienti a causa dello stato di insulino-resistenza<sup>3</sup>. Gli analoghi insulinici lenti, a differenza delle insuline intermedie o protaminate, sono in grado di riprodurre in maniera più fisiologica tale secrezione continua, in virtù della loro lunga emivita, assenza di picco e stabilità d'azione. Al momento sono disponibili in commercio in Italia due analoghi lenti dell'insulina: glargine e detemir. L'insulina glargine presenta, rispetto all'insulina umana, la sostituzione dell'asparagina in posizione N21 con glicina e l'aggiunta di due arginine all'estremo carbossi-terminale della catena B. In virtù di queste sostituzioni, le proprietà di solubilità della molecola risultano modificate, tali per cui glargine forma aggregati nel tessuto sottocutaneo, dai quali viene rilasciata lentamente in un arco temporale di circa 24 ore. L'insulina detemir si differenzia dall'insulina umana in quanto è coniugata con una catena di acido miristico a livello della lisina in posizione B29. In forza di questa modifica

strutturale, dopo somministrazione sottocutanea forma dei complessi ad alto peso molecolare costituiti da di-esameri di insulina coniugati all'albumina sottocutanea. Ne consegue un lento assorbimento in circolo dove l'insulina detemir si lega pressoché interamente all'albumina; tale legame è reversibile e contribuisce in parte a prolungare la durata d'azione fino a un periodo di circa 24 ore, ma soprattutto a rendere maggiormente riproducibile il profilo farmacodinamico dell'insulina detemir. Studi di farmacodinamica effettuati in pazienti con DMT1, che sono più adeguati a valutare l'appropriatezza della terapia insulinica "sostitutiva", hanno confermato che entrambi gli analoghi insulinici lenti possono essere utilizzati in monoterapia giornaliera per ottenere una insulinizzazione basale<sup>4</sup>. Dopo singola iniezione, detemir sembra avere una durata d'azione maggiore di glargine, mentre una volta raggiunto lo stato stazionario, detemir dimostra una durata d'azione media di 23,3 ore contro le 27 ore circa di glargine. Come conseguenza, gli effetti ipoglicemizzanti di detemir e glargine in monodose giornaliera sono risultati sovrapponibili in un trial randomizzato controllato di confronto della durata di un anno in pazienti con DMT1<sup>5</sup>. Uno studio randomizzato controllato di confronto diretto detemir vs. glargine della durata di 6 mesi ha documentato una sostanziale equivalenza ipoglicemizzante delle due insuline anche in pazienti affetti da DMT2<sup>6</sup>. Anche uno studio randomizzato controllato di confronto cross-over tra detemir e glargine della durata di 3 mesi ha mostrato un effetto ipoglicemizzante sovrapponibile per i due analoghi lenti nel DMT2<sup>7</sup>. Per quanto riguarda le malattie cardiovascolari, lo studio ORIGIN ha chiaramente documentato la sicurezza di glargine in relazione al rischio di futuri eventi<sup>8</sup>, mentre glargine e detemir sembrano modificare in egual misura marcatori surrogati di rischio cardiovascolare<sup>7</sup>. A parità di effetto ipoglicemizzante, detemir e glargine differiscono significativamente in relazione all'incidenza di ipoglicemie e alle variazioni di peso corporeo (Fig. 2). In particolare, sia nel DMT1<sup>9</sup> sia nel DMT2<sup>10</sup>, l'uso di detemir si è associato a un minore rischio di ipoglicemie totali, severe o notturne<sup>11</sup>. Una minore incidenza di ipoglicemie è stata anche osservata in corso di trattamento con detemir rispetto a glargine in pazienti diabetici tipo 1 in corso di attività fisica<sup>12</sup>. Nell'unico studio tuttora disponibile di confronto randomizzato controllato cross-over detemir vs. glargine in pazienti diabetici tipo 2 insulina-naïve, detemir ha determinato una ridu-

**FIGURA 2. Rischi e benefici della terapia con analoghi lenti dell'insulina.**



zione > 50% dell'incidenza delle ipoglicemie totali<sup>7</sup>. Lo studio di tale popolazione di soggetti è di particolare rilevanza clinica in quanto pazienti, spesso anziani, mai precedentemente trattati con insulina, possono presentare un maggiore rischio di ipoglicemie. Pertanto, l'evidenza di una differenza tra detemir e glargine in questa specifica popolazione di pazienti può avere delle conseguenze sulla personalizzazione della terapia insulinica basale da attuare in pazienti in fallimento secondario da ipoglicemizzanti orali. I meccanismi per cui i due analoghi lenti differiscono in merito all'incidenza di ipoglicemie non sono del tutto chiari, ma probabilmente sono collegati alla minore variabilità glicemica intraindividuale che si osserva in corso di terapia con detemir rispetto a glargine. Uno studio in cui pazienti affetti da DMT1 sono stati sottoposti a 4 clamp euglicemici durante iniezione di detemir, NPH e glargine in altrettante sedute separate, ha documentato che la variabilità intraindividuale del GIR (*glucose infusion rate*) era significativamente inferiore per detemir rispetto a glargine ed NPH<sup>13</sup>. Anche l'analisi di profili glicemici derivanti dal monitoraggio continuo ha permesso di documentare una minore variabilità in corso di terapia con detemir rispetto a NPH<sup>14</sup>. In pazienti che passavano da terapia con glargine a detemir è stato possibile dimostrare una riduzione della variabilità glicemica intra-individuale<sup>15</sup>. La variabilità glicemica rende ragione direttamente della probabilità di sviluppare una ipoglicemia ed è stata anche documentata una relazione

diretta tra variabilità della glicemia a digiuno e rischio di ipoglicemie notturne<sup>16</sup>. Pertanto, in virtù del suo profilo farmacocinetico e farmacodinamico, detemir fornisce un vantaggio clinico in pazienti a elevato rischio di ipoglicemia (insulina-naïve, anziani o con comorbidità).

L'inizio della terapia insulinica basale o basal-bolus in pazienti precedentemente trattati con ipoglicemizanti orali si associa tipicamente a un aumento ponderale<sup>17</sup>. Ciò è attribuibile a una combinazione di effetti tra cui: riduzione della glicosuria, effetto anabolico dell'insulina, riduzione del consumo energetico e ridotto effetto anoressante dell'insulina somministrata per via sistemica<sup>18-20</sup>. Tuttavia, l'incremento ponderale ottenuto con insulina detemir è inferiore rispetto a quello ottenuto con insulina glargine in pazienti diabetici tipo 2, come documentato da meta-analisi<sup>21</sup>, studi cross-over<sup>7</sup> o di confronto diretto<sup>10</sup>. Inoltre, l'analisi di un registro americano di pratica clinica ambulatoriale, contenente dati relativi a più di 12mila pazienti diabetici, ha anch'esso dimostrato un aumento di peso significativamente inferiore con detemir rispetto a glargine<sup>22</sup>. Inoltre, sembra esservi una relazione favorevole tra BMI e incremento di peso indotto da detemir: mentre in corso di terapia con NPH, l'incremento di peso tende ad aumentare all'aumentare del BMI basale dei pazienti, con detemir si osserva una relazione inversa, per cui l'incremento di peso è progressivamente minore all'aumentare del BMI, ed è in media quasi nullo per BMI > 30 kg/mq<sup>23,24</sup>. Anche nel DMT1, una meta-analisi della letteratura ha dimostrato minor incremento di peso in corso di trattamento con detemir rispetto a NPH<sup>25</sup>. Il meccanismo per cui detemir determina minor incremento di peso rispetto alle altre insuline è da ascrivere in parte alla ridotta incidenza di ipoglicemie e conseguentemente di spuntini di correzione. La riduzione del peso in corso di terapia con detemir si accompagna alla riduzione della massa grassa<sup>26</sup>, ed è stato dimostrato in soggetti sani che detemir rispetto all'insulina umana determina un maggiore effetto anoressante a livello del sistema nervoso centrale<sup>27</sup>. Come già noto da studi pre-clinici, in uno studio randomizzato cross-over di confronto tra detemir vs. NPH della durata di 16 settimane in diabetici tipo 1, detemir determinava una significativa riduzione dell'intake calorico rispetto a NPH<sup>28</sup>. Infine, è stato osservato che la differenza di peso che si realizza nella prima settimana di trattamento con detemir rispetto a NPH potrebbe essere almeno in parte attribuibile a un effetto natriuretico<sup>29</sup>. Pertanto, l'uso di

detemir determina un significativo beneficio in termini di riduzione dell'incremento ponderale, il quale può rappresentare un elemento importante per l'ottimizzazione e la personalizzazione della terapia, soprattutto nel paziente diabetico tipo 2, frequentemente in sovrappeso o obeso.

### Personalizzazione della terapia con analoghi ultrarapidi

L'utilizzo degli analoghi ultrarapidi dell'insulina ha l'obiettivo di riprodurre la secrezione beta-cellulare fasica, che determina l'insulinizzazione in risposta al pasto. Si tratta probabilmente della componente della secrezione insulinica endogena più difficile da riprodurre artificialmente. Infatti, la secrezione prandiale si adegua al contenuto del pasto in carboidrati, all'indice glicemico dei carboidrati assunti, alla velocità di assorbimento in relazione alla presenza di proteine e grassi, e alla durata del pasto. Ricreare fedelmente un sistema complesso che tenga in considerazione così tante variabili contemporaneamente rappresenta una sfida aperta in ambito diabetologico. Gli analoghi ultrarapidi dell'insulina attualmente in commercio sono tre: aspart, derivante dall'insulina umana per sostituzione della prolina B28 con un residuo di acido aspartico; lispro, derivante dall'inversione di lisina e prolina in penultima posizione nella catena B dell'insulina umana; glulisina, derivante dalla sostituzione dell'asparagina B3 con lisina e della lisina B29 con acido glutammico. I profili farmacodinamici di questi analoghi ultrarapidi sono generalmente considerati equivalenti, con un inizio dell'effetto entro i primi 15 minuti e una emivita di 2-3 ore<sup>30</sup>. Le insuline ultrarapide consentono un controllo della glicemia post-prandiale significativamente superiore rispetto all'insulina umana e possono essere somministrate immediatamente prima del pasto, durante o subito dopo il pasto, garantendo quindi una maggiore flessibilità. In alcuni studi, glulisina ha dimostrato un più rapido inizio dell'effetto rispetto a lispro e aspart<sup>31,32</sup> anche se non risulta che tale differenza si traduca in un beneficio clinico relativo a controllo glicemico, rischio di ipoglicemie e soddisfazione da parte dei pazienti. Anche se al momento non esistono dati scientifici a supporto dell'esistenza di differenze significative tra i tre analoghi ultrarapidi, essi non devono tuttavia essere considerati bioequivalenti. Infatti, come espresso da un recente *position statement* della Società Italiana di Diabetologia<sup>33</sup>, sulla base della scheda tecnica e delle esperienze cliniche, esistono sostanziali differenze in termini di: i) utilizzo in gravidanza

e allattamento; ii) uso in infusione endovenosa; iii) utilizzo in pazienti con insufficienza epatica e renale; iv) utilizzo nella popolazione pediatrica (Tab. II).

Dal punto di vista generale, di grande interesse è la scelta dello schema da attuare per l'inizio e la prosecuzione della terapia con gli analoghi ultrarapidi nel paziente con DMT2. Nei pazienti insulina-naïve, con prevalente o isolata iperglicemia post-prandiale, l'analogo ultrarapido può essere somministrato in corrispondenza di uno o più pasti, in associazione alla terapia ipoglicemizzante orale. Nei pazienti già in terapia insulinica basale l'analogo ultrarapido può essere somministrato inizialmente in corrispondenza del pasto che mostra la maggiore escursione glicemica (schema cosiddetto basal-plus), oppure ai 3 pasti nel contesto di una terapia basal-bolus. Infine, l'insulina ultrarapida può essere utilizzata in associazione precostituita con gli analoghi protaminati ad azione intermedia (pre-miscelate) due o tre volte al giorno. A tal proposito, è utile ricordare che rispetto alla combinazione insulina umana/NPH, l'associazione aspart/aspart protaminata due volte al giorno determina un miglior controllo glicemico, con minore rischio di ipoglicemie, minore incremento di peso e maggiore protezione vascolare<sup>34-36</sup>. Uno studio recente dotato di importanti risvolti clinici ha confrontato gli schemi basal-plus a tappe, basal-bolus e pre-miscelata (aspart/aspart

protaminata) due volte al giorno in una coorte di quasi 600 diabetici tipo 2. Lo schema basal-plus a tappe ha dimostrato efficacia sovrapponibile rispetto alla duplice somministrazione giornaliera di pre-miscelata, mentre lo schema basal-bolus è risultato statisticamente superiore rispetto alla duplice pre-miscelata<sup>37</sup>. In pazienti diabetici tipo 2 che passano da terapia ipoglicemizzante orale a duplice somministrazione giornaliera di pre-miscelate, il rischio di ipoglicemie risulta essere relativamente basso<sup>38</sup>. Tuttavia, la terapia con insulina pre-miscelata si associava a una incidenza significativamente superiore (circa doppia) di ipoglicemie rispetto agli schemi basal-plus e basal-bolus<sup>37</sup>. Dal momento che lo schema basal-plus a tappe comporta un minore impegno da parte del paziente, risulta altrettanto efficace rispetto all'applicazione dello schema basal-bolus fin dall'inizio, e con un rischio ipoglicemico sovrapponibile, esso rappresenta ad oggi un'opzione utile per personalizzare la terapia insulinica nel DMT2<sup>39</sup>. In questo contesto, lo schema basal-bolus potrebbe essere invece considerato un passo successivo nell'ottimizzazione della terapia. Nell'ottica della personalizzazione della terapia, gli schemi di trattamento con insuline pre-miscelate possono rappresentare un compromesso in termini di rapporto rischio-beneficio nei pazienti con obiettivi glicemici meno stringenti e maggiori difficoltà di gestione domiciliare.

**TABELLA II. Utilizzo degli analoghi ultrarapidi in condizioni cliniche particolari (da Società Italiana di Diabetologia, mod.)<sup>33</sup>.**

	Aspart	Lispro	Glulisina
Gravidanza e allattamento	Può essere utilizzata durante la gravidanza	Dati retrospettivi non mostrano rischi specifici	Non vi sono dati sufficienti
Infusione endovenosa	Può essere somministrata. Stabile per 24 ore	Può essere somministrata. Stabile per 48 ore	Stabile per 48 ore. Non deve essere miscelata con glucosata o Ringer
Insufficienza epatica	La velocità di assorbimento risulta diminuita e più variabile	La risposta glucodinamica non è influenzata	Non vi sono dati
Insufficienza renale	Le proprietà farmacocinetiche sono mantenute. Non vi sono dati in dialisi	La risposta glucodinamica non è influenzata	Le proprietà farmacocinetiche sono mantenute
Popolazione pediatrica	Oltre i 2 anni di età le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche sono identiche a quelle della popolazione adulta	Oltre i 2 anni, le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche sono identiche a quelle della popolazione adulta	Non vi sono sufficienti informazioni cliniche in bambini al di sotto di 6 anni

## Schemi alternativi per compensare l'effetto tramonto

L'esperienza clinica suggerisce che in una certa percentuale di pazienti con DMT1, glargine e detemir somministrati prima di coricarsi (h 22.00) dimostrano una durata d'azione inferiore a 24 h, che si manifesta con incremento della glicemia durante il tardo pomeriggio (h 17.00-20.00) con conseguente iperglicemia pre-cena, fenomeno che si riproduce regolarmente in giornate differenti. Questa problematica di gestione clinica del DMT1, da alcuni definita "fenomeno tramonto", non ha una soluzione univoca e rappresenta un cosiddetto "unmet clinical need". I possibili approcci per risolvere il fenomeno tramonto includono: i) il controllo della glicemia capillare alle h 16.00-17.00 e la somministrazione di un bolo estemporaneo di insulina per correggere la tendenza all'iperglicemia; ii) l'utilizzo di una seconda somministrazione di insulina lenta in aggiunta a quella serale, solitamente a colazione o a pranzo; iii) la sostituzione dell'insulina ultrarapida del pranzo con una insulina pre-miscelata contenente, oltre all'insulina ultrarapida, 30-50% di insulina ad azione intermedia; iv) il passaggio alla terapia con microinfusore. Ognuno di questi approcci ha dei limiti: i) il paziente può non essere in grado di controllare tutti i giorni la glicemia capillare nel pomeriggio ed è comunque sottoposto a una iniezione aggiuntiva di insulina; ii) le due somministrazioni di insulina lenta si sovrappongono esponendo il paziente a un aumentato rischio di ipoglicemie in altri momenti della giornata; il paziente è comunque esposto a una iniezione aggiuntiva di insulina; iii) usando l'insulina pre-miscelata, le variazioni della dose di ultrarapida per adeguarla alla glicemia pre-pranzo e ai carboidrati del pasto comportano sempre variazioni proporzionali dell'insulina intermedia, comportando quindi rischio di iper- o ipoglicemia; iv) la terapia con microinfusore è costosa per il SSN, richiede educazione terapeutica, particolare impegno da parte del paziente e non è adeguata a tutti i pazienti con DMT1. La scelta di uno di questi approcci viene effettuata a discrezione del diabetologo e in maniera da essere individualizzata per ciascun paziente. Emerge pertanto la necessità di identificare altre strategie per affrontare il fenomeno tramonto in maniera più efficace, sicura e accettabile per il paziente <sup>40</sup>. La nuova insulina degludec è un analogo ultralento approvato dall'EMA per l'uso sottocutaneo in pazienti con diabete mellito ed è commercializzata in alcu-

ni paesi europei. La modificazione che rende degludec un'insulina ultralenta è l'aggiunta di una catena di acido esadecanedioico alla lisina in posizione B29 dell'insulina umana <sup>41</sup>. Ciò garantisce la formazione di un deposito sottocutaneo sottoforma di multi-esameri solubili, da cui l'insulina monomero viene lentamente rilasciata. Dopo iniezione sottocutanea, il tempo di inizio dell'azione di degludec è di 30-90 minuti, non è presente un picco e la durata d'azione supera le 24 ore (arrivando anche a 36-48 ore in maniera dose-dipendente). Negli studi clinici di fase 3 in pazienti con DMT1, degludec ha dimostrato un controllo glicemico simile in termini di HbA<sub>1c</sub>, ma con una riduzione significativa delle ipoglicemie, soprattutto notturne rispetto a glargine <sup>42-45</sup>. Ciò è stato attribuito a una verosimile minore variabilità farmacodinamica di degludec rispetto a glargine <sup>46</sup>. Data la lunga durata d'azione di degludec, la tempistica della somministrazione può essere più flessibile rispetto all'uso di glargine e detemir <sup>47-48</sup>. Come conseguenza, è stato riportato che la qualità della vita nel paziente con DMT1 può significativamente migliorare grazie alla terapia con degludec <sup>49</sup>. È ipotizzabile che, in virtù della lunga durata d'azione, l'uso dell'insulina degludec fornisca una soluzione razionale al problema clinico del fenomeno tramonto.

## Bibliografia

- Bianchi C, Del Prato S. *Metabolic memory and individual treatment aims in type 2 diabetes--outcome-lessons learned from large clinical trials*. Rev Diabet Stud 2011;8:432-40.
- Hoogwerf BJ. *Does intensive therapy of type 2 diabetes help or harm? Seeking accord on ACCORD*. Cleve Clin J Med 2008;75:729-37.
- Juurinen L, Tiikkainen M, Hakkinen AM, et al. *Effects of insulin therapy on liver fat content and hepatic insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007;292:E829-35.
- Koehler G, Treiber G, Wutte A, et al. *Pharmacodynamics of the long-acting insulin analogues detemir and glargine following single-doses and under steady-state conditions in patients with type 1 diabetes*. Diabetes Obes Metab 2014;16:57-62.
- Heller S, Koenen C, Bode B. *Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: a 52-week, multinational, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target noninferiority trial*. Clin Ther 2009;31:2086-97.
- Swinnen SG, Dain MP, Aronson R, et al. *A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs*. Diabetes Care 2010;33:1176-8.
- Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Mariano V, et al. *Optimized glycaemic control achieved with add-on basal insulin therapy improves indexes of endothelial damage and re-*



- generation in type 2 diabetic patients with macroangiopathy: a randomized crossover trial comparing detemir vs. glargine. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:718-25.
- 8 Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. *Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia*. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
- 9 Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, et al. *Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy*. *Diabet Med* 2007;24:635-42.
- 10 Meneghini L, Kesavadev J, Demissie M, et al. *Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:729-36.
- 11 Little S, Shaw J, Home P. *Hypoglycemia rates with basal insulin analogs*. *Diabetes Technol Ther* 2011;13(Suppl. 1):S53-64.
- 12 Arutchelvam V, Heise T, Dellweg S, et al. *Plasma glucose and hypoglycaemia following exercise in people with Type 1 diabetes: a comparison of three basal insulins*. *Diabet Med* 2009;26:1027-32.
- 13 Heise T, Nosek L, Ronn BB, et al. *Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes*. *Diabetes* 2004;53:1614-20.
- 14 Asamoah E. *Variability of insulin action and clinical effects*. *Endocrinologist* 2007;17:282-90.
- 15 Tone A, Iseda I, Higuchi C, et al. *Comparison of insulin detemir and insulin glargine on glycemic variability in patients with type 1 and type 2 diabetes*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118:320-4.
- 16 Niskanen L, Virkamaki A, Hansen JB, et al. *Fasting plasma glucose variability as a marker of nocturnal hypoglycemia in diabetes: evidence from the PREDICTIVE study*. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;86:e15-8.
- 17 Mitri J, Hamdy O. *Diabetes medications and body weight*. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:573-84.
- 18 Carlson MG, Campbell PJ. *Intensive insulin therapy and weight gain in IDDM*. *Diabetes* 1993;42:1700-7.
- 19 Russell-Jones DL, Umpleby M. *Protein anabolic action of insulin, growth hormone and insulin-like growth factor I*. *Eur J Endocrinol* 1996;135:631-42.
- 20 Schwartz MW, Porte D Jr. *Diabetes, obesity, and the brain*. *Science* 2005;307:375-9.
- 21 Fakhoury W, Lockhart I, Kotchie RW, et al. *Indirect comparison of once daily insulin detemir and glargine in reducing weight gain and hypoglycaemic episodes when administered in addition to conventional oral anti-diabetic therapy in patients with type-2 diabetes*. *Pharmacology* 2008;82:156-63.
- 22 McAdam-Marx C, Bouchard J, Aagren M, et al. *Analysis of glycaemic control and weight change in patients initiated with human or analog insulin in an US ambulatory care setting*. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:54-64.
- 23 Dornhorst A, Luddeke HJ, Sreenan S, et al. *Insulin detemir improves glycaemic control without weight gain in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the PREDICTIVE study*. *Int J Clin Pract* 2008;62:659-65.
- 24 Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, et al. *Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes*. *Clin Ther* 2006;28:1569-81.
- 25 Monami M, Marchionni N, Mannucci E. *Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis*. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:372-8.
- 26 Tinahones FJ, Gómez-Huelgas R, García-Alegria J, et al. *Fat distribution, HbA<sub>1c</sub> and hypoglycaemia in overweight and obese patients with type 2 diabetes: a comparison of NPH and insulin detemir from a pilot randomised clinical trial*. *Diabetologia* 2011;54:S273.
- 27 Hallschmid M, Jauch-Chara K, Korn O, et al. *Euglycemic infusion of insulin detemir compared with human insulin appears to increase direct current brain potential response and reduces food intake while inducing similar systemic effects*. *Diabetes* 2010;59:1101-7.
- 28 Zachariah S, Sheldon B, Shojaee-Moradie F, et al. *Insulin detemir reduces weight gain as a result of reduced food intake in patients with type 1 diabetes*. *Diabetes Care* 2011;34:1487-91.
- 29 Hendriksen KV, Jensen T, Oturai P, et al. *Effects of insulin detemir and NPH insulin on renal handling of sodium, fluid retention and weight in type 2 diabetic patients*. *Diabetologia* 2012;55:46-50.
- 30 Home PD. *The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences*. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:780-8.
- 31 Heise T, Nosek L, Spitzer H, et al. *Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro*. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:746-53.
- 32 Arnolds S, Rave K, Hovelmann U, et al. *Insulin glulisine has a faster onset of action compared with insulin aspart in healthy volunteers*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118:662-4.
- 33 Società Italiana di Diabetologia. *Position statement su analoghi rapidi*. <http://www.siditalia.it/component/content/article/114-in-primo-piano-soci/628-position-statement-su-analoghi-rapidi.html>. Accessed May 2014.
- 34 Velojic-Golubovic M, Mikic D, Pesic M, et al. *Biphasic insulin aspart 30: better glycaemic control than with premixed human insulin 30 in obese patients with type 2 diabetes*. *J Endocrinol Invest* 2009;32:23-7.
- 35 Levit S, Toledano Y, Wainstein J. *Improved glycaemic control with reduced hypoglycaemic episodes and without weight gain using long-term modern premixed insulins in type 2 diabetes*. *Int J Clin Pract* 2011;65:165-71.
- 36 Ohira M, Endo K, Oyama T, et al. *Improvement of post-prandial hyperglycemia and arterial stiffness upon switching from premixed human insulin 30/70 to biphasic insulin aspart 30/70*. *Metabolism* 2011;60:78-85.
- 37 Riddle MC, Rosenstock J, Vlainic A, et al. *Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin vs. basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections*. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:396-402.
- 38 Pirags V, El Damassy H, Dabrowski M, et al. *Low risk of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus starting insulin therapy with premixed insulin analogues BID in outpatient settings*. *Int J Clin Pract* 2012;66:1033-41.
- 39 Nicolucci A, Del Prato S, Vespasiani G. *Optimizing insulin glargine plus one injection of insulin glulisine in type 2 diabetes in the ELEONOR study: similar effects of telecare and conventional self-monitoring of blood glucose on patient functional health status and treatment satisfaction*. *Diabetes Care* 2011;34:2524-6.
- 40 Zinman B. *Newer insulin analogs: advances in basal insulin replacement*. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(Suppl. 1):6-10.
- 41 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* 2012;29:2104-14.
- 42 Heller S, Buse J, Fisher M, et al. *Insulin degludec, an ultra-*

- longacting basal insulin, vs. 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 2012;379:1489-97.
- <sup>43</sup> Bode BW, Buse JB, Fisher M, et al. *Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN® Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial.* Diabet Med 2013;30:1293-7.
- <sup>44</sup> Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, et al. *Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials.* Diabetes Obes Metab 2013;15:175-84.
- <sup>45</sup> Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, et al. *Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine.* Diabetes Care 2011;34:661-5.
- <sup>46</sup> Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. *Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes.* Diabetes Obes Metab 2012;14:859-64.
- <sup>47</sup> 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 2013;98:1154-62.
- <sup>48</sup> Hirsch IB, Bode B, Courreges JP, et al. *Insulin degludec/insulin aspart administered once daily at any meal, with insulin aspart at other meals vs. a standard basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes: a 26-week, phase 3, randomized, open-label, treat-to-target trial.* Diabetes Care 2012;35:2174-81.
- <sup>49</sup> Home PD, Meneghini L, Wendisch U, et al. *Improved health status with insulin degludec compared with insulin glargine in people with type 1 diabetes.* Diabet Med 2012;29:716-20.

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

# LE PROSPETTIVE FUTURE: NUOVE POSSIBILITÀ PER OTTIMIZZARE LA TERAPIA INSULINICA

Teresa Vanessa Fiorentino, Giorgio Sesti

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro*

## Introduzione

Il deficit insulinico, assoluto o relativo, del diabete mellito tipo 1 e 2 (DMT1 e DMT2) può essere corretto dalla terapia insulinica, che potenzialmente potrebbe ripristinare la normo-glicemia nelle persone con diabete senza limiti teorici nella sua efficacia. Tuttavia, nella pratica clinica, diversi fattori quali l'ipoglicemia, la paura dell'ipoglicemia e la preoccupazione per l'incremento ponderale, la scarsa aderenza delle persone con diabete al regime iniettivo, il mancato adeguamento della dose d'insulina in rapporto al profilo glicemico limitano l'efficacia del trattamento insulinico<sup>1</sup>. Come risultato, anche dopo anni di terapia insulinica, in molte persone con diabete non è raggiunto un adeguato controllo glicemico. La terapia iniettiva, inoltre, di per sé, costituisce per numerose persone con diabete un onere che contribuisce alla ripetuta omissione della dose insulinica e assieme alla scarsa flessibilità del regime insulinico, all'ipoglicemia e/o al timore dell'ipoglicemia influenza negativamente la qualità di vita della persona con diabete.

Le ricerche biomediche hanno permesso di realizzare analoghi d'insulina umana con differenti proprietà farmacocinetiche (rapido o lento assorbimento) al fine di emulare la fisiologica secrezione insulinica<sup>2</sup>. Quest'ultima è caratterizzata da un rilascio continuo e stabile dell'ormone, immagazzinato all'interno delle vescicole dell'apparato del Golgi delle cellule beta sotto forma di esameri, in condizioni basali e da picchi in corrispondenza dei pasti, in cui i livelli d'insulina plasmatica raggiungono la massima concentrazione dopo 45-60 minuti dall'ingestione per ritornare ai valori basali entro 2-3 ore.

## Le insuline "basali" attuali vs. l'insulina basale ideale

Al fine di mimare la secrezione basale d'insulina e di ridurre la frequenza d'iniezioni per le persone

con diabete, nel corso degli ultimi 60 anni, si è cercato di prolungare la durata d'azione dell'ormone e di sviluppare, appunto, insuline ad azione lenta. Le strategie finora utilizzate per sviluppare insuline basali capaci di essere assorbite lentamente sono differenti e risultano, di fatto, in profili farmacodinamici sostanzialmente diversi. Le insuline ad azione prolungata finora disponibili sono: l'insulina NPH, gli analoghi glargine, detemir e l'insulina lispro protamina (ILPS).

L'insulina NPH è il risultato dell'aggiunta di zinco-protamina all'insulina che consente una lenta dissociazione e una "intermedia" (12-16 ore) durata d'azione<sup>3</sup>. Presentando un profilo di assorbimento molto variabile con un picco d'azione dopo 6 ore, l'insulina NPH è associata a un maggior rischio di ipoglicemia, prevalentemente notturna. I limiti dell'insulina NPH hanno portato allo sviluppo degli analoghi d'insulina basale glargine e detemir, rispettivamente nel 2000 e nel 2004. L'insulina glargine<sup>4</sup> è un analogo dell'ormone nativo in cui sono stati aggiunti due residui d'arginina in posizione B30 insieme alla sostituzione dell'acido aspartico in posizione A21 con la glicina, tali modificazioni spostano il punto isoelettrico della molecola rendendola solubile in ambiente acido. Pertanto, una volta iniettata nel sottocute la preparazione forma microparticelle che vengono assorbite lentamente. L'insulina glargine presenta, quindi, una prolungata durata d'azione, circa 18-24 ore, e non ha un evidente picco di azione, nonostante alcuni studi abbiano dimostrato una variabilità farmacocinetica inter- e intra-individuale e, in alcuni casi, picchi d'azione, soprattutto alle dosi più elevate<sup>5</sup>. Studi clinici di confronto<sup>6-9</sup> e meta-analisi di studi clinici<sup>10 11</sup> suggeriscono che l'insulina NPH e l'insulina glargine sono equamente efficaci nel raggiungere un buon controllo metabolico, ma con il vantaggio che il trattamento con glargine è associato a un rischio di ipoglicemia notevolmente inferiore<sup>6-12</sup>.

L'insulina detemir è un altro analogo insulinico in cui una catena laterale di acidi grassi è stata aggiunta in posizione B29<sup>13</sup>. L'acetilazione dell'insulina con l'acido grasso conferisce alla molecola la capacità di legarsi all'albumina con alta affinità nel tessuto sottocutaneo e nel compartimento intravascolare, rendendo la sua attività biologica meno variabile e più prolungata (circa 16-18 ore). L'insulina detemir ha dimostrato un'efficacia terapeutica sovrapponibile all'insulina glargine; tuttavia, la sua durata d'azione non sempre riesce a coprire l'arco delle 24 ore e, pertanto, un certo numero di pazienti necessita di una duplice somministrazione giornaliera<sup>14</sup>. Anche l'insulina detemir ha dimostrato nel confronto con la NPH una riduzione del rischio d'ipoglicemia, una minore variabilità di azione e un minore incremento ponderale che accompagna quasi ineluttabilmente il miglioramento del controllo della glicemia<sup>11 12 15 16</sup>. Studi clinici di confronto<sup>17-21</sup> e meta-analisi di studi clinici<sup>22</sup> in soggetti con DMT2 suggeriscono che l'insulina glargine e l'insulina detemir sono equamente efficaci nel raggiungere un buon controllo metabolico, ma con il vantaggio che il trattamento con detemir è associato a un minore incremento ponderale<sup>17-22</sup>.

La sospensione d'insulina lispro protamina (ILPS) è una formulazione ad azione prolungata costituita da insulina lispro co-cristallizzata con protamina, in tal modo da rallentarne l'assorbimento sottocutaneo. Studi clinici di confronto tra l'insulina glargine o l'insulina detemir e l'insulina ILPS in soggetti con DMT2 in trattamento con ipoglicemizzanti orali hanno dimostrato la non inferiorità del trattamento con l'insulina ILPS rispetto a glargine o detemir in termini di controllo metabolico<sup>23-26</sup>, ma con il vantaggio che il trattamento con glargine era associato a un minore rischio di ipoglicemia notturne<sup>24-26</sup>.

Tuttavia, nonostante i progressi effettuati, i profili farmacocinetici delle insuline a lunga durata d'azione attualmente disponibili non permettono a queste ultime di garantire una ottimale "basalizzazione"<sup>2</sup>.

Un'insulina basale ideale dovrebbe: 1) mantenere una concentrazione plasmatica costante e stabile per più di 24 ore; 2) non presentare picchi d'azione; 3) garantire una riproducibilità di assorbimento e di farmacodinamica; 4) non causare ipoglicemie; 5) permettere uno schema di somministrazione flessibile e quindi garantire una ottimale basalizzazione anche se somministrata in diversi momenti della giornata. L'assenza di picchi e una bassa variabilità d'azione sono

delle caratteristiche fondamentali per un'insulina basale necessaria per ridurre il rischio di episodi ipoglicemici. L'ipoglicemia è il più comune effetto collaterale della terapia insulinica e, oltre ad aumentare la mortalità e il rischio di eventi cardiovascolari<sup>27 28</sup>, rappresenta un ostacolo al raggiungimento di un controllo glicemico ottimale, limitando da una parte l'aderenza del paziente allo schema terapeutico e dall'altra il potenziamento della terapia da parte del medico per raggiungere il target terapeutico<sup>29-32</sup>. Gli analoghi dell'insulina glargine e detemir pur avendo un profilo d'azione più prolungato, che ne consente la mono-somministrazione giornaliera, con un picco meno marcato rispetto all'insulina NPH<sup>33</sup>, hanno un effetto ipoglicemizzante variabile nell'arco delle 24 ore dopo una unica dose giornaliera. Quando la dose d'insulina basale è somministrata la sera, com'è generalmente fatto per titolare il dosaggio sulla base dei valori di glicemia a digiuno del mattino, un incremento del profilo cinetico può concorrere insieme con la variabilità nella velocità di assorbimento ad aumentare il rischio d'ipoglicemia notturna (sia pure ridotto rispetto all'insulina NPH). L'effetto ipoglicemizzante, inoltre, tende a ridursi durante il giorno a distanza di ore dalla somministrazione serale; tale fenomeno può rendere necessaria in alcuni pazienti la somministrazione di due dosi giornaliere. Questo schema, tuttavia, tende ad aumentare la dose complessiva giornaliera in modo sproporzionato per mantenere un adeguato controllo glicemico, aumentando di conseguenza il rischio d'ipoglicemie, e a ridurre ulteriormente la compliance del paziente alla terapia insulinica. Inoltre, avendo una durata d'azione inferiore alle 24 ore nessuna insulina ad azione prolungata attualmente in commercio riesce a raggiungere lo steady state, condizione farmacocinetica che si potrebbe raggiungere dopo pochi giorni di trattamento qualora l'assorbimento della molecola fosse più prolungato e in cui i livelli circolanti di insulina si mantengano stabili risentendo in minor misura dell'orario di somministrazione.

Pertanto, nonostante i successi conseguiti finora, le insuline ad azione prolungata ad oggi disponibili non soddisfano pienamente i requisiti che consentono di raggiungere una ottimale "basalizzazione" capace di rispondere alle esigenze del medico e della persona con diabete.

### **Insulina degludec: un nuovo analogo insulinico a lunga durata d'azione**

L'insulina degludec è un nuovo analogo insulinico che ha la stessa sequenza amminoacidica

dell'ormone nativo eccetto per la delezione del residuo Thr30 della catena B e l'aggiunta di una catena di acido grasso a 16 atomi di carbonio a livello di LysB29. Nella sua formulazione farmaceutica, che contiene fenolo e zinco come eccipienti stabilizzanti, l'insulina degludec forma di-esameri solubili e stabili. Dopo l'iniezione nel tessuto sottocutaneo e la diffusione del fenolo, i di-esameri si aggregano rapidamente per formare dei lunghi filamenti grazie al legame che si stabilisce tra la catena dell'acido grasso di un esamero e il core contenente zinco dell'esamero adiacente. Da questi complessi multi-esamERICI e in particolare dalla zona terminale della catena lo zinco diffonde gradualmente causando la lenta e progressiva dissociazione degli esameri in dimeri e monomeri, forme biologicamente attive dell'ormone, che raggiungono il compartimento intravascolare dove instaurano un legame reversibile con l'albumina<sup>34,35</sup>.

Come dimostrato da studi di farmacocinetica, l'insulina degludec presenta un'emivita superiore alle 24 ore, circa il doppio rispetto all'insulina glargine e permane dosabile in circolo per più di 96 ore dalla somministrazione. La durata d'azione della degludec supera le 24 ore; l'effetto ipoglicemizzante, infatti, è mantenuto per oltre 42 ore dall'iniezione<sup>35</sup>. L'insulina degludec ha un profilo farmacocinetico stabile che si traduce in uno stabile e prevedibile effetto ipoglicemizzante. Oltre ad avere una lunga durata d'azione e un profilo farmacodinamico e farmacocinetico "piatto", l'insulina degludec presenta una bassa variabilità d'azione e quindi un effetto ipoglicemizzante maggiormente prevedibile rispetto a glargine<sup>36,37</sup>. La variabilità dell'effetto ipoglicemizzante dell'insulina degludec è stata valutata e comparata all'insulina glargine in uno studio in doppio cieco che ha randomizzato 54 pazienti con DMT1 a ricevere 0,4 U/kg di insulina degludec o glargine una volta al giorno per 12 giorni. I soggetti sono stati sottoposti a clamp euglicemico della durata di 24 h con glicemia fissata a 5,5 mmol/l a distanza di 6, 9 e 12 giorni dall'inizio del trattamento<sup>36</sup>. La variazione nei tre giorni del clamp della velocità d'infusione totale di glucosio (GIR), una misura che riflette l'effetto ipoglicemizzante, era ridotta del 75% con l'insulina degludec rispetto a glargine. La farmacodinamica di degludec è risultata tale che la quantità di glucosio somministrata, al fine di prevenire una riduzione della glicemia in seguito a una singola somministrazione sottocutanea, era identica nelle prime 12 ore e nelle seconde 12 ore<sup>37</sup>. È stata osservata una più bassa variabilità

da un giorno all'altro nella fluttuazione attorno al valore medio di GIR durante il periodo di 24 h del clamp con degludec rispetto a glargine, con valori di coefficienti di variazione di 31 vs. 73%, rispettivamente;  $p < 0,0001$ <sup>37</sup>. La minore variabilità intra-individuale dell'azione di degludec è stata costante nel tempo, mentre la variabilità di glargine tendeva ad aumentare apprezzabilmente dopo 8 ore. Le proprietà farmacodinamiche dell'insulina degludec non sono significativamente influenzate dal sito di iniezione, con una farmacocinetica complessiva leggermente ridotta (~6%) con la somministrazione nella coscia rispetto all'addome o al deltoide.

La farmacocinetica dell'insulina degludec, inoltre, non sembra essere influenzata dalla funzionalità renale o epatica. In uno studio condotto su 30 soggetti affetti da DMT1 o DMT2 le proprietà farmacocinetiche dell'insulina degludec sono state analizzate in soggetti con funzionalità renale normale, insufficienza renale lieve, moderata, severa o con insufficienza renale terminale. Tutti i soggetti ricevevano una singola dose di degludec 0,4 U/kg, eccetto i pazienti in trattamento dialitico a cui venivano somministrate due dosi di degludec 0,4 U/kg, la prima al termine della seduta dialitica e la seconda circa 13 ore antecedentemente la seduta dialitica. I livelli plasmatici e la clearance della degludec non erano influenzati dal grado di insufficienza renale e il trattamento dialitico, inoltre, non influenzava il profilo farmacocinetico dell'insulina degludec<sup>38</sup>.

Un altro studio ha invece confrontato le proprietà farmacocinetiche di una singola somministrazione di degludec 0,4 U/kg in 24 soggetti con disfunzione epatica lieve (Child-Pugh grado A), moderata (Child-Pugh grado B) e severa (Child-Pugh grado C) con quelle di soggetti con funzionalità epatica normale. I parametri farmacocinetici analizzati (area sotto curva dei livelli sierici di degludec, la concentrazione plasmatica massima e la clearance di degludec) erano simili tra i soggetti con una compromessa funzionalità epatica e i soggetti con una funzionalità epatica normale e il profilo farmacocinetico non era influenzato dal grado di funzionalità epatica<sup>39</sup>.

Collettivamente, i dati di farmacocinetica e farmacodinamica disponibili supportano l'idea che l'insulina degludec possa fornire un effetto ipoglicemizzante costante e di lunga durata. Tali proprietà potrebbero avere una serie di ripercussioni positive sulla frequenza delle somministrazioni e sul profilo di sicurezza della molecola. In particolare, con la somministrazione mono-

giornaliera, l'insulina degludec potrebbe garantire una concentrazione e un effetto stabile con un basso rapporto picco/valle, che, accoppiato a una bassa variabilità da un giorno all'altro, dovrebbe portare a un minor rischio d'ipoglicemia. Un'altra implicazione della lunga emivita e della bassa variabilità di degludec è che l'orario di somministrazione dell'insulina appare meno critico e da questo potrebbe derivare una maggiore flessibilità e, di conseguenza, una maggiore aderenza del paziente alla terapia iniettiva.

### Efficacia e sicurezza dell'insulina degludec

L'efficacia e la sicurezza dell'insulina degludec sono state valutate negli studi clinici BEGIN<sup>®</sup> che rappresentano il più vasto e completo programma di fase 3 intrapreso per un tipo di insulina, con più di 5.500 pazienti reclutati. Gli studi BEGIN<sup>®</sup> sono stati condotti sia in soggetti affetti da DMT1, sia nei in soggetti con DMT2 e hanno valutato gli effetti dell'insulina degludec sia quando usata nello schema di terapia basal + bolus, sia nel trattamento combinato con ipoglicemizzanti orali. Nella maggior parte di questi studi, l'insulina glargine è stata utilizzata come comparatore attivo usando un protocollo treat-to-target avendo come bersaglio per la titolazione i livelli di glicemia a digiuno. Quest'approccio è destinato a tradursi in un simile livello di raggiungimento del controllo glicemico e, pertanto, la valutazione statistica primaria di efficacia è stata la non inferiorità di degludec, sulla base di una differenza a priori di 0,4% del valore di HbA<sub>1c</sub>. Con quest'approccio, è possibile fare emergere differenze tra i trattamenti in altri parametri, come ad esempio la frequenza di eventi ipoglicemici.

Negli studi di fase 2, l'insulina degludec ha mostrato una bassa incidenza di ipoglicemia, per cui nei successivi studi di fase 3 è stato adottato un più ambizioso obiettivo di titolazione della glicemia a digiuno (mirando a 4,0-4,9 mmol/L) di quanto era stato precedentemente utilizzato in altri trial con disegno treat-to-target.

### Studi clinici in pazienti con DMT1

In uno studio di fase 2 condotto su 178 soggetti affetti da DMT1, i partecipanti sono stati randomizzati a ricevere per 16 settimane degludec 600 µmol/L (IDeg600), degludec 900 µmol/L (IDeg900) o glargine in mono-somministrazione giornaliera, in combinazione con insulina aspart ai pasti <sup>40</sup> (Tab. I). L'endpoint primario era la riduzione di HbA<sub>1c</sub> dopo 16 settimane di trattamento. Endpoint secondari di efficacia erano le variazioni nelle dosi d'insulina basale e prima dei pasti, le variazioni di glicemia a digiuno e del profilo glicemico. I livelli di HbA<sub>1c</sub> si sono ridotti di  $-0,57 \pm 0,76\%$  nel gruppo trattato con IDeg600, di  $-0,5 \pm 0,78\%$  nel gruppo randomizzato a IDeg900 e di  $-0,62 \pm 0,68\%$  nel gruppo in trattamento con glargine (differenze non significative). I livelli di glicemia a digiuno si sono ridotti di  $-1,6 \pm 4,66$  mmol/L,  $-2,06 \pm 5,17$  mmol/L e  $-0,54 \pm 4,36$  mmol/L rispettivamente con IDeg600, IDeg900 e glargine. Non vi erano differenze tra i tre gruppi sui livelli glicemici valutati con automonitoraggio. Il tasso d'ipoglicemie è risultato più basso nel gruppo trattato con IDeg 600 o IDeg900 rispettivamente del 28% (*Rate Ratio*, RR, 0,72; 95% IC 0,52-1,00) e del 10% (RR 0,90; 95% IC 0,65-1,24) rispetto ai pazienti trattati con glargine. In particolare, il rischio d'ipoglicemie

**TABELLA I. Risultati di studi clinici su efficacia e sicurezza dell'insulina degludec in pazienti con diabete mellito tipo 1.**

Autori (anno)	Comparatore	Numero partecipanti	Durata	Schema terapeutico
Birkeland (2011) <sup>40</sup>	Glargine	N = 178	16 settimane	Basal + bolus (aspart)
Heller (2012) <sup>41</sup>	Glargine	N = 629	1 anno	Basal + bolus (aspart)
Bode (2013) <sup>42</sup>	Glargine	N = 469	2 anni	Basal + bolus (aspart)
Davies (2014) <sup>43</sup>	Detemir	N = 512	26 settimane	Basal + bolus (aspart)

NS: non significativo.

## Le prospettive future: nuove possibilità per ottimizzare la terapia insulinica

notturne era ridotto del 58% nel gruppo IDeg600 (RR 0,42; 95% IC 0,25-0,69) e del 29% nel gruppo IDeg900 (RR 0,71; 95% IC 0,44-1,16)<sup>40</sup>.

In un altro studio (BEGIN® Basal-Bolus Type 1) della durata di 1 anno, 629 soggetti con DMT1 sono stati randomizzati a ricevere insulina degludec o glargine in combinazione con insulina aspart ai pasti (Tab. I). L'endpoint primario era la non inferiorità di degludec dopo 52 settimane di trattamento. La somministrazione di degludec si è dimostrata capace di garantire un controllo glicemico paragonabile a quello con glargine. I livelli di HbA<sub>1c</sub> si sono ridotti di -0,40 e -0,39% rispettivamente nel gruppo trattato con degludec o con glargine (differenze non significative) e non vi erano differenze statisticamente significative nel numero di pazienti che raggiungevano un valore di HbA<sub>1c</sub> inferiore a 7% tra i due gruppi di trattamento (40% nel gruppo degludec vs. 43% del gruppo glargine), così come nei livelli di glicemia a digiuno raggiunti al termine del trial. L'incremento ponderale era simile nei due gruppi (+1,8 kg con degludec e +1,6 kg con glargine; p = 0,62). Nonostante l'incidenza d'ipoglicemie confermate (glicemia capillare inferiore a 55 mg/dl e/o episodi ipoglicemici severi che richiedevano assistenza) fosse simile tra i due gruppi (42,54 vs. 40,18 episodi per paziente per anno di esposizione), gli episodi di ipoglicemia notturna erano meno frequenti con degludec (4,41 vs. 5,86 episodi per paziente per anno di esposizione), risultando così in una riduzione del 25% del rischio di ipoglicemie notturne rispetto all'insulina glargine (RR = 0,75; 95% IC 0,59-0,96; p = 0,021)<sup>41</sup>.

In un'estensione dello studio BEGIN® Basal-Bolus Type 1 della durata di un anno, è stata con-

fermata la riduzione pari al 25% dell'incidenza d'ipoglicemie notturne nei soggetti trattati con degludec rispetto a quelli trattati con glargine (p = 0,02), mentre il tasso d'ipoglicemie severe, la riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> e della glicemia a digiuno erano comparabili tra i due gruppi di trattamento (Tab. I). Nonostante il compenso glicemico raggiunto con i due trattamenti fosse simile, i soggetti del gruppo degludec richiedevano una minore dose d'insulina basale (-12%, p < 0,001) e d'insulina totale giornaliera (-9%; p = 0,002)<sup>42</sup>. In un altro studio effettuato su 512 soggetti affetti da DMT1, l'efficacia e la tollerabilità della degludec sono state comparate con quelle della detemir, entrambe in associazione con l'insulina aspart ai pasti. L'endpoint primario era rappresentato dalla non inferiorità di degludec rispetto a detemir nel ridurre i livelli di HbA<sub>1c</sub>. Dopo 26 settimane di trattamento i livelli di HbA<sub>1c</sub> diminuivano di -0,73 e -0,65% rispettivamente con degludec e detemir, con una differenza tra i due trattamenti di -0,09% (95% IC -0,23-0,05) che confermava la non inferiorità di efficacia di degludec rispetto a detemir (Tab. I). Il numero di soggetti che raggiungevano il target di HbA<sub>1c</sub> < 7% non era significativamente differente tra i due gruppi di trattamento (degludec vs. detemir: 41,1% vs. 37,3%). L'incidenza di episodi ipoglicemici confermati era simile tra i due gruppi (degludec: 45,83 vs. detemir: 45,69 episodi per paziente per anno di esposizione; p = 0,86), mentre le ipoglicemie notturne erano meno frequenti con degludec rispetto a detemir (4,14 vs. 5,93 episodi per paziente per anno di esposizione, p = 0,005). La dose media giornaliera totale d'insulina nel gruppo trattato con degludec

Variatione dal basale di HbA <sub>1c</sub> (%)	HbA <sub>1c</sub> outcome	Differenze nel tasso di ipoglicemie tra degludec e comparatore	p
-0,57 (IDeg600) vs. -0,54 (IDeg600) vs. -0,62 (glargine)	Differenze statisticamente non significative	Confermate -28% Notturne -58%	NS
-0,4 vs. -0,39	Non inferiorità	Confermate +7% Notturne -25%	NS 0,02
-0,27 vs. -0,24	Non inferiorità	Confermate -2% Notturne -25%	NS 0,02
-0,73 vs. -0,65	Non inferiorità	Confermate -2% Notturne -34%	NS 0,005

(0,89 U/kg) era comparabile a quella del gruppo trattato con detemir (1,03 U/kg), mentre l'incremento ponderale osservato al termine dello studio era maggiore con degludec (+1,5 kg) rispetto a detemir (+0,4 kg,  $p < 0,0001$ )<sup>43</sup>.

In uno studio recentemente pubblicato è stata analizzata la risposta degli ormoni contro-regolatori all'ipoglicemia in 28 soggetti con DMT1 randomizzati a ricevere degludec o glargine. Dopo 5 giorni di trattamento, periodo necessario affinché fossero raggiunti livelli circolanti stabili di glargine o degludec, i soggetti sono stati sottoposti a clamp ipoglicemico durante il quale venivano monitorizzati i parametri vitali, i sintomi ipoglicemici, le funzioni cognitive, la glicemia e i livelli degli ormoni contro-regolatori adrenalina, noradrenalina, glucagone, cortisolo e GH. Il compenso glicemico e il numero di episodi ipoglicemici nel corso dei 5 giorni di trattamento con degludec o glargine era comparabile tra i due gruppi. La caduta dei livelli glicemici nel corso del clamp ipoglicemico e l'incremento della glicemia durante l'infusione di glucosio al termine del clamp ipoglicemico erano simili tra degludec e glargine. Durante l'ipoglicemia indotta non sono state riscontrate differenze nei sintomi ipoglicemici, nella variazione delle funzioni cognitive e dei parametri vitali tra i soggetti trattati con glargine o degludec, tuttavia la

risposta degli ormoni contro-regolatori all'ipoglicemia era maggiore e più rapida nei soggetti trattati con degludec nei 5 giorni precedenti, come dimostrato dai più alti livelli di GH, cortisolo e adrenalina (+2,44 [1,30, 4,60],  $p < 0,01$ ; +1,23 [1,01, 1,50];  $p < 0,05$  e +1,40 [0,96, 2,04],  $p = 0,07$ , rispettivamente)<sup>44</sup>.

### Studi clinici in pazienti con DMT2

L'efficacia e la sicurezza dell'insulina degludec, somministrata una volta al giorno o tre giorni alla settimana, è stata confrontata con quella dell'insulina glargine somministrata una volta al giorno in uno studio di fase 2 condotto su 245 soggetti affetti da DMT2 naïve per il trattamento insulinico e inadeguatamente controllati dalla terapia anti-diabetica orale<sup>45</sup> (Tab. II). L'endpoint primario era la variazione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> dal basale dopo 16 settimane di trattamento. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere in aggiunta a metformina: 1) degludec tre volte alla settimana; 2) degludec 600 µmol/L (IDeg600) una volta al giorno; 3) degludec 900 µmol/L (IDeg900) una volta al giorno; 4) glargine una volta al giorno<sup>45</sup>. I livelli di HbA<sub>1c</sub> si sono ridotti di -1,5, -1,3, -1,3 e -1,5% rispettivamente nei gruppi trattati con degludec tre volte la settimana, IDeg600, IDeg900 e glargine (differenze non significative). I livelli di glicemia a digiuno si sono ridotti di -4,2 mmol/L

**TABELLA II. Risultati di studi clinici su efficacia e sicurezza dell'insulina degludec in pazienti con diabete mellito tipo 2.**

Autori (anno)	Comparatore	Numero partecipanti	Durata	Schema terapeutico
Zinman (2011) <sup>45</sup>	Glargine	N = 245	16 settimane	Basal + metformina
Garber (2012) <sup>46</sup>	Glargine	N = 992	1 anno	Basal + bolus (aspart) con o senza metformina o pioglitazone
Zinman (2012) <sup>47</sup>	Glargine	N = 1030	1 anno	Basal + OAD
Rodbard (2013) <sup>48</sup>	Glargine	N = 1030	2 anni	Basal + OAD
Gough (2012) <sup>49</sup>	Glargine	N = 457	26 settimane	Basal + OAD
Philis-Tsimikas (2013) <sup>51</sup>	Sitagliptin	N = 458	26 settimane	Basal + OAD vs. OAD (+sitagliptin)

\* Insulina degludec vs. sitagliptin. OAD: antidiabetici orali; NS: non significativo.



## Le prospettive future: nuove possibilità per ottimizzare la terapia insulinica

nel gruppo trattato con degludec tre volte la settimana, di -3,6 mmol/L e -4,2 mmol/L nei gruppi trattati rispettivamente con IDeg600 e IDeg900, di -3,4 mmol/L nel gruppo trattato con glargine. Non vi erano differenze tra i tre gruppi riguardo al profilo glicemico valutato con automonitoraggio, il tasso d'ipoglicemie confermate e d'ipoglicemie notturne <sup>45</sup>.

In pazienti affetti da DMT2, l'insulina degludec ha dimostrato una efficacia terapeutica non inferiore a glargine e un minor rischio d'ipoglicemia quando usata come insulina basale nello schema basal-bolus <sup>46</sup>. Nello studio BEGIN® Basal-Bolus Type 2 della durata di 1 anno, 992 soggetti con DMT2 sono stati randomizzati a ricevere insulina degludec (n = 744) o glargine (n = 248) in combinazione con insulina aspartai ai pasti ± metformina o pioglitazone (Tab. II). L'endpoint primario era la non inferiorità di efficacia di degludec rispetto a glargine valutata come variazione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> dal basale dopo 52 settimane di trattamento, con un limite di non inferiorità di 0,4% per le differenze tra i trattamenti <sup>46</sup>. Il compenso glicemico ottenuto con degludec era sovrapponibile a quello ottenuto nei pazienti randomizzati a glargine. Infatti, i livelli di HbA<sub>1c</sub> si sono ridotti di -1,10% con degludec e di -1,18% con glargine (differenze non significative) e la percentuale di pazienti che

raggiungevano un valore di HbA<sub>1c</sub> inferiore a 7% era sovrapponibile tra i due gruppi di trattamento (49% nel gruppo degludec vs. 50% del gruppo glargine). Non vi erano differenze tra i due gruppi nei livelli di glicemia a digiuno, nel profilo glicemico misurato con l'automonitoraggio e nelle variazioni di peso (+3,6 kg con degludec e +4,0 con glargine). Pur garantendo un controllo glicemico paragonabile a quello con glargine, degludec si associava a un minor numero di episodi d'ipoglicemia confermata (11,09 vs. 13,63 episodi per paziente per anno di esposizione, rispettivamente), risultando così in una riduzione del 18% del rischio di ipoglicemie confermate rispetto all'insulina glargine (RR = 0,82; 95% IC 0,69-0,99; p = 0,0359). Anche gli episodi d'ipoglicemia notturna erano meno frequenti nel gruppo in trattamento con l'insulina degludec rispetto a quello trattato con glargine (1,39 vs. 1,84 episodi per paziente per anno di esposizione, rispettivamente), con una riduzione del 25% del rischio d'ipoglicemie confermate rispetto all'insulina glargine (RR = 0,75; 95% IC 0,58-0,99; p = 0,0399).

L'efficacia e la sicurezza dell'insulina degludec, somministrata in aggiunta alla terapia ipoglicemizzante orale in soggetti con DMT2 naïve per il trattamento insulinico, sono state confrontate con quelle della glargine nel trial clinico BEGIN®

Variazione dal basale di HbA <sub>1c</sub> (%)	HbA <sub>1c</sub> outcome	Differenze nel tasso di ipoglicemie tra degludec e comparatore		p
-1,5 degludec (3 volte la settimana) vs. -1,3 (IDeg600) vs. -1,3 (IDeg900) vs. -1,5 (glargine)	Differenze statisticamente non significative	Confermate	+17%	NS
		Confermate	-46%	
		Confermate	-46%	
-1,1 vs. -1,2	Non inferiorità	Confermate	-18%	0,035
		Notturme	-25%	
-1,06 vs. -1,1	Non inferiorità	Confermate	-18%	NS
		Notturme	-36%	
-1,1 vs. -1,3	Non inferiorità	Confermate	-16%	NS
		Notturme	-43%	
-1,3 vs. -1,3	Non inferiorità	Confermate	-14%	NS
		Notturme	-36%	
-1,52 vs. -1,09	Superiorità	Confermate	+281%*	0,0001
		Notturme	+93%*	

Once Long (Tab. II). In questo studio, 1.030 soggetti, con inadeguato controllo metabolico con la terapia ipoglicemizzante orale, sono stati randomizzati a ricevere insulina degludec o glargine in combinazione con metformina. L'endpoint primario era la non inferiorità di efficacia dell'insulina degludec rispetto a glargine valutata come variazione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> dal basale dopo 52 settimane di trattamento, con un limite di non inferiorità di 0,4% per le differenze tra i trattamenti <sup>47</sup>. I livelli di HbA<sub>1c</sub> si sono ridotti di -1,06 e di -1,19% nei pazienti trattati con degludec o con glargine rispettivamente (differenze non significative). La percentuale di pazienti che raggiungevano un valore di HbA<sub>1c</sub> < 7% era sovrapponibile tra il gruppo degludec e glargine (52% vs. 54%). La riduzione della glicemia a digiuno è risultata maggiore con degludec rispetto a glargine (differenza -0,43 mmol/L; 95% IC da -0,74 a -0,13; p = 0,005). Non vi erano differenze tra i due gruppi nel profilo glicemico misurato con l'automonitoraggio e nell'incremento ponderale (+2,4 kg con degludec e +2,1 con glargine, p = 0,28). Gli episodi d'ipoglicemia confermata erano comparabili nei due gruppi (1,52 episodi per paziente per anno di esposizione con degludec vs. 1,85 episodi per paziente per anno di esposizione con glargine; p = 0,106), mentre gli episodi d'ipoglicemia notturna erano meno frequenti con l'insulina degludec rispetto a glargine (0,25 vs. 0,39 episodi per paziente per anno di esposizione, rispettivamente), risultando così in una riduzione del 36% del rischio di ipoglicemie confermate rispetto all'insulina glargine (RR = 0,64; 95% IC 0,42-0,98; p = 0,038). L'estensione di un anno di questo studio ha valutato l'efficacia e la tollerabilità a lungo termine della degludec in confronto alla glargine. Dei 773 partecipanti randomizzati a degludec nel trial clinico BEGIN® Once Long, 505 soggetti hanno completato il secondo anno dello studio, mentre dei 257 partecipanti inizialmente randomizzati a glargine, 154 soggetti hanno completato il periodo di estensione di 2 anni. La dose d'insulina basale somministrata era identica tra il gruppo degludec (0,63 U/kg) e glargine (0,63 U/kg) alla fine dello studio. La riduzione di HbA<sub>1c</sub> osservata dopo 2 anni di trattamento con degludec era simile a quella riportata con glargine (-1,1% vs. -1,3%; p = 0,339), confermando la non inferiorità di efficacia di degludec rispetto a glargine. Il numero di episodi d'ipoglicemia confermata era simile tra i soggetti trattati con degludec o glargine (1,72 vs. 2,05 episodi per paziente per anno di trattamento; p = 0,115), mentre gli epi-

sodi d'ipoglicemia notturna confermata erano significativamente meno frequenti con degludec rispetto a glargine (0,27 vs. 0,46 episodi per paziente per anno; p = 0,002), al pari degli episodi di ipoglicemia severa (0,006 vs. 0,021 episodi per paziente per anno; p = 0,023) (Tab. II). L'incidenza di eventi avversi correlabili alla terapia insulinica risultava simile tra i due gruppi di trattamento. L'incremento ponderale riportato alla fine dello studio nei soggetti trattati con degludec era comparabile a quello osservato nei pazienti randomizzati a glargine (2,7 vs. 2,4 kg; p = 0,31) <sup>48</sup>. È stata formulata una preparazione di degludec contenente 200 unità/ml (IDeg 200) che è bioequivalente alla formulazione d'insulina degludec 100 unità/ml ma con un volume ridotto della metà. Nello studio BEGIN® Low Volume della durata di 26 settimane, l'efficacia e la sicurezza dell'insulina IDeg 200, somministrata in aggiunta alla terapia ipoglicemizzante orale, sono state confrontate con quelle dell'insulina glargine in 457 soggetti con DMT2 naïve per il trattamento insulinico <sup>49</sup>. L'endpoint primario era la non inferiorità di efficacia dell'insulina IDeg 200 rispetto a glargine. Una simile riduzione (-1,3%) dei livelli di HbA<sub>1c</sub> è stata riscontrata nei due gruppi dopo 26 settimane di trattamento e la percentuale di soggetti che raggiungevano un valore di HbA<sub>1c</sub> < 7% era sovrapponibile tra i due gruppi di trattamento (52% nel gruppo IDeg 200 vs. 56% del gruppo glargine). La riduzione dei livelli di glicemia a digiuno è risultata significativamente maggiore dopo trattamento con degludec (-3,7 mmol/L) rispetto a glargine (-3,4 mmol/L) (differenza tra i due trattamenti -0,42 [95% IC da -0,78 a -0,06]; p = 0,02). Non vi erano differenze tra i due gruppi nel profilo glicemico misurato con l'automonitoraggio e nell'incremento ponderale (+1,9 kg con IDeg 200 e +1,5 con glargine; p = NS). Gli episodi d'ipoglicemia confermata erano simili nei gruppi IDeg 200 e glargine (1,22 vs. 1,42 episodi per paziente per anno di esposizione; p = NS) così come gli episodi d'ipoglicemia notturna (0,18 vs. 0,28 episodi per paziente per anno di esposizione; p = NS) (Tab. II) <sup>49</sup>. In una meta-analisi degli studi BEGIN®, che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di degludec rispetto a glargine nei soggetti affetti da DMT2, è stato valutato il rischio di ipoglicemia nei soggetti che necessitavano di alte dosi di insulina > 60 U/die. Sono stati analizzati un totale di 3.372 soggetti trattati con degludec (2.262) o glargine (1.110). Più di un terzo dei soggetti trattati con degludec (35%) o glargine (34%) necessitavano di alte dosi di insulina al termine

degli studi clinici inclusi nella meta-analisi. La riduzione dei valori di  $HbA_{1c}$  era paragonabile in entrambi i gruppi di trattamento, con una differenza tra i due gruppi pari a 0,05% (95% IC: -0,08; 0,17;  $p = 0,44$ ). I livelli di glicemia a digiuno erano più bassi nei pazienti trattati con degludec rispetto a quelli randomizzati a glargine (differenza tra i due gruppi: -5,9 mg/dl, 95% IC: -11,4; -0,3;  $p = 0,04$ ), mentre l'incremento ponderale era simile tra i due gruppi di trattamento. Inoltre, il trattamento con degludec si associava a una significativa riduzione del rischio di ipoglicemie confermate del 21% (RR IDeg/IGlar: 0,79; 95% IC: 0,65-0,97;  $p = 0,02$ ) e del rischio di ipoglicemie notturne pari al 52% (RR IDeg/IGlar: 0,48; 95% IC: 0,35-0,66;  $p < 0,01$ ) rispetto al trattamento con glargine. Pertanto nei soggetti che necessitano di alti dosaggi d'insulina, la somministrazione di degludec, pur ottenendo un simile controllo glicemico rispetto a glargine, si associa a un minor rischio di ipoglicemie<sup>50</sup>. In uno studio condotto su 458 soggetti affetti da DMT2 naïve per il trattamento insulinico, inadeguatamente controllati dalla terapia antidiabetica orale, l'efficacia e la sicurezza dell'insulina degludec è stata confrontata con quella dell'inibitore della DDP-4 sitagliptin (Tab. II)<sup>51</sup>. I partecipanti sono stati randomizzati a degludec o sitagliptin in aggiunta a 1 o 2 ipoglicemizanti orali (metformina, sulfonilurea, glinidi o pioglitazone). L'endpoint primario era la variazione dei livelli di  $HbA_{1c}$  dal basale dopo 26 settimane di trattamento. Il trattamento con degludec, rispetto a quello con sitagliptin, si associava a una maggiore riduzione dei livelli di  $HbA_{1c}$  (-1,52% vs. -1,09% con una differenza tra i due trattamenti di -0,43% [95% IC da -0,61 a -0,24;  $p < 0,0001$ ]) e una maggiore percentuale di pazienti che raggiungevano un valore di  $HbA_{1c} < 7\%$  (41% vs. 28%;  $p = 0,034$ ). L'incremento ponderale era significativamente maggiore dopo trattamento con degludec (+2,28 kg) rispetto a sitagliptin (-0,35 kg). Gli episodi d'ipoglicemia confermata erano più frequenti con degludec che con sitagliptin (3,07 vs. 1,26 episodi per paziente per anno di esposizione; RR 3,81; 95% IC 2,40-6,05). Nonostante il trattamento con degludec fosse associato, come atteso, a un'umentata incidenza d'ipoglicemie confermate, il numero di episodi ipoglicemici notturni non è risultato significativamente maggiore nel gruppo in trattamento con degludec rispetto a quello trattato con sitagliptin (0,52 vs. 0,30 episodi per paziente per anno di esposizione, rispettivamente; RR 1,93; 95% IC 0,90-4,10;  $p = 0,09$ ).

Il profilo farmacocinetico stabile, privo di picco e con un'azione prolungata, permette di poter aggiustare il dosaggio di degludec in maniera semplice, senza ricorrere a numerose misurazioni glicemiche da parte del paziente come dimostrato da uno studio di 26 settimane in cui si valutava l'efficacia e la sicurezza di degludec somministrata una volta al giorno in combinazione con metformina in soggetti con DMT2 usando due algoritmi per titolare il dosaggio: uno semplice (IDegSimple) basato su una singola misurazione della glicemia capillare del mattino e uno "step-wise" (IDegStep-wise) in cui l'aggiustamento del dosaggio veniva effettuato sulla base di tre misurazioni glicemiche a digiuno rilevate in tre giorni consecutivi. La riduzione dei livelli di  $HbA_{1c}$  era simile tra i due gruppi (-1,09% con IDegSimple e -0,93% con IDegStep-wise), così come la riduzione dei livelli di glicemia a digiuno (-3,27 mmol/L e -2,68 mmol/L). L'incidenza d'ipoglicemie confermate e d'ipoglicemie notturne con l'algoritmo semplice (1,6 e 0,21 episodi per paziente per anno rispettivamente) era simile a quella osservata con l'algoritmo step-wise (1,17 e 0,1 episodi per paziente per anno). La dose media giornaliera d'insulina dopo 26 settimane di trattamento era 0,61 U/kg nel gruppo trattato con IDegSimple e 0,5 U/kg in quello trattato IDegStep-wise. I due algoritmi inoltre non differivano in termini di variazione di peso corporeo (+1,6 kg con IDegSimple e +1,1 con IDegStep-wise)<sup>52</sup>.

### Maggiore flessibilità con l'insulina degludec con minor rischio d'ipoglicemie

Come dimostrato da studi di farmacocinetica, la lunga emivita dell'insulina degludec permette di raggiungere una condizione di steady-state dei livelli d'insulina (in cui l'assorbimento del farmaco bilancia l'eliminazione nelle 24 ore), che non è osservabile con le altre insuline basali a causa della loro emivita inferiore alle 24 ore. In seguito alle prime somministrazioni di degludec, grazie alla sua lunga emivita, i livelli d'insulina plasmatica aumentano progressivamente fino a quando non è raggiunto lo steady-state (dopo circa 2-3 giorni). Successivamente, le concentrazioni di insulina plasmatica rimangono stabili, risentendo in minor misura della tempistica della somministrazione<sup>36 37</sup>. Tali proprietà farmacocinetiche consentono all'insulina degludec di essere efficace e sicura anche se somministrata secondo uno schema flessibile. In uno studio di 26 settimane, condotto su 687 soggetti con DMT2, i partecipanti sono stati randomizzati a ricevere

degludec somministrata una volta al giorno, degludec in mono-somministrazione serale (degludec OD) o degludec secondo uno schema flessibile (degludec Flex), in cui l'assunzione al mattino si alternava con quella serale creando intervalli di 8 e 40 ore tra una somministrazione e la successiva (Tab. III). I livelli di HbA<sub>1c</sub> si sono ridotti di -1,28% nel gruppo trattato con degludec Flex, di -1,07% nel gruppo trattato con degludec OD e di -1,26% nel gruppo trattato con glargine (differenze non significative). La percentuale di soggetti che raggiungevano un valore di HbA<sub>1c</sub> < 7% con degludec Flex, degludec OD e glargine era simile (38,9, 40,8 e 43,9% rispettivamente), dimostrando la non inferiorità dello schema flessibile rispetto a quello classico di degludec e glargine. Una maggiore riduzione dei livelli di glicemia a digiuno si è osservata con degludec Flex rispetto a glargine (differenza tra i trattamenti -0,42 mmol/L, 95% IC da -0,82 a -0,02; p = 0,04). Il tasso d'ipoglicemie confermate è risultato paragonabile tra i gruppi degludec Flex, degludec OD e glargine (3,6 vs. 3,6 vs. 3,5 episodi per paziente per anno di esposizione), così come il tasso d'ipoglicemie notturne (0,6 vs. 0,6 vs. 0,8 episodi per paziente per anno di esposizione), con un trend verso una minore incidenza di ipoglicemie notturne (riduzione non significativa del 23% del rischio di ipoglicemie notturne) nel gruppo in trattamento con degludec Flex rispetto a quello trattato con glargine<sup>53</sup>. Simili risultati sono stati ottenuti in uno studio condotto su 493 soggetti con DMT1 (Tab. III) della durata di 26 settimane<sup>54</sup>. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere glargine somministrata una volta il giorno, degludec in

mono-somministrazione serale (degludec OD) o degludec secondo lo schema flessibile (degludec Flex). L'endpoint primario era la non inferiorità di degludec Flex rispetto a glargine dopo 26 settimane di trattamento, con un limite di non inferiorità di 0,4% per le differenze tra i trattamenti. La riduzione di HbA<sub>1c</sub> dopo 26 settimane di trattamento con degludec Flex (-0,40%) è risultata non significativamente differente da quella ottenuta con degludec OD (-0,41%) o glargine (-0,58%). I livelli di glicemia a digiuno si sono ridotti di -1,28 mmol/L nel gruppo trattato con degludec Flex, di -2,54 mmol/L nel gruppo trattato con degludec OD e di -1,33 mmol/L nel gruppo glargine con una significativa differenza tra degludec Flex e degludec OD (p = 0,021). Non vi erano differenze tra i tre gruppi nel profilo glicemico misurato con l'automonitoraggio a eccezione della glicemia prima di pranzo, che risultava significativamente inferiore nel gruppo in trattamento con glargine rispetto a quello trattato con degludec Flex. Il tasso d'ipoglicemie confermate è risultato simile tra i pazienti trattati con degludec Flex, degludec OD e glargine (82,4 vs. 88,3 vs. 79,7 episodi per paziente per anno di esposizione). Tuttavia il trattamento con degludec Flex si associava a un minor numero di episodi ipoglicemici notturni (6,2 episodi per paziente per anno di esposizione) rispetto al trattamento con degludec OD (9,6 episodi per paziente per anno di esposizione) o glargine (10,0 episodi per paziente per anno di esposizione), risultando così in una riduzione del 37% (RR = 0,63; 95% IC 0,46-0,86; p = 0,003) e 40% (RR = 0,60; 95% IC 0,44-0,82; p = 0,001), rispettivamente, del rischio di ipoglicemie notturne rispetto al trat-

**TABELLA III. Risultati di studi clinici su efficacia e sicurezza dello schema flessibile di degludec.**

Autori (anno)	Comparatore	Popolazione in studio (numero partecipanti)	Durata	Schema terapeutico
Meneghini (2013) <sup>53</sup>	Glargine	DMT2 (n = 687)	26 settimane	Degludec Flex vs. degludec OD vs. glargine
Mathieu (2013) <sup>54</sup>	Glargine	DMT1 (n = 493)	26 settimane	Degludec Flex vs. degludec OD vs. glargine
Zinman (2013) <sup>55</sup>	Glargine	DMT2 (trial AM n = 460; trial PM n = 467)	26 settimane	Degludec 3TW AM vs. glargine Degludec 3TW PM vs. glargine

DMT1: pazienti affetti da diabete mellito tipo 1; DMT2: pazienti affetti da diabete mellito tipo 2; NS: non significativo; degludec OD: degludec in mono-somministrazione serale; 3TW: 3 volte a settimana; AM: somministrazione al mattino; PM: somministrazione nelle ore serali.

tamento con degludec OD e glargine<sup>54</sup>.

I risultati di questi studi confermano, quindi, il profilo d'azione stabile, privo di picchi e prolungato dell'insulina degludec, che ne consente una somministrazione flessibile senza compromettere il controllo glicemico o aumentare il rischio d'ipoglicemie. La somministrazione giornaliera dell'insulina degludec effettuata in diversi momenti della giornata secondo uno schema in cui gli intervalli possono essere più corti di 8 ore o più lunghi di 40 ore ha, infatti, dimostrato di avere un'efficacia simile al trattamento con glargine ma un minor rischio di ipoglicemie notturne nei soggetti affetti da DMT1 e DMT2<sup>53,54</sup>.

Diversamente, la somministrazione a giorni alterni di degludec non ha dimostrato avere una efficacia pari a glargine in un'analisi di due studi di fase 3 della durata di 26 settimane (Tab. III). In tali studi, degludec era somministrata tre volte a settimana (degludec 3TW), al mattino nel trial AM (numero di pazienti reclutati = 460) o la sera nel trial PM (numero di pazienti reclutati = 467) ed era confrontata con glargine in monosomministrazione giornaliera in soggetti affetti da DMT2 inadeguatamente controllato dalla terapia antidiabetica orale<sup>55</sup>. In entrambi i trial non si confermava la non inferiorità di degludec 3TW rispetto a glargine. La riduzione di HbA<sub>1c</sub> dopo 26 settimane di trattamento era -0,93 e -1,09% con degludec e -1,28 e -1,35% con glargine, rispettivamente nel trial AM e PM. In entrambi i trial, un minor numero di soggetti raggiungevano il target di HbA<sub>1c</sub> < 7% con degludec 3TW rispetto a glargine (trial AM, 48% [110 dei 229 pazienti] vs. 58% [134 dei 230 pazienti], p = 0,0177; trial PM, 46% [107 dei 233 pazienti] vs. 54% [127 dei 234 pa-

zienti], p = 0,0183) e la riduzione dei livelli di glicemia a digiuno era significativamente maggiore nel gruppo in trattamento con glargine rispetto a quello in trattamento con degludec 3TW. L'incremento ponderale osservato dopo 26 settimane di trattamento era simile tra i gruppi in ciascun trial: +0,8 kg con degludec 3TW vs. +1,2 kg con glargine nel trial AM (p = 0,2317) e +0,8 kg con degludec 3TW e +0,5 kg con glargine nel trial PM. Il numero d'ipoglicemie confermate era simile tra degludec 3TW AM e glargine (1,0 vs. 1,6 episodi per paziente per anno), mentre il trattamento con degludec 3TW PM si associava a un aumento del 58% del rischio d'ipoglicemie confermate rispetto a glargine (ERR 1,58; 95% IC 1,03-2,43; p = 0,0365). Il rischio d'ipoglicemie notturne, invece, era simile tra glargine OD e degludec 3TW PM, ma significativamente più alto con degludec 3TW AM (ERR 2,12, 1,08-4,16; p = 0,0291)<sup>55</sup>.

### Degludec plus: co-formulazione di insulina basale con insulina ad azione rapida

Le proprietà fisiche e farmacocinetiche delle insuline ad azione prolungata attualmente disponibili non consentono la somministrazione combinata con altri analoghi ad azione rapida. La formazione di precipitati impedisce la miscelazione dell'insulina glargine con gli analoghi ad azione rapida, mentre l'insulina detemir pur essendo solubile presenta un profilo d'azione che è modificato quando miscelata con altri analoghi. Ne consegue pertanto la necessità di schemi terapeutici con multiple iniezioni giornaliere che si ripercuote negativamente sulla qualità della vita e sull'aderenza del paziente alla terapia. Una delle proprietà fisiche peculiari

Variazione dal basale di HbA <sub>1c</sub> (%)	HbA <sub>1c</sub> outcome	Differenze nel tasso di ipoglicemie tra degludec e glargine	p
-1,28 degludec flex vs. -1,07 degludec OD vs. -1,26 glargine	Differenze statisticamente non significative	Confermate Notturme	+3% -23% NS NS
-0,40 degludec flex vs. -0,41 degludec OD vs. -0,58 glargine	Differenze statisticamente non significative	Confermate Notturme	+3% -40% NS 0,001
-0,93 vs. -1,28 -1,09 vs. -1,35	Non Inferiorità (non confermata)	Confermate Notturme	+58% +112% 0,036 0,029

ri dell'insulina degludec è la sua solubilità che, insieme al profilo d'azione stabile, ne consente la miscelazione con altri analoghi insulinici ad azione rapida e, in particolare, con l'insulina aspart. L'insulina degludec può essere miscelata con l'insulina rapida aspart senza formare esameri ibridi, che potrebbero alterare il profilo farmacocinetico/farmacodinamico rendendolo subottimale o imprevedibile. La co-formulazione degludec-aspart (degludec plus), contenente per il 70% degludec e per il 30% aspart, rappresenta la prima combinazione contenente un'insulina basale e un analogo ad azione rapida, capace pertanto, di fornire sia una "basalizzazione" sia un bolus d'insulina.

In uno studio della durata di 26 settimane, 548 soggetti con DMT1 sono stati randomizzati a ricevere insulina degludec plus, somministrata una volta al giorno durante il pasto principale, in combinazione con l'insulina aspart durante gli altri pasti o detemir e aspart con un classico regime basal-bolus (Tab. IV)<sup>56</sup>. L'endpoint primario era la non inferiorità di efficacia dell'insulina degludec plus rispetto al trattamento con detemir valutata come variazione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> dal basale, con un limite di non inferiorità di 0,4% per le differenze tra i trattamenti. La riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> era simile dopo trattamento con degludec plus o detemir (-0,75% vs. -0,70%), così come la percentuale di pazienti che raggiungevano un valore di HbA<sub>1c</sub> < 7% (24,6% nel gruppo degludec plus vs. 20,3% del gruppo detemir). Non vi erano differenze tra i due gruppi nei livelli di glicemia a digiuno

raggiunti al termine del trial. Nei soggetti trattati con degludec plus, le glicemie prima di colazione e di pranzo, misurate con automonitoraggio, erano inferiori ( $p < 0,05$ ), mentre l'incremento ponderale è risultato maggiore (+2,3 kg con degludec plus e +1,3 con detemir;  $p < 0,05$ ). Il tasso d'ipoglicemie confermate è stato simile tra il regime con degludec plus e quello con detemir (39,17 vs. 44,34 episodi per paziente per anno di esposizione, rispettivamente;  $p = \text{NS}$ ). Tuttavia, il trattamento con degludec plus si associava a una riduzione del 37% degli episodi d'ipoglicemie notturne rispetto al trattamento con detemir (4,82 vs. 8,23 episodi per paziente per anno di esposizione;  $p < 0,05$ ) (Tab. IV)<sup>56</sup>. L'efficacia e la tollerabilità dell'insulina degludec plus sono state valutate anche in soggetti affetti da DMT2 (Tab. IV). In uno studio condotto su una popolazione giapponese con DMT2 naïve per il trattamento insulinico, 296 partecipanti sono stati randomizzati a ricevere degludec plus o glargine in aggiunta ai farmaci antidiabetici orali per 26 settimane. Degludec plus era somministrata prima del pranzo principale a discrezione di ogni soggetto, mentre l'insulina glargine era somministrata secondo le indicazioni della scheda tecnica. Dopo 26 settimane, il trattamento con degludec plus ha dimostrato di essere più efficace del trattamento con glargine nel ridurre il valore di HbA<sub>1c</sub>; la riduzione della HbA<sub>1c</sub> ottenuta con degludec plus era superiore di 0,28% punti rispetto al trattamento con glargine. Non vi erano differenze tra i due gruppi nei livelli di glicemia a digiuno raggiunti al termine del trial così come

**TABELLA IV. Risultati di studi clinici su efficacia e sicurezza di degludec plus.**

Autori (anno)	Comparatore	Popolazione in studio (n. partecipanti)	Durata	Schema terapeutico
Hirsch (2012) <sup>56</sup>	Detemir	DMT1 (n = 548)	26 settimane	Degludec plus + aspart vs. detemir + aspart
Onishi (2013) <sup>57</sup>	Glargine	DMT2 (n = 296)	26 settimane	Degludec plus + OADs vs. glargine + OADs
Heise (2011) <sup>58</sup>	Glargine	DMT2 (n = 178)	16 settimane	Degludec plus 70/30 vs. degludec plus 55/45 vs. glargine in associazione con metformina
Fulcher (2014) <sup>59</sup>	Insulina aspart premiscelata 30/70	DM2 (n = 661)	26 settimane	Degludec plus + OADs vs. aspart premiscelata + OADs

DMT1: pazienti affetti da diabete mellito tipo 1; DMT2: pazienti affetti da diabete mellito tipo 2; OADs: antidiabetici orali; NS: non significativo.

## Le prospettive future: nuove possibilità per ottimizzare la terapia insulinica

nell'incremento ponderale. Il trattamento con degludec plus si associava, inoltre, a una riduzione statisticamente non significativa del rischio d'ipoglicemia confermata e d'ipoglicemie notturne del 27 e 25%, rispettivamente<sup>57</sup>.

In un altro studio condotto su soggetti diabetici tipo 2 naïve per il trattamento insulinico, inadeguatamente controllati dalla terapia con ipoglicemizzanti orali, sono state confrontate l'efficacia e la sicurezza di degludec plus (70% degludec e 30% aspart, degludec plus 70/30), di una formulazione alternativa di degludec plus costituita da 55% degludec e 45% aspart (degludec plus 55/45) e di insulina glargine, tutti in associazione con metformina (Tab. IV)<sup>58</sup>. L'endpoint primario era la variazione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> dal basale dopo 16 settimane di trattamento. I trattamenti con degludec plus 70/30, degludec plus 55/45 e glargine sono risultati paragonabili in termini di riduzione di HbA<sub>1c</sub>, glicemia a digiuno e variazioni del peso corporeo. I livelli di glicemia 2 ore dopo cena erano inferiori con degludec plus 70/30 e con degludec plus 55/45 rispetto a glargine. Il tasso d'ipoglicemie confermate è risultato inferiore nei gruppi trattati con degludec plus 70/30 (1,2 episodi per paziente per anno di esposizione) e con glargine (0,7 episodi per paziente per anno di esposizione) rispetto al gruppo degludec plus 55/45 (2,4 episodi per paziente per anno di esposizione), mentre gli episodi ipoglicemici notturni erano rari in tutti e tre i gruppi di trattamento<sup>58</sup>.

In un altro studio la formulazione degludec plus 70/30 è stata confrontata con l'insulina premiscelata bifasica aspart 30 (BIAsp 30) contenente

30% di insulina aspart solubile (azione rapida) e 70% di insulina aspart protamino-cristallizzata (azione prolungata) in soggetti con DMT2 inadeguatamente controllato dalla terapia con insuline pre-miscelate con o senza antidiabetici orali (Tab. IV)<sup>59</sup>. Dei 661 soggetti arruolati nello studio, 447 sono stati randomizzati a ricevere degludec plus 70/30 o BIAsp 30 per 26 settimane in aggiunta a metformina, pioglitazone o inibitori di DPP4. La riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> ottenuto con degludec plus (da 8,36 ± 0,8% a 7,16 ± 0,9%) era comparabile a quella osservata con BIAsp 30 (da 8,46 ± 0,9% a 7,16 ± 0,9%), così come il numero di soggetti che raggiungeva il target HbA<sub>1c</sub> < 7% (degludec 50,4% vs. BIAsp 48,6%), dimostrando la non-inferiorità di degludec plus rispetto a BIAsp 30. La variazione del peso corporeo risultava significativamente inferiore con degludec plus (+1,7 kg) rispetto a BIAsp 30 (+2,2 kg), così come la dose media giornaliera di insulina (1,08 vs. 1,20 unità/kg, p = 0,002). Rispetto al trattamento con BIAsp 30, degludec plus riduceva del 32% il numero d'ipoglicemie confermate (9,7 vs. 14,0 episodi per paziente per anno), del 73% il numero di episodi d'ipoglicemia notturna (0,7 vs. 2,5 episodi per paziente per anno) e del 50% gli episodi d'ipoglicemia severa<sup>59</sup>.

### Conclusioni

Diversi fattori contribuiscono a rendere complessa la gestione terapeutica del soggetto affetto da diabete mellito, tra questi la necessità di correggere non solo l'iperglicemia ma anche evitare episodi ipoglicemici, l'esigenza da parte del pa-

Variazione dal basale di HbA <sub>1c</sub> (%)	HbA <sub>1c</sub> outcome	Differenze nel tasso d'ipoglicemie tra degludec e comparatore	P
-0,75 vs. -0,70	Differenze statisticamente non significative	Confermate Notturme	-9% -37% NS 0,05
Degludec plus vs. glargine -0,28%	Superiorità	Confermate Notturme	-27% -25% NS NS
-1,3 -1,5 -1,3	Differenze statisticamente non significative	Confermate Notturme	Non riportato Non riportato
-1,2 vs. -1,3	Differenze statisticamente non significative	Confermate Notturme	-32% -73% 0,005 0,0001

ziente di un approccio terapeutico che sia quanto più possibile semplice, facilmente adattabile alle proprie esigenze e con minimi effetti collaterali, la necessità di garantire un ottimale controllo glicemico e di prevenire/rallentare le complicanze del diabete al fine di ridurre la morbilità e la mortalità. A più di 90 anni dalla sua scoperta da parte di Banting e Best, l'insulina rappresenta tuttora l'opzione terapeutica più efficace per ridurre la glicemia e i livelli di HbA<sub>1c</sub> nei soggetti affetti da diabete; tuttavia gli effetti collaterali, in particolare le ipoglicemie, l'incremento ponderale e la necessità di somministrazioni sottocutanee secondo degli schemi rigidi possono limitare il suo utilizzo e ridurre l'aderenza del paziente alla terapia.

Nonostante la loro efficacia terapeutica, le formulazioni insuliniche ad azione prolungata attualmente disponibili hanno diversi limiti che ostacolano il raggiungimento di una ottimale titolazione. La necessità di un'insulina ad azione prolungata capace di garantire i livelli plasmatici d'insulina stabili, senza picchi, che durino più di 24 ore, ha portato allo sviluppo di un nuovo analogo, l'insulina degludec. L'insulina degludec presenta molte caratteristiche che la rendono facilmente accettabile da parte della persona con diabete e preferibile da parte del medico curante, poiché dotata di un profilo farmacocinetico stabile, privo di picchi e di una lunga emivita che ne consentono una maggiore flessibilità di somministrazione, di una notevole solubilità e scarsa variabilità d'azione che ne permettono la miscelazione con insuline rapide con conseguente riduzione del numero di iniezioni insuliniche sottocutanee, e di un profilo d'azione prevedibile che riduce ulteriormente il rischio di ipoglicemia.

Le ipoglicemie rappresentano il più comune effetto collaterale della terapia insulinica avente un grave impatto clinico, psicologico, sociale ed economico<sup>27-32 60</sup>. Minimizzare il rischio d'ipoglicemie rappresenta, quindi, un'importante priorità terapeutica nei soggetti affetti da diabete, soprattutto se anziani e con altre comorbilità cardiovascolari. Una meta-analisi dei 7 studi clinici, in cui la terapia con degludec è stata comparata con glargine, ha dimostrato che nei soggetti con DMT2 il trattamento con degludec si associava a una riduzione del rischio di ipoglicemie confermate e di episodi ipoglicemici notturni rispettivamente del 17 e del 32%, mentre, nei pazienti affetti da DMT1, l'insulina degludec riduceva del 25% il rischio di ipoglicemia notturna rispetto alla glargine<sup>61</sup>. In una successiva meta-analisi è stato valutato il rischio d'ipoglicemia nei soggetti affetti da DMT1 e DMT2 con età superiore a 65 anni. Il rischio di episodi ipoglicemici confermati risulta-

va ridotto del 18% nei soggetti anziani trattati con degludec rispetto a glargine (RR 0,82; 95% IC 0,66-1; p = NS), mentre il rischio di ipoglicemia notturna era ridotto del 35% con l'insulina degludec rispetto a glargine (RR 0,65; 95% IC 0,46-0,93)<sup>62</sup>. Pertanto, l'insulina degludec, pur avendo un'efficacia terapeutica paragonabile all'insulina glargine, è associata a un minor rischio d'ipoglicemie, prevalentemente notturne, sia nei soggetti con DMT1 sia in quelli con DMT2. L'esperienza d'ipoglicemie e il timore di nuovi episodi ipoglicemici influenzano negativamente la qualità della vita della persona con diabete, mentre la riduzione del numero di eventi ipoglicemici, osservata durante trattamento con degludec, si traduce in un miglioramento dello stato di salute dei soggetti affetti da DMT1 e DMT2<sup>63 64</sup>.

L'omissione dell'iniezione insulinica è un fenomeno molto frequente tra i soggetti diabetici in trattamento insulinico. È stato riportato da uno studio svolto intervistando 1.250 medici e 1.530 soggetti con DMT1 o DMT2 insulino-trattati che l'omissione di almeno un'iniezione di insulina ad azione prolungata, in un mese, accade in un terzo dei soggetti e la media delle dosi non somministrate in un mese risulta essere di 3,3<sup>65</sup>. Oltre al riscontro di bassi livelli glicemici e alla paura d'ipoglicemie, stili di vita imprevedibili, lunghi viaggi, condizioni di stress, il salto di un pasto e il disagio di assumere la terapia in pubblico possono comportare l'omissione della somministrazione d'insulina<sup>65</sup>. Gli schemi terapeutici rigidi delle formulazioni insuliniche attualmente in commercio inficiano l'aderenza alla terapia da parte delle persone con diabete, che spesso intenzionalmente o involontariamente non effettuano la somministrazione d'insulina basale<sup>65</sup>. L'insulina degludec, grazie al suo profilo d'azione stabile e duraturo, ha dimostrato di essere efficace e sicura anche quando somministrata a diversi orari e, pertanto, può essere una valida opzione terapeutica per le persone che hanno difficoltà, per svariate ragioni, a rispettare gli orari dell'iniezione giornaliera di insulina basale.

## Bibliografia

- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. *Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
- Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, et al. *A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations*. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:677-84.



- 3 Oakley W, Hill D, Oakley N. *Combined use of regular and crystalline protamine (NPH) insulins in the treatment of severe diabetes*. *Diabetes* 1966;15:219-22.
- 4 Bolli GB, Owens DR. *Insulin glargine*. *Lancet* 2000;356:443-5.
- 5 Ashwell SG, Gebbie J, Home PD. *Twice-daily compared with once-daily insulin glargine in people with Type 1 diabetes using meal-time insulin aspart*. *Diabet Med* 2006;23:879-86.
- 6 HOE 901/300s Study Group. *Less nocturnal hypoglycemia and better postdinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2000;23:1130-6.
- 7 Ridde MC, Rosenstock J, Gerick JE. *Insulin glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients*. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.
- 8 Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. *4001 Study Group. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial*. *Ann Intern Med* 2003;138:952-9.
- 9 Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, et al. *Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study*. *Diabetologia* 2006;49:442-51.
- 10 Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al. *Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2005;28:950-5.
- 11 Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. *Long-acting insulin analogues vs. NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus*. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005613.
- 12 Monami M, Marchionni N, Mannucci E. *Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis*. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:184-9.
- 13 Havelund S, Plum A, Ribel U, et al. *The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin*. *Pharm Res* 2004;21:1498-504.
- 14 Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. *A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes*. *Diabetologia* 2008;51:408-16.
- 15 Haak T, Tiengo A, Draeger E, et al. *Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:56-64.
- 16 Frier BM, Russell-Jones D, Heise T. *A comparison of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review*. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:978-86.
- 17 Klein O, Lyngé J, Endahl L, et al. *Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:290-9.
- 18 Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. *A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes*. *Diabetologia* 2008;51:408-16.
- 19 Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, et al. *A 52-week, multinational, open-label, parallelgroup, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes*. *Clin Ther* 2008;30:1976-87.
- 20 Raskin P, Gylvin T, Weng W, et al. *Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:542-8.
- 21 Meneghini L, Kesavadev J, Demissie M, et al. *Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:729-36.
- 22 Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, et al. *Insulin detemir vs. insulin glargine for type 2 diabetes mellitus*. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD006383.
- 23 Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, et al. *Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial*. *Ann Intern Med* 2008;149:531-9.
- 24 Strojek K, Shi C, Carey MA, et al. *Addition of insulin lispro protamine suspension or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens: a randomized trial*. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:916-22.
- 25 Fogelfeld L, Dharmalingam M, Robling K, et al. *A randomized, treat-to target trial comparing insulin lispro protamine suspension and insulin detemir in insulin-naïve patients with Type 2 diabetes*. *Diabet Med* 2010;27:181-8.
- 26 Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. *Basal supplementation of insulin lispro protamine suspension vs. insulin glargine and detemir for type 2 diabetes. Metaanalysis of randomized controlled trials*. *Diabetes Care* 2012;35:2698-705.
- 27 Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, et al. *Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study*. *Diabetes Care* 2013;36:894-900.
- 28 Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. *Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death*. *N Engl J Med* 2010;363:1410-8.
- 29 Halimi S. *Acute consequences of hypoglycaemia in diabetic patients*. *Diabetes Metab* 2010;36:S75-83.
- 30 Barnett AH, Craddock S, Fisher M, et al. *Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes*. *Int J Clin Pract* 2010;64:1121-9.
- 31 Di Battista AM, Hart TA, Greco L, et al. *Type 1 diabetes among adolescents: reduced diabetes self-care caused by social fear and fear of hypoglycemia*. *Diabetes Educ* 2009;35:465-75.
- 32 Cryer PE. *Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes*. *Diabetologia* 2002;45:937-48.
- 33 Monami M, Marchionni N, Mannucci E. *Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis*. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:184-9.
- 34 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* 2012;29:2104-14.
- 35 Gough SC, Harris S, Woo V, et al. *Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin*. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:301-9.
- 36 Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. *Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes*. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:859-64.
- 37 Heise T, Nosek L, Böttcher SG, et al. *Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:944-50.
- 38 Kiss I, Arold G, Roepstorff C, et al. *Insulin degludec: pharmacokinetics in patients with renal impairment*. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:175-83.

- <sup>39</sup> Kupčová V, Arold G, Roepstorff C, et al. *Insulin degludec: pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment*. Clin Drug Investig 2014;34:127-33.
- <sup>40</sup> Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, et al. *Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine*. Diabetes Care 2011;34:661-5.
- <sup>41</sup> Heller S, Buse J, Fisher M, et al.; BEGIN<sup>®</sup> Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. *Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, vs. insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN<sup>®</sup> Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial*. Lancet 2012;379:1489-97.
- <sup>42</sup> Bode BW, Buse JB, Fisher M, et al.; The BEGIN<sup>®</sup> Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. *Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN<sup>®</sup> Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial*. Diabet Med 2013;30:1293-7.
- <sup>43</sup> Davies MJ, Gross JL, Ono Y, et al.; on behalf of the BEGIN<sup>®</sup> BB T1 study group. *Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomized, open-label, treat-to-target non-inferiority trial*. Diabetes Obes Metab 2014 Apr 7 [Epub ahead of print].
- <sup>44</sup> Koehler G1, Heller S, Korsatko S, et al. *Insulin degludec is not associated with a delayed or diminished response to hypoglycaemia compared with insulin glargine in type 1 diabetes: a double-blind randomised crossover study*. Diabetologia 2014;57:40-9.
- <sup>45</sup> Zinman B, Fulcher G, Rao PV, et al. *Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week vs. insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: a 16-week, randomised, open-label, phase 2 trial*. Lancet 2011;377:924-31.
- <sup>46</sup> Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al.; NN1250-3582 (BEGIN<sup>®</sup> BB T2D) Trial Investigators. *Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, vs. insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN<sup>®</sup> Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial*. Lancet 2012;379:1498-507.
- <sup>47</sup> Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al.; NN1250-3579 (BEGIN<sup>®</sup> Once Long) Trial Investigators. *Insulin degludec vs. insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN<sup>®</sup> Once Long)*. Diabetes Care 2012;35:2464-71.
- <sup>48</sup> Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, et al. *Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial*. Diabet Med 2013;30:1298-304.
- <sup>49</sup> 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 a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN<sup>®</sup> Low Volume trial*. Diabetes Care 2013;36:2536-42.
- <sup>50</sup> Rodbard HW, Gough S, Lane W, et al. *Reduced risk of hypoglycemia with insulin degludec vs. insulin glargine in patients with type 2 diabetes requiring high doses of Basal insulin: a meta-analysis of 5 randomized begin trials*. Endocr Pract 2014;20:285-92.
- <sup>51</sup> Philis-Tsimikas A, Del Prato S, Satman I, et al. *Effect of insulin degludec vs. sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents*. Diabetes Obes Metab 2013;15:760-6.
- <sup>52</sup> Philis-Tsimikas A, Brod M, Niemeyer M, et al. *Insulin degludec once-daily in type 2 diabetes: simple or step-wise titration (BEGIN<sup>®</sup>: once simple use)*. Adv Ther 2013;30:607-22.
- <sup>53</sup> Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al.; NN1250-3668 (BEGIN<sup>®</sup> FLEX) Trial Investigators. *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 2013;36:858-64.
- <sup>54</sup> Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al.; NN1250-3770 (BEGIN<sup>®</sup>: Flex T1) Trial Investigators. *Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs. insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN<sup>®</sup>: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension*. J Clin Endocrinol Metab 2012;98:1154-62.
- <sup>55</sup> Zinman B, DeVries JH, Bode B, et al.; NN1250-3724 (BEGIN<sup>®</sup>: EASY AM) and NN1250-3718 (BEGIN<sup>®</sup>: EASY PM) Trial Investigators. *Efficacy and safety of insulin degludec three times a week vs. insulin glargine once a day in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: results of two phase 3, 26 week, randomized, open-label, treat-to-target, non-inferiority trials*. Lancet Diabetes Endocrinol 2013;1:123-31.
- <sup>56</sup> Hirsch IB, Bode B, Courreges JP, et al. *Insulin degludec/insulin aspart administered once daily at any meal, with insulin aspart at other meals vs. a standard basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes: a 26-week, phase 3, randomized, open-label, treat-to-target trial*. Diabetes Care 2012;35:2174-81.
- <sup>57</sup> Onishi Y, Ono Y, Rabøl R, et al. *Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart vs. insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial*. Diabetes Obes Metab 2013;15:826-32.
- <sup>58</sup> Heise T, Tack CJ, Cuddihy R, et al. *A new-generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naïve people with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial*. Diabetes Care 2011;34:669-74.
- <sup>59</sup> Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, et al.; on behalf of the BOOST: Intensify Premix I investigators. *Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial*. Diabetes Care 2014 May 9 [Epub ahead of print].
- <sup>60</sup> Little S, Shaw J, Home P. *Hypoglycemia rates with basal insulin analogs*. Diabetes Technol Ther 2011;13:S53-64.
- <sup>61</sup> Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, et al. *Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials*. Diabetes Obes Metab 2013;15:175-84.
- <sup>62</sup> Sorli C, Warren M, Oyer D, et al. *Elderly patients with diabetes experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec than with insulin glargine: a meta-analysis of phase IIIa trials*. Drugs Aging 2013;30:1009-18.
- <sup>63</sup> Home PD, Meneghini L, Wendisch U, et al. *Improved health status with insulin degludec compared with insulin glargine in people with type 1 diabetes*. Diabet Med 2012;29:716-20.
- <sup>64</sup> Freemantle N, Evans M, Christensen T, et al. *A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargine: a meta-analysis of phase 3 trials*. Diabetes Obes Metab 2012;15:564-71.
- <sup>65</sup> Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, et al. *Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study*. Diabet Med 2012;29:682-9.

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

© Copyright 2014 by Pacini Editore S.p.A. – Pisa

*Realizzazione editoriale e progetto grafico*

Pacini Editore S.p.A.  
Via A. Gherardesca 1  
56121 Pisa  
www.pacinieditore.it  
info@pacinieditore.it

*Fotolito e Stampa*

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org



Finito di stampare nel mese di Ottobre 2014  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.  
Via A. Gherardesca • 56121 Pisa  
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300  
www.pacinieditore.it

# INDICE

---

## **Introduzione**

Antonio Ceriello ..... 4

## **L'ipoglicemia: una barriera per l'inizio e l'ottimizzazione della terapia insulinica**

Carlo Bruno Giorda ..... 5

## **La variabilità glicemica: aspetti clinici e implicazioni terapeutiche**

Edoardo Mannucci ..... 12

## **Personalizzazione della terapia insulinica**

Gian Paolo Fadini ..... 17

## **Le prospettive future: nuove possibilità per ottimizzare la terapia insulinica**

Teresa Vanessa Fiorentino, Giorgio Sesti ..... 25

# INTRODUZIONE

Antonio Ceriello

*Insititut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcellona, Spagna*

In questo volume della collana è affrontata, alla luce delle recenti evidenze e, soprattutto, delle nuove possibilità terapeutiche, la problematica della terapia insulinica.

Nuove evidenze scientifiche ci hanno rivelato che esistono sfide terapeutiche inimmaginabili fino a qualche anno fa. L'ipoglicemia da semplice effetto collaterale è assurda a causa probabile di aumentato rischio cardiovascolare, sia per la possibilità di favorire la comparsa di eventi acuti, sia per accelerare, se ripetuta nel tempo, i processi aterosclerotici<sup>1</sup>. La variabilità della glicemia, da semplice dato che si è potuto maggiormente evidenziare con l'uso del monitoraggio continuo, sta emergendo come fattore di rischio indipendente per le complicanze diabetiche<sup>2</sup>. In quest'ottica, la conferma recente del fenomeno in un trial importante come l'ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation*) ha sicuramente rinforzato questa ipotesi<sup>3</sup>. Infine, la necessità sempre più pressante di "personalizzare" la terapia, anche in campo di terapia insulinica, ha aperto nuove sfide per la corretta gestione del paziente diabetico<sup>4</sup>.

Gli articoli che fanno parte di questa collana pongono l'accento su tutti questi aspetti, ma in particolare offrono anche una possibile soluzione. La disponibilità di nuove insuline, tra cui la

capofila è l'insulina degludec, che hanno una maggiore durata d'azione che consente di evitare in modo adeguato eccessive fluttuazioni della glicemia, offrendo un ridotto rischio di ipoglicemia in confronto alle insuline ritardo finora utilizzate, è sicuramente una importante nuova opzione terapeutica nelle mani dello specialista. Soprattutto, se si considera la flessibilità di questi nuovi composti, che consente quindi una maggiore personalizzazione della terapia. Sono sicuro che i lettori troveranno gli articoli della collana di estremo interesse e, soprattutto, in grado di offrire soluzioni concrete alla sfida sempre più complessa di una corretta terapia del diabetico.

## Bibliografia

- 1 Wright RJ, Frier BM. *Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor?* Diabetes Metab Res Rev 2008;24:353-63.
- 2 Ceriello A, Kilpatrick ES. *Glycemic variability: both sides of the story.* Diabetes Care 2013;36(Suppl. 2):S272-5.
- 3 Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, et al. *Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE Trial.* Diabetes Care 2014;37:2359-65.
- 4 Ceriello A, Gallo M, Candido R, et al. *Personalized therapy algorithms for type 2 diabetes: a phenotype-based approach.* Pharmgenomics Pers Med 2014;7:129-36.

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

# L'IPOGLICEMIA: UNA BARRIERA PER L'INIZIO E L'OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA INSULINICA

Carlo Bruno Giorda

Direttore SC Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5

## Definizione ed epidemiologia delle ipoglicemie nelle survey italiane ed europee più recenti. Lo studio HYPOS-1

L'ipoglicemia è un evento patologico che si verifica in tre situazioni: quando si riduce la produzione di glucosio, quando ne aumenta l'utilizzazione, o quando le due condizioni si associano. Nei recentissimi Standard di Cura AMD-SID (Associazione Medici Diabetologi/Società Italiana di Diabetologia) 2014 <sup>1</sup> viene riportata la recente definizione di ipoglicemia proposta dal Consensus ADA (*American Diabetes Association*) - Endocrine Society, ovvero la condizione in cui la concentrazione ematica di glucosio scende al di sotto di una soglia che può essere dannosa per il paziente. Sul piano pratico si conferma che 70 mg/dl è il valore limite, al di sotto del quale fisiologicamente si attiva la stimolazione degli ormoni contro-regolatori.

Il recente rinato interesse per questa importante complicanza o limitazione alla cura del diabete, ha indotto negli ultimi 2 anni in Italia l'esecuzione di alcune indagini epidemiologiche che hanno messo a fuoco alcuni aspetti fondamentali del fenomeno in setting diversi e che offrono una valutazione più ampia di quale sia il reale impatto dell'ipoglicemia sulla rete assistenziale per il diabete in Italia.

Lombardo et al. nell'ambito dell'ISS (Istituto Superiore di Sanità) hanno calcolato che in Italia circa il 6% della totalità dei ricoveri nel decennio 2001-2011 per complicanze acute del diabete è riconducibile a grave ipoglicemia, tuttavia con un trend di discesa del 5,7% anno <sup>2</sup>, a testimonianza della progressiva miglior offerta terapeutica degli ultimi anni.

Sugli aspetti di accesso al Dipartimento di emergenza per ipoglicemia alcune informazioni rilevanti le ha fornite il recente studio retrospettivo HYPOTHESIS <sup>3</sup>, condotto dalla SIMEU (Società

Italiana di Medicina di Emergenza Urgenza) in 46 DEA (Dipartimento di Emergenza-Urgenza e Accettazione) italiani, che ha riportato come su un totale di 3.753 interventi per ipoglicemia, il 52% degli episodi gravi sia trattato in emergenza a domicilio e il 33% abbia richiesto il ricovero ospedaliero con una successiva mortalità del 10%. Il trattamento con iporali (OR, 1,63; 95% IC 1,37-1,94), l'età avanzata (OR, 1,39; 95% IC 1,31-1,48) e il numero di comorbidità (OR, 1,51; 95% IC 1,38-1,66) sono risultati i fattori correlati con una maggior frequenza di ricovero.

Anche nel resto d'Europa e del mondo l'esigenza di disporre di dati reali aggiornati è sentita. Sono in corso almeno 4 survey similari nel metodo, e quindi confrontabili, che vengono riportate nella Tabella I e che già hanno iniziato a fornire dati aggiornati al 2013 sulla frequenza di ipoglicemie, soprattutto negli insulinotrattati, e le cui analisi iniziano a comparire in abstract di congressi internazionali. Lo studio italiano HYPOS-1, il cui disegno e i risultati pubblicati sono oggetto di trattazione a breve, è inserito in questo network di lavori.

HYPOS-1 di AMD infatti, che inizia a fornire importanti aggiornamenti e informazioni sul tema delle ipoglicemie in Italia, è stato disegnato nella consapevolezza che nonostante l'ampio consenso riguardo la rilevanza clinica, sociale ed economica delle ipoglicemie, nel nostro Paese esistessero pochissimi dati che permettessero una chiara quantificazione del problema. I dati della letteratura, da quelli del DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) <sup>4</sup> a quelli del Tayside Study <sup>5</sup>, pur rimanendo pietre miliari per una comprensione del fenomeno, sono sicuramente datati e da riaggiornare in un'epoca in cui i trattamenti del diabete, sia con ipoglicemizzanti orali sia con insuline, ma anche con l'uso del CSII (*Continuous Subcutaneous Insulin*

**TABELLA I. Ipoglicemia: studi in essere in Europa.**

<b>HiT</b> <i>(Hypoglycaemia in Insulin-Treated diabetes)</i>	<b>HAT</b> <i>(Hypoglycaemia Awareness Tool)</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 paesi europei</li> <li>• Sondaggio online diretto al paziente</li> <li>• Eventi ipoglicemici non severi</li> <li>• Diabete tipo 1 e 2, insulino-trattati</li> <li>• 3.827 partecipanti</li> <li>• 4 cicli di interviste consecutive (7 giorni precedenti)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 paesi europei + Canada</li> <li>• Indagine retrospettiva (6 mesi) + prospettica (1 mese)</li> <li>• Diabete tipo 1 e 2, insulino-trattati</li> <li>• 3.832 pazienti completati</li> <li>• Cure primarie e secondarie</li> </ul>
<b>DIALOG</b>	<b>HYPOS-1</b> <i>(Hypoglycemia Percentage Observational Study)</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Francia</li> <li>• Indagine retrospettiva (12 mesi) + prospettica (1 mese) del paziente</li> <li>• Diabete tipo 1 e 2, insulino-trattati</li> <li>• 3.048 pazienti</li> <li>• Specialisti e medici di medicina generale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AMD (Italia)</li> <li>• 18 servizi di diabetologia</li> <li>• 206 pazienti con diabete tipo 1 e 2.023 con diabete tipo 2 (tutti con ipoglicemizzanti)</li> <li>• Indagine retrospettiva del paziente</li> <li>• Dati clinici e qualità della vita [benessere psicologico (WHO-5), impatto percepito del diabete (PAID-5) e paura dell'ipoglicemia (FHQ)]</li> </ul>

*Infusion*), non sono più quelli della fine anni '90 primi anni 2000.

Lo studio, che ha un disegno osservazionale retrospettivo, ha valutato la frequenza e i fattori di rischio associati agli episodi di ipoglicemia sintomatica e ipoglicemia maggiore nelle persone con diabete mellito tipo 1 e 2 (DMT1 e DMT2), l'impatto sui costi diretti e indiretti e sulla qualità di vita.

È stato condotto su 2.023 pazienti che afferiscono a 18 servizi di diabetologia aderenti alla rete di ricerca AMD per una visita di routine. I soggetti arruolati con campionamento in base alla rappresentatività delle varie terapie presentavano le seguenti caratteristiche:

1. età  $\geq 18$  anni;
2. entrambi i sessi;
3. DMT1 diagnosticato da almeno un anno;
4. DMT2 in dietoterapia o in terapia farmacologica da almeno un anno.

Sono stati esclusi i pazienti che, per qualsiasi condizione fisica o mentale, non fossero in grado di compilare il questionario o di comprenderne il contenuto. Gli endpoint primari dello studio sono stati l'incidenza di ipoglicemie maggiori nei 12 mesi precedenti e l'incidenza di ipoglicemie sintomatiche nelle 4 settimane precedenti. Endpoint secondari sono stati il consumo di risorse associate alle ipoglicemie (accessi al pronto soccorso, ricoveri in ospedale, richiesta di ambulanza, visite a domicilio), la perdita di giornate lavorati-

ve per il paziente o per la persona deputata alla sua assistenza o variazione del welfare familiare (badante, istituzionalizzazione) e la qualità della vita (EQ-5D, WHO-5, PAID-5, paura delle ipoglicemie).

Nel 2014 è stato pubblicato il primo lavoro con l'analisi dei dati dello studio HYPOS-1 focalizzato sui pazienti con DMT2<sup>6</sup>. La frequenza di ipoglicemie, le severe differenziate dalle sintomatiche, è riportata nella Tabella II. Emerge bene come le ipoglicemie siano una complicità comune nei soggetti con DMT2, rappresentando un onere importante della malattia. Vi è una certa tendenza delle ipoglicemie a concentrarsi su alcuni soggetti. Il 32,8% degli individui riporta il 100% delle ipoglicemie. Tra i fattori di rischio correlati alle ipoglicemie maggiori spiccano i precedenti episodi, che triplicano il rischio di recidiva (*Incidence Rate Ratio*, IRR: 3,38; 95% IC 2,47-4,62) e le precedenti ipoglicemie sintomatiche che, con un aumento di pari entità, si confermano veri campanelli d'allarme (IRR 3,05; 95% IC 2,18-4,26). Per quanto attiene i trattamenti farmacologici un rischio raddoppiato di ipoglicemie emerge come associato alla terapia insulinica in regime di basal-bolus (IRR 2,04; 95% IC 1,24-3,35). L'uso di segretagoghi, come atteso, è associato a maggior rischio di ipoglicemia sintomatica. Il sesso femminile è predittivo di ipoglicemia sia severa (il doppio) sia sintomatica (44% in più). Infine età, durata del diabete,

**TABELLA II. Incidenza di ipoglicemie per pazienti/anno nel diabete tipo 2 nello studio HYPOS-1.**

Ipoglicemie	Popolazione totale	In base al trattamento				
		Iporali non secretagoghi	Iporali secretagoghi	Basal-oral	Basal-bolus	Altri schemi
Severe	0,09	0,04	0,08	0,10	0,29	0,13
Sintomatiche totali	9,30	5,57	9,5	10,76	18,36	14,55
Sintomatiche diurne	7,18	3,58	8,05	9,0	14,41	10,97
Sintomatiche notturne	1,76	1,16	1,06	1,9	4,42	3,75

I dati sono espressi come numero di eventi per persona-anno.

Complessivamente sono stati analizzati i dati di 2.023 soggetti con età media  $66,3 \pm 10,2$  anni; 55,3% maschi, durata di malattia  $11,5 \pm 8,9$  anni;  $HbA_{1c}$   $7,1 \pm 1,2$ . Il 33,5% era trattato con iporali non secretagoghi, il 6,7% con iporali inclusi i secretagoghi, il 6,7% con schemi basal-oral; il 15,6% con schemi basal-bolus e il 7,9% con altri schemi insulinici con o senza iporali.

livelli di  $HbA_{1c}$ , neuropatia e retinopatia, numero di farmaci assunti, neoplasie e fattori socio-familiari emergono come variamente associati a ipoglicemie sia severe sia sintomatiche.

È in corso la pubblicazione di un'analisi dell'ipoglicemia anche nei 206 pazienti con DMT1 presenti nell'HYPOS-1 che fornisce importanti informazioni sul tasso di ipoglicemie e correlati. La popolazione di soggetti di tipo 1 del campione HYPOS-1 presenta le seguenti caratteristiche: 47,3% maschi, età media  $42,4 \pm 14,0$  anni, durata del diabete  $19,0 \pm 11,9$  anni,  $HbA_{1c}$   $7,8 \pm 1,2\%$ .

Trentatré soggetti hanno riferito un'ipoglicemia severa (16,5% del campione) nei 12 mesi precedenti, mentre quelli con ipoglicemia sintomatica nelle 4 settimane antecedenti sono stati 162, pari al 78,6% del campione. Complessivamente si può affermare che meno del 20% dei soggetti con DMT1 appare esente da problemi di ipoglicemia (Tab. III).

Nelle ipoglicemie severe si è rilevata una tendenza al raggruppamento degli episodi con il 21,7% dei soggetti che riportava 3-6 episodi e il 12,5% 10-12 episodi. L'incidenza è quantificabile in 0,49 (0,40-0,60) eventi/persona-anno. Tra i soggetti con ipoglicemie sintomatiche il numero di episodi varia da 1 a 60 (1-3 episodi per il 49,1% dei casi, 4-9 episodi per il 29,8%, 10-19 episodi per il 16,1% e 20 o più episodi per il 5,0%). L'incidenza di ipoglicemie sintomatiche è risultata di 53,3 eventi/persona-anno. Anche nel tipo 1 tra i fattori di rischio correlati alle ipoglicemie maggiori spiccano i precedenti episodi che aumentano il rischio di recidiva IRR 3,71 (2,21-6,04) e la lunga durata di malattia (> 20 anni) IRR 2,96 (1,60-5,45). La neuropatia anche essa aumenta la probabilità di ipoglicemie di circa 3 volte.

### Dalla fisiopatologia alla clinica dell'ipoglicemia

Esiste una fisiologia della risposta all'ipoglicemia nell'uomo che è caratterizzata da tempi diversi in cui si attivano meccanismi di compensazione. La soglia di risposta agli ormoni contro-regolatori è intorno a 65-70 mg/dl, ma i sintomi (autonomici e neuroglicopenici) compaiono intorno ai 50-55 mg/dl, mentre la compromissione delle funzioni cognitive si ha per glicemie inferiori a 50 mg/dl<sup>7</sup>. La donna ha una tolleranza maggiore dell'uomo, probabilmente perché possiede una soglia di avvio della secrezione dell'adrenalina minore e, di conseguenza, alcuni sintomi compaiono a un livello di glicemia più bassa<sup>7</sup>.

Una nozione di estremo interesse, per la ricaduta clinica che possiede, è che il cut-off ipoglicemico è influenzato dalla glicemia media antecedente<sup>8</sup>, ovvero la percezione e la reazione dell'organismo a un valore soglia possono variare da soggetto a soggetto e, nel tempo, anche nello stesso soggetto. Il ripetersi di episodi anche lievi di ipoglicemia (ad esempio una volta al dì) induce nel cervello un adattamento della soglia che si assesta su valori più bassi, così come lunghi periodi di iperglicemia possono indurre la percezione di sintomi ipoglicemici per valori elevati. Nella realtà clinica questo dato è di frequente rilievo: è noto infatti come vi siano pazienti che tollerano senza problemi valori di glicemia abnormemente bassi (40-50 mg/dl) e soggetti, invece, che avvertono malessere per brusche discese della glicemia anche quando il valore è superiore a 100 mg/dl. La normale sequenza ormonale di risposta all'ipoglicemia indotta da insulina è sintetizzabile in quattro passaggi:

- soppressione del rilascio di insulina (a una soglia di glucosio di ~80 mg/dl);



TABELLA III. Incidenza di ipoglicemie per pazienti/anno nel diabete tipo 1 nello studio HYPOS-1.

Ipoglicemie	Popolazione totale	In base al trattamento		
		Microinfusore	Basal-bolus	Altri schemi
Severe	0,49	0,50	0,49	0,48
Sintomatiche totali	53,5	81,5	46,5	39,6
Sintomatiche diurne	33,9	40,1	33,8	25,1
Sintomatiche notturne	13,5	20,0	11,7	10,8

I dati sono espressi come numero di eventi per persona-anno.

Complessivamente sono stati analizzati i dati di 206 soggetti con età media  $42,4 \pm 14,0$  anni; 43,7% maschi, durata di malattia  $19 \pm 12$  anni;  $HbA_{1c}$   $7,8 \pm 1,2$ . Il 23,3% era trattato con microinfusore, il 60,7% con schemi basal-bolus e il 16% con altri schemi insulinici.

- b. attivazione degli ormoni a rapida azione controeletrolatoria: glucagone e adrenalina (a una soglia di glucosio di ~65-70 mg/dl) – effetto rilevante;
- c. rilascio degli ormoni ad azione più lenta: GH e cortisolo (in corso di ipoglicemia protratta) – effetto di minore portata;
- d. sintomi neurogeni, neuroglicopenici e deficit cognitivo (soglia per i sintomi ~50-55 mg/dl).

L'insorgenza di ipoglicemia può a volte essere dovuta a carenza di substrati che i meccanismi di difesa, come la glicogenolisi e la neogluco-genesi epatica, utilizzano in condizioni di necessità<sup>7</sup>. Un esempio paradigmatico in questo senso è la cirrosi epatica dove la carenza di glicogeno è la ragione principale del rischio ipoglicemico. Altre volte l'ipoglicemia è dovuta a un difetto della secrezione o di azione di ormoni che inducono insulino-resistenza come quelli controeletrolatori. Nel diabetico tipo 1 e 2 avanzato, parallelamente al deficit insulinico, è stata documentata una riduzione della sintesi di glucagone e di catecolamine.

Il fenomeno, già citato, per cui la ripetizione sistematica di episodi anche lievissimi di ipoglicemia (ad esempio una volta al dì) induce nel cervello un adattamento della soglia che si assesta su valori più bassi, è la causa di una ridotta risposta nervosa simpatica e della perdita dei sintomi di allarme che dà origine alla *hypoglycemia unawareness*, ovvero una condizione di costante ipoglicemia inavvertita che rappresenta un serio pericolo per il paziente<sup>9</sup>.

Una nozione importante è che spesso i soggetti con diabete, più che per il valore assoluto della glicemia, avvertono sintomi per la "discesa" rapida della concentrazione del glucosio, fenomeno che spesso diviene un freno alla terapia perché il paziente tende a convincersi di stare

meglio con glicemie più elevate. In questi casi alcuni autori parlano di *ipoglicemia relativa* per eventi in cui la persona con diabete riporta sintomi tipici per ipoglicemia ma la misurazione della glicemia è superiore a 70 mg/dl.

In ambito epidemiologico si utilizza anche una classificazione basata su criteri di tipo clinico che permette anche di prendere in esame aspetti di tipo assistenziale<sup>10,11</sup>. Si definisce *ipoglicemia severa* ogni evento ipoglicemico che richiede l'assistenza di terzi; in questi casi la misurazione della glicemia può non essere disponibile, ma la risoluzione delle manifestazioni neurologiche con la correzione dei valori di glicemia, può essere considerato criterio sufficiente. Viene definita ipoglicemia sintomatica documentata ogni evento in cui sintomi di ipoglicemia sono accompagnati dal riscontro di glicemie minori di 70 mg/dl. Soprattutto in ambito di epidemiologia e di studio, si considerano anche la "probabile ipoglicemia sintomatica" definendo tale ogni episodio in cui sintomi di ipoglicemia non sono accompagnati da rilevazione della glicemia e l'"ipoglicemia asintomatica" un episodio anche non accompagnato da sintomi di ipoglicemia, ma con riscontro di glicemie minori di 70 mg/dl.

Per fare diagnosi "certa" di ipoglicemia vale tutt'oggi la famosa "triade di Whipple":

1. sintomi di ipoglicemia;
2. riscontro di valori ipoglicemici;
3. risoluzione di questi sintomi quando la glicemia si normalizza.

La sola risoluzione dei sintomi con ingestione di zucchero, soprattutto in casi dubbi in cui le cause potrebbe essere diverse, non è un dato sufficiente a chiarire la genesi di un malessere apparentemente ipoglicemico, in quanto è noto l'effetto migliorativo che questa assunzione ha in condizioni come ansia, lieve ipossia o ipotensione.

Nella Tabella IV sono riportati i sintomi più frequentemente associati a ipoglicemia. Appare chiaro come nessuno sia di per sé patognomnico dell'ipoglicemia; il sintomo diviene dirimente quando è inserito in una situazione clinica di chiaro rischio ipoglicemico o convalidato da altri elementi della triade di Whipple.

### Terapie favorevoli e fattori di rischio

Le ipoglicemie nel diabete sono un capitolo a sé stante per la prevalenza e la complessità del fenomeno, nonché per il loro impatto clinico e sociale. Tutti i farmaci ipoglicemizanti sono in qualche modo stati messi in rapporto con episodi ipoglicemici, ma è unanimemente riconosciuto che l'insulina e i secretagoghi o attivatori del recettore SUR (sulfoniluree e glinidi), sono di gran lunga i principali imputati dell'insorgenza di eventi ipoglicemici<sup>7</sup>.

La diffusione di terapie basate su incretine, che grazie al meccanismo che permette di funzionare in modo glucosio-dipendente aumentano la secrezione di insulina delle beta-cellule riducendo il glucagone delle alfa-cellule solo quando i livelli di glucosio sono elevati, cambierà progressivamente la storia delle ipoglicemie nel DMT2. Anche tra le insuline l'innovazione farmacologica viene incontro alla necessità del clinico di ridurre al massimo le ipoglicemie. Passi avanti notevoli sono già stati fatti nel passaggio dalle insuline umane agli analoghi, più stabili e fisiologici e associati a minor tasso di ipoglicemie, diurne gli analoghi rapidi e notturne i long-acting. I dati del programma di sviluppo clinico dell'insulina degludec<sup>12</sup>, già autorizzata all'uso in Europa dall'EMA (Agenzia Europea del Farmaco), evidenziano bene le potenzialità di questa insulina nel ridurre gli eventi ipoglicemici, sia nel tipo 1 sia nel tipo 2, in particolare le ipoglicemie notturne, a fronte del mantenimento di uno stretto controllo glicemico. Anche l'insulina glargine U 300, attualmente in fase 3 di registra-

zione e non ancora autorizzata, ha effetti di riduzione delle ipoglicemie notturne<sup>13</sup>. Più lontana a essere commercializzata, l'insulina "peghilata" (PEGylated insulin Lispro), con durata d'azione di 168 ore e forte epatotropia che sembra indurre minor variabilità glicemica<sup>14</sup>. Tutto questo può tradursi in una nuova era di terapia con meno effetti avversi e, quindi, con ricadute sull'aderenza al trattamento insulinico e conseguente controllo glicemico più stretto.

Fattori tipici del paziente e della sua capacità di gestione della malattia possono avere un ruolo nel favorire l'insorgenza di ipoglicemie. Tra questi ricordiamo l'inadeguato introito di carboidrati, il salto del pasto, l'esercizio fisico non previsto, le restrizioni caloriche in "diete", l'assunzione di alcol (senza assunzione di carboidrati), il malassorbimento (a volte per concomitante morbo celiaco) e la gastroparesi in presenza di neuropatia autonómica.

Le variazioni della sensibilità o della biodisponibilità insulinica come insufficienza renale (accumulo e ridotta neoglucogenesi), l'attività fisica o le fasi di remissione iniziale nel DMT1, il primo trimestre di gravidanza o il post partum, hanno anche un peso determinante a parità di terapia nel favorire il fenomeno delle ipoglicemie. In particolare l'insufficienza renale, che con l'invecchiamento della popolazione diventa una comorbilità sempre più frequente, sta diventando una condizione di rischio da considerarsi con la massima attenzione.

Per quanto riguarda l'insulina è noto che le variazioni della sua farmacocinetica, come il cambiamento del tipo e/o formulazione dell'insulina, il cambiamento del sito di iniezione, le lipodistrofie in sede di iniezione o la temperatura cutanea (bagno caldo, sauna), influiscono sulla risposta alla terapia e possono essere causa di ipoglicemia. Altre condizioni che non di rado si associano a un DMT2 pre-esistente, quali il deficit insulinico

**TABELLA IV. Sintomi correlabili a ipoglicemia.**

Autonomici	Neuroglicopenici
Ansia	Disturbi dell'attenzione
Tachicardia	Tempi di reazione
Tremore	Coordinazione
Fame	Parestesie
Senso di freddo	Vertigini
Sudorazione	Allucinazioni e deliri
	Convulsioni
	Coma

secondario a pancreasectomia o pancreatite cronica, aggravano ulteriormente il quadro per il sovrapporsi di un deficit di controregolazione, soprattutto di glucagone. Infine è anche descritto un ruolo che la tiroide (ipotiroidismo) può avere nel peggiorare l'ipoglicemia.

### Conseguenze dell'ipoglicemia

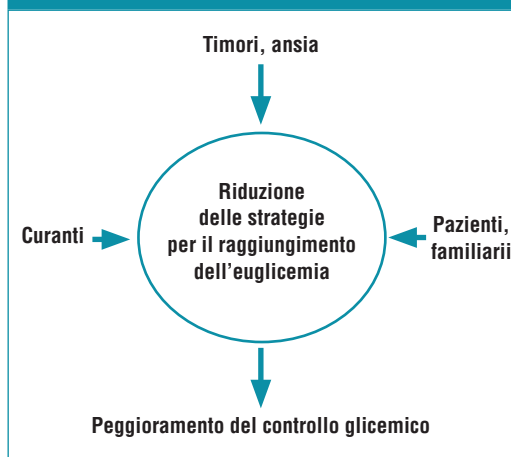
L'ipoglicemia ha conseguenze organiche sull'endotelio, sul sistema cardiovascolare e sul sistema nervoso centrale<sup>9</sup>, ma ha anche ricadute cliniche e assistenziali, in quanto innesca comportamenti a feedback negativo nella gestione della malattia.

È ormai certo che l'episodio ipoglicemico acuto è un fattore che aumenta la mortalità soprattutto in soggetti con danno cardiovascolare pre-esistente o fragili per altre comorbidità. L'azione infiammatoria dell'ipoglicemia stessa induce rilascio di proteina C-reattiva (CRP), interleuchina 6 (IL-6) e di *vascular endothelial growth factor* (VEGF)<sup>9</sup>. L'ipoglicemia di per sé promuove iperaggregazione piastrinica e attivazione dei neutrofili, mentre la risposta adrenalinica favorisce aritmie e aumenta il post carico cardiaco<sup>15</sup>. Lo stress endoteliale del momento compromette i meccanismi di vasodilatazione e quindi la capacità di reagire a insulti ischemici<sup>16</sup>. Questi fattori, e queste situazioni, sono ampiamente sufficienti a giustificare l'aumentata mortalità improvvisa in soggetti che convivono con aritmie, ischemia, infarto miocardico, scompenso cardiaco. Una metanalisi di Mannucci del 2009<sup>17</sup>, sui dati dei grandi trial di intervento, conferma che l'ipoglicemia emerge come un determinante negativo di mortalità nei pazienti trattati intensivamente.

Le complicanze neurologiche possono essere divise in acute, tra cui coma, convulsioni, emiplegia, TIA (attacco ischemico transitorio), lesioni focali e complicanze croniche, per insulto continuativo, di cui il deficit cognitivo è il principale risultato. Nell'anziano in particolare l'associazione dell'ipoglicemia con sviluppo di demenza è comprovata da numerose osservazioni epidemiologiche<sup>18</sup>. È corretto tuttavia segnalare come il deficit cognitivo stesso, pre-esistente, attraverso difetti mnesici e comportamenti imprevedibili, può diventare esso stesso causa di maggior frequenza di ipoglicemie.

Anche se è dibattuto quanto il diabete incida sul totale degli incidenti stradali, esiste unanimità in letteratura nel considerare il trattamento insulinico multi-iniettivo, o con secretagoghi a lunga emivita, un fattore di rischio per incidenti automobilistici soprattutto in soggetti non corret-

**FIGURA 1.** L'effetto "iper-glicemizzante" dell'ipoglicemia.



tamente educati all'autogestione. Nello studio HYPOTHESIS<sup>3</sup> l'8,2% degli episodi era associato a incidenti stradali.

Fratture e traumi, soprattutto nella popolazione anziana, sono più frequenti nei soggetti con diabete instabile, ragione per cui vi è il forte sospetto epidemiologico che alla base vi siano cadute da deficit dell'equilibrio per eventi ipoglicemici misconosciuti. In questa ottica si segnala che negli USA l'ipoglicemia è la seconda causa di accesso al pronto soccorso, dopo l'emorragia da anticoagulanti, per reazione avversa da farmaci<sup>19</sup>.

L'ipoglicemia ha infine un impatto psicologico molto forte sul paziente e sul terapeuta. Ansia, depressione, irritabilità, imbarazzo, difficoltà relazionali sociali e lavorative sono le condizioni che più frequentemente si generano nel soggetto con diabete nel proseguo di una condizione di episodi ipoglicemici.

Anche il medico e il team diabetologico sono spesso coinvolti emotivamente, non di rado assumendo un atteggiamento conservativo precauzionale nel trattamento, il quale si traduce in una limitazione al raggiungimento del compenso metabolico, in altre parole si innesca un processo di inerzia terapeutica. Nella Figura 1 è riassunto il circolo vizioso dell'ipoglicemia che, proprio per tali motivi, diviene la maggior limitazione esistente alla cura del diabete.

La miglior strategia di prevenzione rimane la verifica a ogni visita da parte del team diabetologico di segnali che possono orientare verso un elevato rischio ipoglicemico. È fondamentale

domandare se il paziente ha avuto episodi e a quali valori, se ha perso sensibilità, quando e come è avvenuto l'evento, in che relazione temporale con terapia, pasti, spuntini, cosa è stato fatto, spesso estendendo il colloquio anche ai familiari e altri responsabili dell'assistenza.

### Conclusioni

Possiamo concludere che lo stretto controllo glicemico, ottenuto con i trattamenti ipoglicemizzanti, riduce il rischio di complicanze micro- e macrovascolari, tuttavia, questo impatto positivo, può essere vanificato dal tributo negativo di un'aumentata incidenza di ipoglicemie. Si ritiene che negli ultimi decenni il tema dell'ipoglicemia sia stato per certi versi accantonato, quasi un tributo inevitabile da pagare per la cura del diabete. Studi italiani recenti come HYPOTHESIS e quello dell'ISS evidenziano come questo effetto avverso abbia ricadute notevoli in termini di accesso ai DEA e di ospedalizzazione, e come contribuisca in maniera rilevante alla mortalità. Lo studio HYPOS-1 ci fornisce una dimensione attuale del fenomeno delle ipoglicemie nella vita reale. Anche in un'epoca, quale quella attuale, di analoghi insulinici, di device iniettivi, di pompe e di affinamento dell'autocontrollo, l'ipoglicemia grava fortemente sui pazienti di tipo 1. Nel tipo 2 il fenomeno è quantitativamente rilevante e tende a gravare su circa un terzo della popolazione ed è correlato con il tipo di terapia e con alcune comorbidità.

Il feedback negativo nel controllo metabolico del diabete, che può tradursi in una pericolosa propensione all'inerzia terapeutica, è un aspetto importante da considerare nella gestione clinica. Il fenomeno ha anche un impatto importante in termini di costi, perché la gestione delle complicanze da ipoglicemia, sia dirette sia indirette, inclusive dell'ospedalizzazione o dell'impegno di sorveglianza dei familiari o caregiver, è elevato. La comunità scientifica è impegnata in vari aspetti della ricerca in modo da produrre dati che permettano il miglior approccio assistenziale possibile. Parallelamente, su un altro fronte, l'industria è attiva nella ricerca di soluzioni farmacologiche che riducano al minimo il rischio di ipoglicemia.

### Bibliografia

- 1 Associazione Medici Diabetologici, Società Italiana di Diabetologia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*.
- 2 Lombardo F, Maggini M, Gruden G, et al. *Temporal trend in*

*hospitalizations for acute diabetic complications: a nationwide study, Italy, 2001-2010*. PLoS One 2013;8:e63675.

- 3 Marchesini G, Veronese G, Forlani G, et al., and the Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU). *The Management of Severe Hypoglycemia by the Emergency System: the HYPOTHESIS Study*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014 May 29. pii: S0939-4753(14)00191-4. doi: 10.1016/j.numecd.2014.05.012 [Epub ahead of print].
- 4 The DCCT Research Group. *Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial*. Diabete 1997;46:271-86.
- 5 Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al., DARTS/MEMO Collaboration. *Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study*. Diabet Med 2005;22:749-55.
- 6 Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, et al., On behalf the HYPOS-1 Study Group. *Incidence and correlates of hypoglycemia in type 2 diabetes. The Hypos-1 Study*. J Diabetes Metab 2014;5:3.
- 7 Cryer PE. *Hypoglycemia in diabetes: pathophysiology, prevalence and prevention*. Alexandria, VA: American Diabetes Association 2009.
- 8 Adler GK, Bonyhay I, Failing H, et al. *Antecedent hypoglycaemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycaemic control*. Diabetes 2009;58:360-6.
- 9 Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. *Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events*. Diabetes Care 2010;33:1389-94.
- 10 Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, et al. *Effect of intensive insulin therapy on glycaemic thresholds for counter-regulatory hormone release*. Diabetes 1988;37:901-7.
- 11 Frier BM. *How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes*. Diabetes Metab Res Rev 2008;24:87-92.
- 12 Monami M, Mannucci E. *Efficacy and safety of degludec insulin: a meta-analysis of randomised trials*. Curr Med Res Opin 2013;29:339-42.
- 13 Maiorino MI, Petrizzo M, Capuano A, et al. *The development of new basal insulins: is there any clinical advantage with their use in type 2 diabetes?* Expert Opin Biol Ther 2014;14:799-808.
- 14 Garber AJ. *Will the next generation of basal insulins offer clinical advantages?* Diabetes Obes Metab 2014;16:483-91.
- 15 Gill GV, Woodward A, Casson IF, et al. *Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes: the 'dead in bed' syndrome revisited*. Diabetologia 2009;52:42-5.
- 16 Desouza C, Salazar H, Cheong B, et al. *Association of hypoglycaemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring*. Diabetes Care 2003;26:1485-9.
- 17 Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. *Prevention of cardiovascular disease through glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:604-12.
- 18 Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. *Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus*. JAMA 2009;301:1565-72.
- 19 Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al. *Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans*. N Engl J Med 2011;365:2002-12.

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

# LA VARIABILITÀ GLICEMICA: ASPETTI CLINICI E IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE

Edoardo Mannucci

*Agenzia Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze*

Il concetto di variabilità glicemica è apparentemente semplice, ma in realtà sfuggente e ambiguo. In generale, con l'espressione "variabilità glicemica" si indica la dispersione dei valori della glicemia rispetto alla media. È esperienza comune che, a parità di glicemia ed emoglobina glicata media, alcuni pazienti presentano valori glicemici puntuali molto più fluttuanti rispetto ad altri. Dal punto di vista pratico, però, nell'ambito della variabilità glicemia rientrano fenomeni probabilmente diversi tra loro: la variabilità da un giorno all'altro della glicemia (sia a digiuno sia post-prandiale); l'ampiezza dell'incremento delle glicemie post-prandiali; l'erraticità dell'andamento dell'emoglobina glicata nel tempo. Questi fenomeni, eterogenei sul piano clinico e fisiopatologico, vengono spesso confusi tra loro all'interno della variabilità glicemica. Ciò rende difficile, a volte, l'interpretazione dei dati della letteratura.

## **Come misurare la variabilità glicemica**

Nel corso degli anni, sono state sviluppati vari metodi per la determinazione della variabilità glicemica nell'arco della giornata<sup>1-5</sup>; i principali sono riassunti nella Tabella I. Molti di questi sono stati concepiti per interpretare glicemie ottenute tramite automonitoraggio, su sangue capillare, e successivamente adattati ai sistemi di monitoraggio glicemico continuo, con maggiore precisione nelle determinazioni. Si tratta di metodi statistici complessi, che cercano di esprimere con una misura sintetica l'entità delle variazioni glicemiche nell'arco della giornata. Naturalmente, essi risentono sia del campionamento (cioè dei momenti in cui si misurano le glicemie) sia della precisione della misurazione (ogni imprecisione si traduce in aumento della variabilità stimata). Inoltre, gli indici di variabilità raccolgono in maniera indifferenziata oscillazioni della glicemia

dovute a fenomeni biologicamente diversi tra loro (entità dell'incremento della glicemia dopo l'assunzione di cibo, oscillazioni nell'alimentazione o nell'esercizio fisico, fluttuazioni nella cinetica dei farmaci ipoglicemizzanti, condizioni intercorrenti capaci di interferire transitoriamente con la glicemia, ecc.). Anche per tali motivi, questi indici sono importanti ai fini della ricerca, ma tutto sommato poco utili per la pratica clinica.

Sul piano della gestione della terapia, è molto più importante poter disporre di profili glicemici domiciliari, ottenuti attraverso un automonitoraggio strutturato e sistematico. In casi particolari (ad esempio, ipoglicemie ripetute asintomatiche, oppure sospette ipoglicemie notturne), l'analisi delle curve ottenute attraverso il monitoraggio continuo del glucosio può arricchire il dettaglio delle informazioni, consentendo decisioni più circostanziate.

## **L'impatto clinico della variabilità glicemica**

Esiste un'ampia mole di dati sperimentali, in vitro e in vivo in modelli animali, che mostrano che le fluttuazioni nel glucosio sono più dannose dell'esposizione a livelli moderatamente elevati ma stabili di glucosio<sup>6-7</sup>. Molti studi epidemiologici confermano che gli indici di iperglicemia post-prandiale sono maggiormente correlati con il rischio cardiovascolare che con la glicemia a digiuno<sup>8-10</sup>. I trial di intervento, però, sono meno convincenti<sup>11</sup>; l'unico studio specificamente disegnato per confrontare l'effetto sulle complicanze di una terapia insulinica centrata sulla glicemia post-prandiale e una centrata sulla glicemia a digiuno (che si traducono in una diversa variabilità glicemica) non ha evidenziato differenze negli eventi cardiovascolari<sup>12</sup>. Occorre però considerare che tale studio era relativamente piccolo di dimensioni e che

**TABELLA I. Principali indici di variabilità glicemica.**

Acronimo	Nome	Riferimento
LBGI	<i>Low Blood Glucose Index</i>	1
HBGI	<i>High Blood Glucose Index</i>	1
ADRR	<i>Average Daily Risk Range</i>	1
MAGE	<i>Mean Amplitude of Glucose Excursions</i>	2
MODD	<i>Mean of Daily Differences</i>	3
GVI	<i>Glycemic Variability Index</i>	3
CONGA	<i>Continuous Overall Net Glycemic Action</i>	4

reclutava soltanto pazienti che avevano avuto un recente infarto del miocardio, poco rappresentativi della totalità dei pazienti diabetici. Inoltre, le analisi dei grandi trial sul diabete mellito tipo 2 (DMT2) mostrano che quegli interventi di intensificazione della terapia che si associano a più alto rischio di ipoglicemia (e quindi a maggior variabilità glicemica) si accompagnano a un aumento della mortalità cardiovascolare<sup>13</sup>. È quindi assai verosimile, sebbene le evidenze non siano ancora complete, che la riduzione della variabilità glicemica nei pazienti diabetici si traduca in un miglioramento della prognosi, almeno sul piano cardiovascolare.

### Terapia insulinica e variabilità glicemica: la scelta dello schema terapeutico

Nei pazienti con diabete tipo 1 (DMT1), la terapia insulinica viene impostata in maniera tale da riprodurre la secrezione insulinica normale: una produzione basale, abbastanza costante nell'arco delle 24 ore, associata a picchi in corrispondenza dei pasti. Per ricalcare questo andamento, si usano normalmente preparazioni di insulina rapida ai pasti e di insulina lenta serale (Fig. 1).

In passato, al fine di semplificare gli schemi terapeutici e di ridurre il numero di somministrazioni, si sono seguite anche strade diverse. Ad esempio, per molti anni sono state ampiamente impiegate le insuline premiscelate (generalmente miscele di insulina regolare e NPH (*Neutral protamine Hagedorn*) in rapporto 30/70, iniettate prima di colazione e prima di cena). Rispetto a uno schema basal-bolus classico, si dimezza il numero di iniezioni; al tempo stesso, però, si peggiora il controllo dell'iperglicemia post-prandiale (soprattutto dopo il pasto di metà giornata) e si aumenta considerevolmente il rischio di ipoglicemia, in particolare in tarda

mattinata e nella prima parte della notte, aumentando quindi la variabilità glicemica. Per questo motivo è importante, nel DMT1, non deviare dallo schema basal-bolus, che garantisce i risultati migliori.

Nel DMT2, grazie alla presenza di una secrezione insulinica endogena residua, c'è maggior flessibilità: si possono utilizzare (generalmente in combinazione con farmaci insulinosensibilizzanti) la sola insulina basale, la sola insulina prandiale o ambedue. Molte raccomandazioni di esperti suggeriscono di iniziare sempre l'insulina, nel DMT2, con una somministrazione serale di insulina lenta. Questa è senza dubbio la soluzione più semplice dal punto di vista pratico, ma non è detto che sia anche necessariamente la migliore per la salute del paziente. Nei trial di confronto disponibili, l'insulina lenta serale e la rapida ai pasti danno, mediamente, risultati simili sul controllo glicemico<sup>14</sup>. L'esperienza clinica insegna però che una parte dei pazienti destinati alla terapia insulinica ha iperglicemia a digiuno, con scarse oscillazioni post-prandiali, mentre altri mostrano iperglicemia prevalentemente o esclusivamente post-prandiale, e altri ancora una combinazione delle due. Sembra quindi logico scegliere lo schema di terapia insulinica non a priori, ma sulla base delle glicemie del singolo paziente, con grande flessibilità. Solo così si possono evitare rischi importanti di iper- e ipoglicemia, limitando la variabilità glicemica.

### La variabilità della glicemia post-prandiale

Per la correzione dell'iperglicemia post-prandiale, la terapia corrente è ormai rappresentata dagli analoghi rapidi dell'insulina (aspart, glulisine o lispro), che, rispetto all'insulina regolare, garantiscono maggior efficacia sulla glicemia di picco e minor rischio di ipoglicemie tardive<sup>15</sup>. Nonostante l'uso di queste molecole, la glicemia post-pran-

diale, nella pratica clinica, continua a mantenere una discreta variabilità in molti pazienti.

Il principale problema, in questo caso, consiste nel fatto che la dose di insulina deve essere adeguata alla quantità di carboidrati consumata e al loro indice glicemico, che tendono a variare da un giorno all'altro, anche allo stesso pasto. Per risolvere il problema, si può teoricamente ricorrere a una dieta rigida, mantenendo stabili anche le dosi di insulina; ciò però avrebbe un impatto notevole sulla qualità della vita dei pazienti. Inoltre, la maggior parte delle persone è di fatto incapace di sottostare a una dieta rigida per lunghi periodi di tempo.

La soluzione opposta consiste nell'istruire il paziente a calcolare la dose di insulina a ciascun pasto in base ai carboidrati che intende consumare. Questa procedura, basata sulla conta dei carboidrati, sta conoscendo un discreto successo soprattutto nella cura del DMT1. Anche in questo caso, comunque, sussistono dei problemi: è difficile correggere i carboidrati assunti per l'indice glicemico, che è rilevante per la determinazione della dose ma difficile da stabilire a priori. Inoltre, il conteggio continuo dei carboidrati è impegnativo e molti pazienti tendono ad abbandonarlo dopo i primi tempi. Infine, fornendo ai pazienti gli strumenti per adeguare l'insulina a ciò che mangiano, si finisce per vanificare ogni tentativo di restrizione dietetica, anche là dove ciò sarebbe utile.

Non esiste, ad oggi, un metodo universalmente

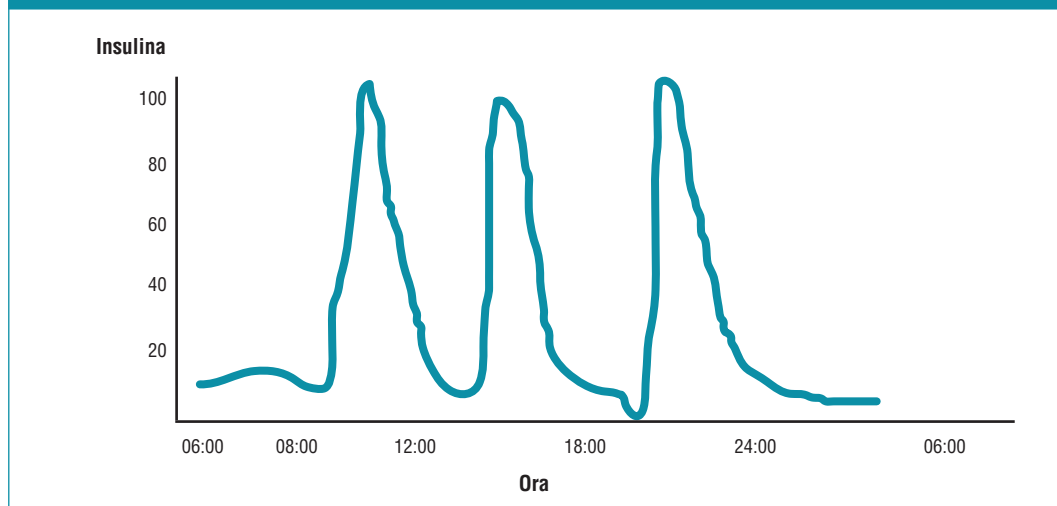
raccomandabile per la gestione dei carboidrati e la determinazione delle dosi di insulina ai pasti, applicabile in tutti i pazienti. Anche in questo caso, occorre personalizzare al massimo l'approccio, tenendo conto delle caratteristiche e delle esigenze di ciascun paziente. L'impiego di tecniche di conteggio dei carboidrati e di calcolo del bolo, comunque, può essere molto utile almeno in maniera transitoria, a scopo educativo.

### La variabilità della glicemia a digiuno

Anche la glicemia a digiuno, pur essendo tendenzialmente più stabile da un giorno all'altro rispetto a quella post-prandiale, mostra una certa variabilità spontanea, che è tendenzialmente maggiore nei pazienti trattati con insulina. In parte, queste oscillazioni dipendono da fenomeni fisiopatologici (aumento della secrezione di cortisolo per stress o malattie intercorrenti) o da comportamenti del paziente (variazioni marcate nell'alimentazione o nell'esercizio fisico della sera precedente). In parte, però, le variazioni della glicemia a digiuno da un giorno all'altro dipendono da differenze nell'assorbimento dell'insulina lenta.

La formulazione tradizionale di insulina ritardo, l'insulina umana NPH, è costituita da cristalloidi di insulina in sospensione, precipitati a causa della presenza di zinco e protamina. La dissoluzione graduale dei cristalloidi dopo l'iniezione sottocutanea è responsabile della gradualità

FIGURA 1. Secrezione di insulina nell'arco delle 24 ore in un soggetto sano.



nell'assorbimento. A causa della tendenza dei cristalli a sedimentare nella fiala, un'attenta agitazione è necessaria per avere una sufficiente certezza della dose effettivamente iniettata; inoltre, le dimensioni disomogenee dei cristalloidi interferiscono con la regolarità dell'assorbimento. Come risultato, la riproducibilità delle concentrazioni di insulina NPH dopo iniezione sottocutanea è relativamente modesta.

L'introduzione del primo analogo lento dell'insulina, glargine, ha rappresentato un punto di svolta importante. Questo analogo resta in sospensione nella fiala, ma precipita dopo l'iniezione sottocute, formando cristalloidi simili a quelli di NPH. Ciò determina, innanzitutto, una maggior durata d'azione (con una emivita di circa 12 ore, contro le 6 di NPH). Ciò significa che, dopo 24 ore dall'iniezione, le concentrazioni di insulina glargine sono ancora al 30-40% del picco; lo steady state viene raggiunto, in media, dopo 3 giorni. Per tale motivo, nella maggior parte dei pazienti, anche con DMT1, è sufficiente una sola iniezione di glargine al giorno, mentre (usando gli analoghi rapidi ai pasti) ne occorre due di NPH. Peraltro, le concentrazioni circolanti di glargine nel pomeriggio (se la si somministra alla sera) sono circa la metà di quelle del mattino. Un altro vantaggio, ancora più cospicuo, di glargine è la maggiore riproducibilità nell'assorbimento da un giorno all'altro rispetto a NPH, che comporta una riduzione della variabilità della glicemia a digiuno e quindi del rischio di ipoglicemia<sup>16,17</sup>.

Recentemente è stato introdotto in molti paesi un ulteriore analogo lento dell'insulina, degludec, che utilizza un meccanismo diverso di ritardo. Si tratta di una molecola solubile, che forma, dopo l'iniezione nel sottocute, dei lunghi aggregati polimerici che rilasciano insulina in maniera lentamente graduale. In questa maniera, la riproducibilità è ancora maggiore che con glargine, determinando un'ulteriore riduzione del rischio di ipoglicemia<sup>18</sup>. Inoltre, è ancora più lunga la durata d'azione, con una emivita di circa 24 ore. Ciò significa che lo steady state viene raggiunto mediamente in quarta giornata dall'inizio della terapia, con livelli di insulinemia pomeridiani molto simili a quelli antemeridiani. Uno dei vantaggi legati alla maggiore durata è che aumenta la tolleranza nei confronti di eventuali variazioni di orario nella somministrazione: un anticipo o un ritardo di 8 ore non determina, infatti, conseguenze apprezzabili sul controllo glicemico.

### La variabilità glicemica: prospettive future

Nonostante i progressi farmaceutici, la variabilità glicemica resta un problema rilevante, soprattutto nel DMT1. La complessità della regolazione della secrezione insulinica fisiologica, che dipende da molteplici fattori non tutti facilmente controllabili, rende di fatto impossibile, ad oggi, una terapia sostitutiva perfettamente aderente al fabbisogno. Quando anche si dispone di formulazioni di insulina affidabili e con ottima riproducibilità, come gli analoghi rapidi e gli ultimissimi analoghi lenti, resta comunque una quota di variabilità ineliminabile, perché legata a variazioni di fattori che non possono essere quantificati con esattezza (alimentazione, esercizio fisico, malattie intercorrenti, stress emotivi, ecc.).

Un approccio a questo problema è quello che sfrutta le attuali capacità tecnologiche. Siccome abbiamo strumenti capaci di misurare in continuo (o, per essere più esatti, di campionare con elevata frequenza) il glucosio interstiziale, possiamo utilizzare queste misurazioni per regolare automaticamente la dose di insulina somministrata da un microinfusore con infusione sottocutanea continua. Il primo problema che si deve affrontare (oltre alla precisione e accuratezza del sensore per il glucosio) è rappresentato dal fatto che ciò che si misura è il glucosio interstiziale nel sottocutaneo, che risente con diversi minuti di ritardo delle variazioni della glicemia sistemica, a sua volta lievemente ritardata rispetto alla glicemia portale – che è il vero regolatore fisiologico della secrezione di insulina. Ciò fa sì che, per identificare la velocità corretta di infusione dell'insulina, si debba ricorrere ad algoritmi abbastanza complessi. In questa maniera, si sono ottenuti risultati soddisfacenti per la glicemia notturna e al risveglio, ma non per quelle post-prandiali. Infatti, la secrezione insulinica prandiale non è regolata soltanto dalla glicemia, ma anche da una serie di altri stimoli (segnali nervosi, ormoni incretinici, ecc.) da noi non misurabili in maniera istantanea.

È quindi molto probabile che, ancora per diverso tempo, le ricerche sull'integrazione tra sensore e infusore (il cosiddetto pancreas artificiale) non producano sistemi facilmente utilizzabili nella pratica clinica. Per fortuna, le più moderne formulazioni di insulina, unite all'impegno costante all'educazione del paziente e, soprattutto, al buon senso clinico, permettono già oggi di contenere la variabilità glicemica entro limiti accettabili nella maggior parte dei pazienti.



## Bibliografia

- <sup>1</sup> Kovatchev BP, Otto E, Cox D, et al. *Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes*. *Diabetes Care* 2006;29:2433-8.
- <sup>2</sup> Rodbard D. *New and improved methods to characterize glycemic variability using continuous glucose monitoring*. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:551-65.
- <sup>3</sup> Rodbard D. *Glycemic variability: measurement and utility in clinical medicine and research--one viewpoint*. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:1077-80.
- <sup>4</sup> McDonnell CM, Donath SM, Vidmar SJ, et al. *A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation*. *Diabetes Technol Ther* 2005;7:253-63.
- <sup>5</sup> Inchiostro S, Candido R, Cavalot F. *How can we monitor glycaemic variability in the clinical setting?* *Diabetes Obes Metab* 2013;15(Suppl. 2):13-16.
- <sup>6</sup> Picconi F, Di Flaviani A, Malandrucchio I, et al. *Impact of glycemic variability on cardiovascular outcomes beyond glycated hemoglobin. Evidence and clinical perspectives*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:691-6.
- <sup>7</sup> Frontoni S, Di Bartolo P, Avogaro A, et al. *Glucose variability: an emerging target for the treatment of diabetes mellitus*. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;102:86-95.
- <sup>8</sup> Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. *Post-prandial glucose and diabetic complications: systematic review of observational studies*. *Acta Diabetol* 2012;49:307-14.
- <sup>9</sup> DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. *Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria*. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405.
- <sup>10</sup> Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB, et al. *Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham offspring study*. *Diabetes Care* 2002;25:1845-50.
- <sup>11</sup> Monami M, Adalsteinsson JE, Desideri CM, et al. *Fasting and post-prandial glucose and diabetic complication. A meta-analysis*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:591-8.
- <sup>12</sup> Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al. *Effects of prandial vs. fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial*. *Diabetes Care* 2009;32:381-6.
- <sup>13</sup> Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. *Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:604-12.
- <sup>14</sup> Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al., 4-T Study Group. *Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.
- <sup>15</sup> Mannucci E, Monami M, Marchionni N. *Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis*. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:53-9.
- <sup>16</sup> Monami M, Marchionni N, Mannucci E. *Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis*. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:372-8.
- <sup>17</sup> Monami M, Marchionni N, Mannucci E. *Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis*. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:184-9.
- <sup>18</sup> Monami M, Mannucci E. *Efficacy and safety of degludec insulin: a meta-analysis of randomised trials*. *Curr Med Res Opin* 2013;29:339-42.

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

# PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA INSULINICA

Gian Paolo Fadini

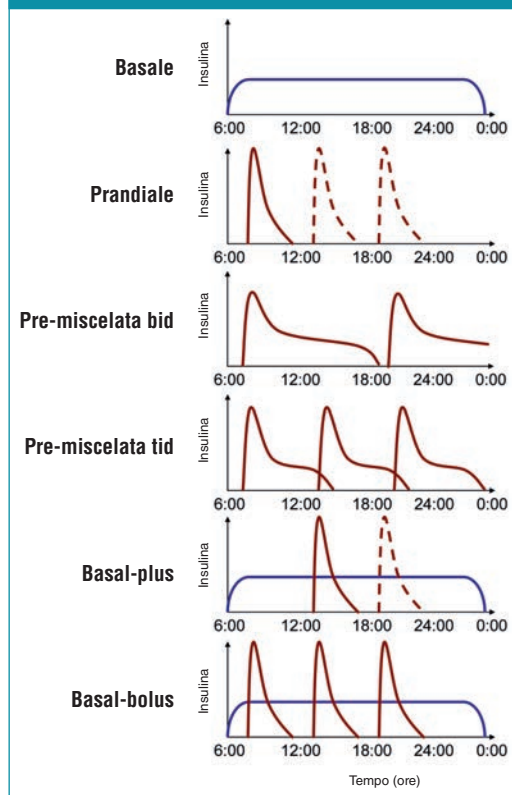
Dipartimento di Medicina, Università di Padova

## Personalizzazione degli schemi di terapia insulinica

La terapia insulinica intensiva basal-bolus è uniformemente accettata come il gold standard per il trattamento del diabete mellito tipo 1 (DMT1), ma nel contesto del diabete tipo 2 (DMT2) in fallimento secondario della terapia ipoglicemizzante orale esistono molteplici possibili schemi di terapia insulinica, ciascuno caratterizzato da specifici vantaggi e svantaggi (Fig. 1). La corretta caratterizzazione clinica, glicemica e personale del paziente è indispensabile per personalizzare al meglio la terapia insulinica e ottenere il massimo beneficio in termini di controllo della malattia, assieme all'accettazione da parte del paziente e, quanto più possibile, in assenza di effetti collaterali (Tab. I). Le caratteristiche cliniche che condizionano la scelta dello schema di terapia insulinica nel DMT2 includono l'età anagrafica, l'età biologica, l'eventuale stato di gravidanza, la presenza di malattia cardiovascolare e le altre comorbidità generali, tra cui di particolare rilevanza sono l'insufficienza renale, la demenza, l'ipovisus<sup>1</sup>. Il buon senso e l'esperienza clinica suggeriscono che l'elevata età anagrafica consente di perseguire target glicemici meno stringenti, mentre l'elevata età biologica impone l'uso di schemi terapeutici a basso rischio di ipoglicemia. Anche la presenza di malattia cardiovascolare già instaurata implica l'opportunità di non raggiungere obiettivi glicemici eccessivamente ambiziosi e impone la scelta di terapie con il miglior profilo di sicurezza possibile, per quanto riguarda il rischio di ipoglicemie e l'incremento ponderale<sup>2</sup>. Infine, la scelta dello schema di terapia insulinica per pazienti affetti da demenza o con ipovisus dovrebbe essere volta alla semplificazione della gestione terapeutica, ovviamente senza che questo determini un aumento del rischio di eventi avversi (ipo- e iperglicemie). L'anamnesi personale e lavorativa può inoltre guidare la scelta del migliore schema di terapia insulinica

per ogni singolo paziente tenendo in considerazione il tipo di lavoro, l'attività sportiva, le precedenti esperienze terapeutiche, le attitudini nei confronti della terapia iniettiva. A tal proposito, è opportuno sottolineare che, grazie alle proprietà farmacocinetiche degli analoghi insulinici, la terapia insulinica moderna si può adattare alle necessità del paziente. In particolare, l'imme-

FIGURA 1. Possibili schemi di terapia insulinica nel paziente diabetico tipo 2.



**TABELLA I. Elementi della caratterizzazione del paziente utili per guidare la personalizzazione della terapia insulinica.**

Clinica	Personale	Glicemica
Età anagrafica	Precedenti esperienze terapeutiche	HbA <sub>1c</sub>
Età biologica	Attività lavorativa	Glicemia a digiuno
Peso corporeo	Attività sportiva	Glicemia post-prandiale
Stato di gravidanza	Attitudine alla terapia iniettiva	
Malattia cardiovascolare		
Comorbidità		
Insufficienza renale		
Demenza		
Ipovisus		

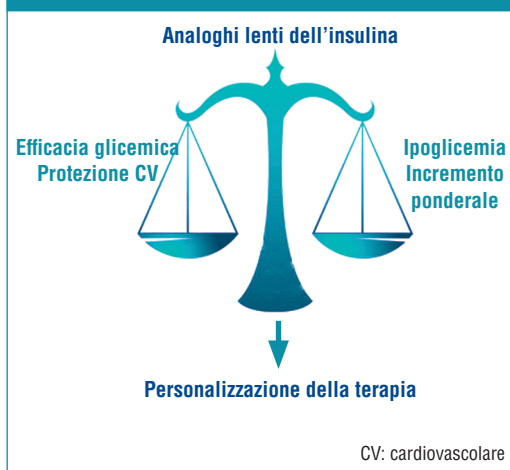
diato effetto degli analoghi ultrarapidi consente maggiore flessibilità nell'orario dei pasti, mentre la durata e la stabilità degli analoghi lenti può consentire al paziente di saltare i pasti e di non dover ricorrere troppo frequentemente a spuntini per evitare le ipoglicemie. Ciò rappresenta un significativo passo avanti rispetto alla gestione della terapia all'epoca dell'insulina umana, in quanto non è più il paziente a dover modificare completamente il proprio stile di vita per adattarsi alla cinetica d'azione dell'insulina. Nel paziente diabetico tipo 2 in fallimento secondario, la fenotipizzazione glicemica è di grande importanza per stabilire quale sia il primo passo più razionale per l'introduzione della terapia insulinica. I pazienti con evidenza di prevalente iperglicemia a digiuno beneficeranno di più dell'insulinizzazione basale, mentre i pazienti con prevalente iperglicemia post-prandiale potranno essere avviati inizialmente alla sola terapia insulinica prandiale. Inoltre, nelle fasi iniziali dopo il fallimento secondario, alcuni pazienti possono presentare una isolata (o prevalente) iperglicemia post-pranzo o post-cena, rendendo possibile l'introduzione di una unica iniezione di insulina prandiale in associazione alla terapia orale. Infine, i pazienti che presentano iperglicemia a digiuno e post-prandiale o coloro che presentano valori di HbA<sub>1c</sub> > 10% potranno essere avviati direttamente alla terapia insulinica basal-bolus. La letteratura scientifica internazionale, grazie alla pubblicazione di trial clinici che hanno confrontato efficacia, sicurezza e tollerabilità dei vari schemi, fornisce moltissime informazioni per personalizzare al meglio l'inizio e la prosecuzione della terapia insulinica.

### Personalizzazione della terapia con analoghi lenti

L'utilizzo degli analoghi insulinici basali, o lenti, ha l'obiettivo di riprodurre la secrezione beta-cellulare tonica (continua) che determina l'insulinizzazione fisiologica durante i periodi interprandiali e il digiuno. Si tratta di una componente fondamentale della terapia insulinica nel DMT1, che evita l'inesorabile e repentino aumento della glicemia una volta esaurito l'effetto dell'insulina prandiale. L'insulinizzazione basale è di fondamentale importanza anche nel DMT2, ove essa agisce prevalentemente sopprimendo l'eccesso di produzione epatica di glucosio che tipicamente si realizza durante la notte in questa categoria di pazienti a causa dello stato di insulino-resistenza<sup>3</sup>. Gli analoghi insulinici lenti, a differenza delle insuline intermedie o protaminate, sono in grado di riprodurre in maniera più fisiologica tale secrezione continua, in virtù della loro lunga emivita, assenza di picco e stabilità d'azione. Al momento sono disponibili in commercio in Italia due analoghi lenti dell'insulina: glargine e detemir. L'insulina glargine presenta, rispetto all'insulina umana, la sostituzione dell'asparagina in posizione N21 con glicina e l'aggiunta di due arginine all'estremo carbossi-terminale della catena B. In virtù di queste sostituzioni, le proprietà di solubilità della molecola risultano modificate, tali per cui glargine forma aggregati nel tessuto sottocutaneo, dai quali viene rilasciata lentamente in un arco temporale di circa 24 ore. L'insulina detemir si differenzia dall'insulina umana in quanto è coniugata con una catena di acido miristico a livello della lisina in posizione B29. In forza di questa modifica

strutturale, dopo somministrazione sottocutanea forma dei complessi ad alto peso molecolare costituiti da di-esameri di insulina coniugati all'albumina sottocutanea. Ne consegue un lento assorbimento in circolo dove l'insulina detemir si lega pressoché interamente all'albumina; tale legame è reversibile e contribuisce in parte a prolungare la durata d'azione fino a un periodo di circa 24 ore, ma soprattutto a rendere maggiormente riproducibile il profilo farmacodinamico dell'insulina detemir. Studi di farmacodinamica effettuati in pazienti con DMT1, che sono più adeguati a valutare l'appropriatezza della terapia insulinica "sostitutiva", hanno confermato che entrambi gli analoghi insulinici lenti possono essere utilizzati in monoterapia giornaliera per ottenere una insulinizzazione basale<sup>4</sup>. Dopo singola iniezione, detemir sembra avere una durata d'azione maggiore di glargine, mentre una volta raggiunto lo stato stazionario, detemir dimostra una durata d'azione media di 23,3 ore contro le 27 ore circa di glargine. Come conseguenza, gli effetti ipoglicemizzanti di detemir e glargine in monodosi giornaliera sono risultati sovrapponibili in un trial randomizzato controllato di confronto della durata di un anno in pazienti con DMT1<sup>5</sup>. Uno studio randomizzato controllato di confronto diretto detemir vs. glargine della durata di 6 mesi ha documentato una sostanziale equivalenza ipoglicemizzante delle due insuline anche in pazienti affetti da DMT2<sup>6</sup>. Anche uno studio randomizzato controllato di confronto cross-over tra detemir e glargine della durata di 3 mesi ha mostrato un effetto ipoglicemizzante sovrapponibile per i due analoghi lenti nel DMT2<sup>7</sup>. Per quanto riguarda le malattie cardiovascolari, lo studio ORIGIN ha chiaramente documentato la sicurezza di glargine in relazione al rischio di futuri eventi<sup>8</sup>, mentre glargine e detemir sembrano modificare in egual misura marcatori surrogati di rischio cardiovascolare<sup>7</sup>. A parità di effetto ipoglicemizzante, detemir e glargine differiscono significativamente in relazione all'incidenza di ipoglicemie e alle variazioni di peso corporeo (Fig. 2). In particolare, sia nel DMT1<sup>9</sup> sia nel DMT2<sup>10</sup>, l'uso di detemir si è associato a un minore rischio di ipoglicemie totali, severe o notturne<sup>11</sup>. Una minore incidenza di ipoglicemie è stata anche osservata in corso di trattamento con detemir rispetto a glargine in pazienti diabetici tipo 1 in corso di attività fisica<sup>12</sup>. Nell'unico studio tuttora disponibile di confronto randomizzato controllato cross-over detemir vs. glargine in pazienti diabetici tipo 2 insulina-naïve, detemir ha determinato una ridu-

**FIGURA 2. Rischi e benefici della terapia con analoghi lenti dell'insulina.**



zione > 50% dell'incidenza delle ipoglicemie totali<sup>7</sup>. Lo studio di tale popolazione di soggetti è di particolare rilevanza clinica in quanto pazienti, spesso anziani, mai precedentemente trattati con insulina, possono presentare un maggiore rischio di ipoglicemie. Pertanto, l'evidenza di una differenza tra detemir e glargine in questa specifica popolazione di pazienti può avere delle conseguenze sulla personalizzazione della terapia insulinica basale da attuare in pazienti in fallimento secondario da ipoglicemizzanti orali. I meccanismi per cui i due analoghi lenti differiscono in merito all'incidenza di ipoglicemie non sono del tutto chiari, ma probabilmente sono collegati alla minore variabilità glicemica intraindividuale che si osserva in corso di terapia con detemir rispetto a glargine. Uno studio in cui pazienti affetti da DMT1 sono stati sottoposti a 4 clamp euglicemici durante iniezione di detemir, NPH e glargine in altrettante sedute separate, ha documentato che la variabilità intraindividuale del GIR (*glucose infusion rate*) era significativamente inferiore per detemir rispetto a glargine ed NPH<sup>13</sup>. Anche l'analisi di profili glicemici derivanti dal monitoraggio continuo ha permesso di documentare una minore variabilità in corso di terapia con detemir rispetto a NPH<sup>14</sup>. In pazienti che passavano da terapia con glargine a detemir è stato possibile dimostrare una riduzione della variabilità glicemica intra-individuale<sup>15</sup>. La variabilità glicemica rende ragione direttamente della probabilità di sviluppare una ipoglicemia ed è stata anche documentata una relazione

diretta tra variabilità della glicemia a digiuno e rischio di ipoglicemie notturne<sup>16</sup>. Pertanto, in virtù del suo profilo farmacocinetico e farmacodinamico, detemir fornisce un vantaggio clinico in pazienti a elevato rischio di ipoglicemia (insulina-naïve, anziani o con comorbidità).

L'inizio della terapia insulinica basale o basale-bolus in pazienti precedentemente trattati con ipoglicemizanti orali si associa tipicamente a un aumento ponderale<sup>17</sup>. Ciò è attribuibile a una combinazione di effetti tra cui: riduzione della glicosuria, effetto anabolico dell'insulina, riduzione del consumo energetico e ridotto effetto anorescante dell'insulina somministrata per via sistemica<sup>18-20</sup>. Tuttavia, l'incremento ponderale ottenuto con insulina detemir è inferiore rispetto a quello ottenuto con insulina glargine in pazienti diabetici tipo 2, come documentato da meta-analisi<sup>21</sup>, studi cross-over<sup>7</sup> o di confronto diretto<sup>10</sup>. Inoltre, l'analisi di un registro americano di pratica clinica ambulatoriale, contenente dati relativi a più di 12mila pazienti diabetici, ha anch'esso dimostrato un aumento di peso significativamente inferiore con detemir rispetto a glargine<sup>22</sup>. Inoltre, sembra esservi una relazione favorevole tra BMI e incremento di peso indotto da detemir: mentre in corso di terapia con NPH, l'incremento di peso tende ad aumentare all'aumentare del BMI basale dei pazienti, con detemir si osserva una relazione inversa, per cui l'incremento di peso è progressivamente minore all'aumentare del BMI, ed è in media quasi nullo per BMI > 30 kg/mq<sup>23,24</sup>. Anche nel DMT1, una meta-analisi della letteratura ha dimostrato minor incremento di peso in corso di trattamento con detemir rispetto a NPH<sup>25</sup>. Il meccanismo per cui detemir determina minor incremento di peso rispetto alle altre insuline è da ascrivere in parte alla ridotta incidenza di ipoglicemie e conseguentemente di spuntini di correzione. La riduzione del peso in corso di terapia con detemir si accompagna alla riduzione della massa grassa<sup>26</sup>, ed è stato dimostrato in soggetti sani che detemir rispetto all'insulina umana determina un maggiore effetto anorescante a livello del sistema nervoso centrale<sup>27</sup>. Come già noto da studi pre-clinici, in uno studio randomizzato cross-over di confronto tra detemir vs. NPH della durata di 16 settimane in diabetici tipo 1, detemir determinava una significativa riduzione dell'intake calorico rispetto a NPH<sup>28</sup>. Infine, è stato osservato che la differenza di peso che si realizza nella prima settimana di trattamento con detemir rispetto a NPH potrebbe essere almeno in parte attribuibile a un effetto natriuretico<sup>29</sup>. Pertanto, l'uso di

detemir determina un significativo beneficio in termini di riduzione dell'incremento ponderale, il quale può rappresentare un elemento importante per l'ottimizzazione e la personalizzazione della terapia, soprattutto nel paziente diabetico tipo 2, frequentemente in sovrappeso o obeso.

### Personalizzazione della terapia con analoghi ultrarapidi

L'utilizzo degli analoghi ultrarapidi dell'insulina ha l'obiettivo di riprodurre la secrezione beta-cellulare fasica, che determina l'insulinizzazione in risposta al pasto. Si tratta probabilmente della componente della secrezione insulinica endogena più difficile da riprodurre artificialmente. Infatti, la secrezione prandiale si adegua al contenuto del pasto in carboidrati, all'indice glicemico dei carboidrati assunti, alla velocità di assorbimento in relazione alla presenza di proteine e grassi, e alla durata del pasto. Ricreare fedelmente un sistema complesso che tenga in considerazione così tante variabili contemporaneamente rappresenta una sfida aperta in ambito diabetologico. Gli analoghi ultrarapidi dell'insulina attualmente in commercio sono tre: aspart, derivante dall'insulina umana per sostituzione della prolina B28 con un residuo di acido aspartico; lispro, derivante dall'inversione di lisina e prolina in penultima posizione nella catena B dell'insulina umana; glulisina, derivante dalla sostituzione dell'asparagina B3 con lisina e della lisina B29 con acido glutammico. I profili farmacodinamici di questi analoghi ultrarapidi sono generalmente considerati equivalenti, con un inizio dell'effetto entro i primi 15 minuti e una emivita di 2-3 ore<sup>30</sup>. Le insuline ultrarapide consentono un controllo della glicemia post-prandiale significativamente superiore rispetto all'insulina umana e possono essere somministrate immediatamente prima del pasto, durante o subito dopo il pasto, garantendo quindi una maggiore flessibilità. In alcuni studi, glulisina ha dimostrato un più rapido inizio dell'effetto rispetto a lispro e aspart<sup>31,32</sup> anche se non risulta che tale differenza si traduca in un beneficio clinico relativo a controllo glicemico, rischio di ipoglicemie e soddisfazione da parte dei pazienti. Anche se al momento non esistono dati scientifici a supporto dell'esistenza di differenze significative tra i tre analoghi ultrarapidi, essi non devono tuttavia essere considerati bioequivalenti. Infatti, come espresso da un recente *position statement* della Società Italiana di Diabetologia<sup>33</sup>, sulla base della scheda tecnica e delle esperienze cliniche, esistono sostanziali differenze in termini di: i) utilizzo in gravidanza

e allattamento; ii) uso in infusione endovenosa; iii) utilizzo in pazienti con insufficienza epatica e renale; iv) utilizzo nella popolazione pediatrica (Tab. II).

Dal punto di vista generale, di grande interesse è la scelta dello schema da attuare per l'inizio e la prosecuzione della terapia con gli analoghi ultrarapidi nel paziente con DMT2. Nei pazienti insulina-naïve, con prevalente o isolata iperglicemia post-prandiale, l'analogo ultrarapido può essere somministrato in corrispondenza di uno o più pasti, in associazione alla terapia ipoglicemizzante orale. Nei pazienti già in terapia insulinica basale l'analogo ultrarapido può essere somministrato inizialmente in corrispondenza del pasto che mostra la maggiore escursione glicemica (schema cosiddetto basal-plus), oppure ai 3 pasti nel contesto di una terapia basal-bolus. Infine, l'insulina ultrarapida può essere utilizzata in associazione preconstituita con gli analoghi protaminati ad azione intermedia (pre-miscelate) due o tre volte al giorno. A tal proposito, è utile ricordare che rispetto alla combinazione insulina umana/NPH, l'associazione aspart/aspart protaminata due volte al giorno determina un miglior controllo glicemico, con minore rischio di ipoglicemie, minore incremento di peso e maggiore protezione vascolare<sup>34-36</sup>. Uno studio recente dotato di importanti risvolti clinici ha confrontato gli schemi basal-plus a tappe, basal-bolus e pre-miscelata (aspart/aspart

protaminata) due volte al giorno in una coorte di quasi 600 diabetici tipo 2. Lo schema basal-plus a tappe ha dimostrato efficacia sovrapponibile rispetto alla duplice somministrazione giornaliera di pre-miscelata, mentre lo schema basal-bolus è risultato statisticamente superiore rispetto alla duplice pre-miscelata<sup>37</sup>. In pazienti diabetici tipo 2 che passano da terapia ipoglicemizzante orale a duplice somministrazione giornaliera di pre-miscelate, il rischio di ipoglicemie risulta essere relativamente basso<sup>38</sup>. Tuttavia, la terapia con insulina pre-miscelata si associava a una incidenza significativamente superiore (circa doppia) di ipoglicemie rispetto agli schemi basal-plus e basal-bolus<sup>37</sup>. Dal momento che lo schema basal-plus a tappe comporta un minore impegno da parte del paziente, risulta altrettanto efficace rispetto all'applicazione dello schema basal-bolus fin dall'inizio, e con un rischio ipoglicemico sovrapponibile, esso rappresenta ad oggi un'opzione utile per personalizzare la terapia insulinica nel DMT2<sup>39</sup>. In questo contesto, lo schema basal-bolus potrebbe essere invece considerato un passo successivo nell'ottimizzazione della terapia. Nell'ottica della personalizzazione della terapia, gli schemi di trattamento con insuline pre-miscelate possono rappresentare un compromesso in termini di rapporto rischio-beneficio nei pazienti con obiettivi glicemici meno stringenti e maggiori difficoltà di gestione domiciliare.

**TABELLA II. Utilizzo degli analoghi ultrarapidi in condizioni cliniche particolari (da Società Italiana di Diabetologia, mod.)<sup>33</sup>.**

	Aspart	Lispro	Glulisina
Gravidanza e allattamento	Può essere utilizzata durante la gravidanza	Dati retrospettivi non mostrano rischi specifici	Non vi sono dati sufficienti
Infusione endovenosa	Può essere somministrata. Stabile per 24 ore	Può essere somministrata. Stabile per 48 ore	Stabile per 48 ore. Non deve essere miscelata con glucosata o Ringer
Insufficienza epatica	La velocità di assorbimento risulta diminuita e più variabile	La risposta glucodinamica non è influenzata	Non vi sono dati
Insufficienza renale	Le proprietà farmacocinetiche sono mantenute. Non vi sono dati in dialisi	La risposta glucodinamica non è influenzata	Le proprietà farmacocinetiche sono mantenute
Popolazione pediatrica	Oltre i 2 anni di età le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche sono identiche a quelle della popolazione adulta	Oltre i 2 anni, le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche sono identiche a quelle della popolazione adulta	Non vi sono sufficienti informazioni cliniche in bambini al di sotto di 6 anni

## Schemi alternativi per compensare l'effetto tramonto

L'esperienza clinica suggerisce che in una certa percentuale di pazienti con DMT1, glargine e detemir somministrati prima di coricarsi (h 22.00) dimostrano una durata d'azione inferiore a 24 h, che si manifesta con incremento della glicemia durante il tardo pomeriggio (h 17.00-20.00) con conseguente iperglicemia pre-cena, fenomeno che si riproduce regolarmente in giornate differenti. Questa problematica di gestione clinica del DMT1, da alcuni definita "fenomeno tramonto", non ha una soluzione univoca e rappresenta un cosiddetto "unmet clinical need". I possibili approcci per risolvere il fenomeno tramonto includono: i) il controllo della glicemia capillare alle h 16.00-17.00 e la somministrazione di un bolo estemporaneo di insulina per correggere la tendenza all'iperglicemia; ii) l'utilizzo di una seconda somministrazione di insulina lenta in aggiunta a quella serale, solitamente a colazione o a pranzo; iii) la sostituzione dell'insulina ultrarapida del pranzo con una insulina pre-miscelata contenente, oltre all'insulina ultrarapida, 30-50% di insulina ad azione intermedia; iv) il passaggio alla terapia con microinfusore. Ognuno di questi approcci ha dei limiti: i) il paziente può non essere in grado di controllare tutti i giorni la glicemia capillare nel pomeriggio ed è comunque sottoposto a una iniezione aggiuntiva di insulina; ii) le due somministrazioni di insulina lenta si sovrappongono esponendo il paziente a un aumentato rischio di ipoglicemie in altri momenti della giornata; il paziente è comunque esposto a una iniezione aggiuntiva di insulina; iii) usando l'insulina pre-miscelata, le variazioni della dose di ultrarapida per adeguarla alla glicemia pre-pranzo e ai carboidrati del pasto comportano sempre variazioni proporzionali dell'insulina intermedia, comportando quindi rischio di iper- o ipoglicemia; iv) la terapia con microinfusore è costosa per il SSN, richiede educazione terapeutica, particolare impegno da parte del paziente e non è adeguata a tutti i pazienti con DMT1. La scelta di uno di questi approcci viene effettuata a discrezione del diabetologo e in maniera da essere individualizzata per ciascun paziente. Emerge pertanto la necessità di identificare altre strategie per affrontare il fenomeno tramonto in maniera più efficace, sicura e accettabile per il paziente <sup>40</sup>. La nuova insulina degludec è un analogo ultralento approvato dall'EMA per l'uso sottocutaneo in pazienti con diabete mellito ed è commercializzata in alcu-

ni paesi europei. La modificazione che rende degludec un'insulina ultralenta è l'aggiunta di una catena di acido esadecanedioico alla lisina in posizione B29 dell'insulina umana <sup>41</sup>. Ciò garantisce la formazione di un deposito sottocutaneo sottoforma di multi-esameri solubili, da cui l'insulina monomero viene lentamente rilasciata. Dopo iniezione sottocutanea, il tempo di inizio dell'azione di degludec è di 30-90 minuti, non è presente un picco e la durata d'azione supera le 24 ore (arrivando anche a 36-48 ore in maniera dose-dipendente). Negli studi clinici di fase 3 in pazienti con DMT1, degludec ha dimostrato un controllo glicemico simile in termini di HbA<sub>1c</sub>, ma con una riduzione significativa delle ipoglicemie, soprattutto notturne rispetto a glargine <sup>42-45</sup>. Ciò è stato attribuito a una verosimile minore variabilità farmacodinamica di degludec rispetto a glargine <sup>46</sup>. Data la lunga durata d'azione di degludec, la tempistica della somministrazione può essere più flessibile rispetto all'uso di glargine e detemir <sup>47 48</sup>. Come conseguenza, è stato riportato che la qualità della vita nel paziente con DMT1 può significativamente migliorare grazie alla terapia con degludec <sup>49</sup>. È ipotizzabile che, in virtù della lunga durata d'azione, l'uso dell'insulina degludec fornisca una soluzione razionale al problema clinico del fenomeno tramonto.

## Bibliografia

- Bianchi C, Del Prato S. *Metabolic memory and individual treatment aims in type 2 diabetes--outcome-lessons learned from large clinical trials*. Rev Diabet Stud 2011;8:432-40.
- Hoogwerf BJ. *Does intensive therapy of type 2 diabetes help or harm? Seeking accord on ACCORD*. Cleve Clin J Med 2008;75:729-37.
- Juurinen L, Tiikkainen M, Hakkinen AM, et al. *Effects of insulin therapy on liver fat content and hepatic insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007;292:E829-35.
- Koehler G, Treiber G, Wutte A, et al. *Pharmacodynamics of the long-acting insulin analogues detemir and glargine following single-doses and under steady-state conditions in patients with type 1 diabetes*. Diabetes Obes Metab 2014;16:57-62.
- Heller S, Koenen C, Bode B. *Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: a 52-week, multinational, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target noninferiority trial*. Clin Ther 2009;31:2086-97.
- Swinnen SG, Dain MP, Aronson R, et al. *A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs*. Diabetes Care 2010;33:1176-8.
- Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Mariano V, et al. *Optimized glycaemic control achieved with add-on basal insulin therapy improves indexes of endothelial damage and re-*

- generation in type 2 diabetic patients with macroangiopathy: a randomized crossover trial comparing detemir vs. glargine. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:718-25.
- 8 Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. *Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia*. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
  - 9 Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, et al. *Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy*. *Diabet Med* 2007;24:635-42.
  - 10 Meneghini L, Kesavadev J, Demissie M, et al. *Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:729-36.
  - 11 Little S, Shaw J, Home P. *Hypoglycemia rates with basal insulin analogs*. *Diabetes Technol Ther* 2011;13(Suppl. 1):S53-64.
  - 12 Arutchelvam V, Heise T, Dellweg S, et al. *Plasma glucose and hypoglycaemia following exercise in people with Type 1 diabetes: a comparison of three basal insulins*. *Diabet Med* 2009;26:1027-32.
  - 13 Heise T, Nosek L, Ronn BB, et al. *Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes*. *Diabetes* 2004;53:1614-20.
  - 14 Asamoah E. *Variability of insulin action and clinical effects*. *Endocrinologist* 2007;17:282-90.
  - 15 Tone A, Iseda I, Higuchi C, et al. *Comparison of insulin detemir and insulin glargine on glycemic variability in patients with type 1 and type 2 diabetes*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118:320-4.
  - 16 Niskanen L, Virkamaki A, Hansen JB, et al. *Fasting plasma glucose variability as a marker of nocturnal hypoglycemia in diabetes: evidence from the PREDICTIVE study*. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;86:e15-8.
  - 17 Mitri J, Hamdy O. *Diabetes medications and body weight*. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:573-84.
  - 18 Carlson MG, Campbell PJ. *Intensive insulin therapy and weight gain in IDDM*. *Diabetes* 1993;42:1700-7.
  - 19 Russell-Jones DL, Umpleby M. *Protein anabolic action of insulin, growth hormone and insulin-like growth factor I*. *Eur J Endocrinol* 1996;135:631-42.
  - 20 Schwartz MW, Porte D Jr. *Diabetes, obesity, and the brain*. *Science* 2005;307:375-9.
  - 21 Fakhoury W, Lockhart I, Kotchie RW, et al. *Indirect comparison of once daily insulin detemir and glargine in reducing weight gain and hypoglycaemic episodes when administered in addition to conventional oral anti-diabetic therapy in patients with type-2 diabetes*. *Pharmacology* 2008;82:156-63.
  - 22 McAdam-Marx C, Bouchard J, Aagren M, et al. *Analysis of glycaemic control and weight change in patients initiated with human or analog insulin in an US ambulatory care setting*. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:54-64.
  - 23 Dornhorst A, Luddeke HJ, Sreenan S, et al. *Insulin detemir improves glycaemic control without weight gain in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the PREDICTIVE study*. *Int J Clin Pract* 2008;62:659-65.
  - 24 Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, et al. *Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes*. *Clin Ther* 2006;28:1569-81.
  - 25 Monami M, Marchionni N, Mannucci E. *Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis*. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:372-8.
  - 26 Tinahones FJ, Gómez-Huelgas R, García-Alegria J, et al. *Fat distribution, HbA<sub>1c</sub> and hypoglycaemia in overweight and obese patients with type 2 diabetes: a comparison of NPH and insulin detemir from a pilot randomised clinical trial*. *Diabetologia* 2011;54:S273.
  - 27 Hallschmid M, Jauch-Chara K, Korn O, et al. *Euglycemic infusion of insulin detemir compared with human insulin appears to increase direct current brain potential response and reduces food intake while inducing similar systemic effects*. *Diabetes* 2010;59:1101-7.
  - 28 Zachariah S, Sheldon B, Shojaee-Moradie F, et al. *Insulin detemir reduces weight gain as a result of reduced food intake in patients with type 1 diabetes*. *Diabetes Care* 2011;34:1487-91.
  - 29 Hendriksen KV, Jensen T, Oturai P, et al. *Effects of insulin detemir and NPH insulin on renal handling of sodium, fluid retention and weight in type 2 diabetic patients*. *Diabetologia* 2012;55:46-50.
  - 30 Home PD. *The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences*. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:780-8.
  - 31 Heise T, Nosek L, Spitzer H, et al. *Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro*. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:746-53.
  - 32 Arnolds S, Rave K, Hovelmann U, et al. *Insulin glulisine has a faster onset of action compared with insulin aspart in healthy volunteers*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118:662-4.
  - 33 Società Italiana di Diabetologia. *Position statement su analoghi rapidi*. <http://www.siditalia.it/component/content/article/114-in-primo-piano-soci/628-position-statement-su-analoghi-rapidi.html>. Accessed May 2014.
  - 34 Velojic-Golubovic M, Mikic D, Pesic M, et al. *Biphasic insulin aspart 30: better glycaemic control than with premixed human insulin 30 in obese patients with type 2 diabetes*. *J Endocrinol Invest* 2009;32:23-7.
  - 35 Levit S, Toledano Y, Wainstein J. *Improved glycaemic control with reduced hypoglycaemic episodes and without weight gain using long-term modern premixed insulins in type 2 diabetes*. *Int J Clin Pract* 2011;65:165-71.
  - 36 Ohira M, Endo K, Oyama T, et al. *Improvement of post-prandial hyperglycemia and arterial stiffness upon switching from premixed human insulin 30/70 to biphasic insulin aspart 30/70*. *Metabolism* 2011;60:78-85.
  - 37 Riddle MC, Rosenstock J, Vlainic A, et al. *Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin vs. basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections*. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:396-402.
  - 38 Pirags V, El Damassy H, Dabrowski M, et al. *Low risk of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus starting insulin therapy with premixed insulin analogues BID in outpatient settings*. *Int J Clin Pract* 2012;66:1033-41.
  - 39 Nicolucci A, Del Prato S, Vespasiani G. *Optimizing insulin glargine plus one injection of insulin glulisine in type 2 diabetes in the ELEONOR study: similar effects of telecare and conventional self-monitoring of blood glucose on patient functional health status and treatment satisfaction*. *Diabetes Care* 2011;34:2524-6.
  - 40 Zinman B. *Newer insulin analogs: advances in basal insulin replacement*. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(Suppl. 1):6-10.
  - 41 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* 2012;29:2104-14.
  - 42 Heller S, Buse J, Fisher M, et al. *Insulin degludec, an ultra-*



- longacting basal insulin, vs. 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 2012;379:1489-97.
- <sup>43</sup> Bode BW, Buse JB, Fisher M, et al. *Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN® Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial.* Diabet Med 2013;30:1293-7.
- <sup>44</sup> Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, et al. *Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials.* Diabetes Obes Metab 2013;15:175-84.
- <sup>45</sup> Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, et al. *Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine.* Diabetes Care 2011;34:661-5.
- <sup>46</sup> Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. *Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes.* Diabetes Obes Metab 2012;14:859-64.
- <sup>47</sup> 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 2013;98:1154-62.
- <sup>48</sup> Hirsch IB, Bode B, Courreges JP, et al. *Insulin degludec/insulin aspart administered once daily at any meal, with insulin aspart at other meals vs. a standard basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes: a 26-week, phase 3, randomized, open-label, treat-to-target trial.* Diabetes Care 2012;35:2174-81.
- <sup>49</sup> Home PD, Meneghini L, Wendisch U, et al. *Improved health status with insulin degludec compared with insulin glargine in people with type 1 diabetes.* Diabet Med 2012;29:716-20.

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

# LE PROSPETTIVE FUTURE: NUOVE POSSIBILITÀ PER OTTIMIZZARE LA TERAPIA INSULINICA

Teresa Vanessa Fiorentino, Giorgio Sesti

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro*

## Introduzione

Il deficit insulinico, assoluto o relativo, del diabete mellito tipo 1 e 2 (DMT1 e DMT2) può essere corretto dalla terapia insulinica, che potenzialmente potrebbe ripristinare la normo-glicemia nelle persone con diabete senza limiti teorici nella sua efficacia. Tuttavia, nella pratica clinica, diversi fattori quali l'ipoglicemia, la paura dell'ipoglicemia e la preoccupazione per l'incremento ponderale, la scarsa aderenza delle persone con diabete al regime iniettivo, il mancato adeguamento della dose d'insulina in rapporto al profilo glicemico limitano l'efficacia del trattamento insulinico<sup>1</sup>. Come risultato, anche dopo anni di terapia insulinica, in molte persone con diabete non è raggiunto un adeguato controllo glicemico. La terapia iniettiva, inoltre, di per sé, costituisce per numerose persone con diabete un onere che contribuisce alla ripetuta omissione della dose insulinica e assieme alla scarsa flessibilità del regime insulinico, all'ipoglicemia e/o al timore dell'ipoglicemia influenza negativamente la qualità di vita della persona con diabete.

Le ricerche biomediche hanno permesso di realizzare analoghi d'insulina umana con differenti proprietà farmacocinetiche (rapido o lento assorbimento) al fine di emulare la fisiologica secrezione insulinica<sup>2</sup>. Quest'ultima è caratterizzata da un rilascio continuo e stabile dell'ormone, immagazzinato all'interno delle vescicole dell'apparato del Golgi delle cellule beta sotto forma di esameri, in condizioni basali e da picchi in corrispondenza dei pasti, in cui i livelli d'insulina plasmatica raggiungono la massima concentrazione dopo 45-60 minuti dall'ingestione per ritornare ai valori basali entro 2-3 ore.

## Le insuline "basali" attuali vs. l'insulina basale ideale

Al fine di mimare la secrezione basale d'insulina e di ridurre la frequenza d'iniezioni per le persone

con diabete, nel corso degli ultimi 60 anni, si è cercato di prolungare la durata d'azione dell'ormone e di sviluppare, appunto, insuline ad azione lenta. Le strategie finora utilizzate per sviluppare insuline basali capaci di essere assorbite lentamente sono differenti e risultano, di fatto, in profili farmacodinamici sostanzialmente diversi. Le insuline ad azione prolungata finora disponibili sono: l'insulina NPH, gli analoghi glargine, detemir e l'insulina lispro protamina (ILPS).

L'insulina NPH è il risultato dell'aggiunta di zinco-protamina all'insulina che consente una lenta dissociazione e una "intermedia" (12-16 ore) durata d'azione<sup>3</sup>. Presentando un profilo di assorbimento molto variabile con un picco d'azione dopo 6 ore, l'insulina NPH è associata a un maggior rischio di ipoglicemia, prevalentemente notturna. I limiti dell'insulina NPH hanno portato allo sviluppo degli analoghi d'insulina basale glargine e detemir, rispettivamente nel 2000 e nel 2004. L'insulina glargine<sup>4</sup> è un analogo dell'ormone nativo in cui sono stati aggiunti due residui d'arginina in posizione B30 insieme alla sostituzione dell'acido aspartico in posizione A21 con la glicina, tali modificazioni spostano il punto isoelettrico della molecola rendendola solubile in ambiente acido. Pertanto, una volta iniettata nel sottocute la preparazione forma microparticelle che vengono assorbite lentamente. L'insulina glargine presenta, quindi, una prolungata durata d'azione, circa 18-24 ore, e non ha un evidente picco di azione, nonostante alcuni studi abbiano dimostrato una variabilità farmacocinetica inter- e intra-individuale e, in alcuni casi, picchi d'azione, soprattutto alle dosi più elevate<sup>5</sup>. Studi clinici di confronto<sup>6-9</sup> e meta-analisi di studi clinici<sup>10 11</sup> suggeriscono che l'insulina NPH e l'insulina glargine sono equamente efficaci nel raggiungere un buon controllo metabolico, ma con il vantaggio che il trattamento con glargine è associato a un rischio di ipoglicemia notevolmente inferiore<sup>6-12</sup>.

L'insulina detemir è un altro analogo insulinico in cui una catena laterale di acidi grassi è stata aggiunta in posizione B29<sup>13</sup>. L'acetilazione dell'insulina con l'acido grasso conferisce alla molecola la capacità di legarsi all'albumina con alta affinità nel tessuto sottocutaneo e nel compartimento intravascolare, rendendo la sua attività biologica meno variabile e più prolungata (circa 16-18 ore). L'insulina detemir ha dimostrato un'efficacia terapeutica sovrapponibile all'insulina glargine; tuttavia, la sua durata d'azione non sempre riesce a coprire l'arco delle 24 ore e, pertanto, un certo numero di pazienti necessita di una duplice somministrazione giornaliera<sup>14</sup>. Anche l'insulina detemir ha dimostrato nel confronto con la NPH una riduzione del rischio d'ipoglicemia, una minore variabilità di azione e un minore incremento ponderale che accompagna quasi ineluttabilmente il miglioramento del controllo della glicemia<sup>11 12 15 16</sup>. Studi clinici di confronto<sup>17-21</sup> e meta-analisi di studi clinici<sup>22</sup> in soggetti con DMT2 suggeriscono che l'insulina glargine e l'insulina detemir sono equamente efficaci nel raggiungere un buon controllo metabolico, ma con il vantaggio che il trattamento con detemir è associato a un minore incremento ponderale<sup>17-22</sup>.

La sospensione d'insulina lispro protamina (ILPS) è una formulazione ad azione prolungata costituita da insulina lispro co-cristallizzata con protamina, in tal modo da rallentarne l'assorbimento sottocutaneo. Studi clinici di confronto tra l'insulina glargine o l'insulina detemir e l'insulina ILPS in soggetti con DMT2 in trattamento con ipoglicemizzanti orali hanno dimostrato la non inferiorità del trattamento con l'insulina ILPS rispetto a glargine o detemir in termini di controllo metabolico<sup>23-26</sup>, ma con il vantaggio che il trattamento con glargine era associato a un minore rischio di ipoglicemia notturne<sup>24-26</sup>.

Tuttavia, nonostante i progressi effettuati, i profili farmacocinetici delle insuline a lunga durata d'azione attualmente disponibili non permettono a queste ultime di garantire una ottimale "basalizzazione"<sup>2</sup>.

Un'insulina basale ideale dovrebbe: 1) mantenere una concentrazione plasmatica costante e stabile per più di 24 ore; 2) non presentare picchi d'azione; 3) garantire una riproducibilità di assorbimento e di farmacodinamica; 4) non causare ipoglicemie; 5) permettere uno schema di somministrazione flessibile e quindi garantire una ottimale basalizzazione anche se somministrata in diversi momenti della giornata. L'assenza di picchi e una bassa variabilità d'azione sono

delle caratteristiche fondamentali per un'insulina basale necessaria per ridurre il rischio di episodi ipoglicemici. L'ipoglicemia è il più comune effetto collaterale della terapia insulinica e, oltre ad aumentare la mortalità e il rischio di eventi cardiovascolari<sup>27 28</sup>, rappresenta un ostacolo al raggiungimento di un controllo glicemico ottimale, limitando da una parte l'aderenza del paziente allo schema terapeutico e dall'altra il potenziamento della terapia da parte del medico per raggiungere il target terapeutico<sup>29-32</sup>. Gli analoghi dell'insulina glargine e detemir pur avendo un profilo d'azione più prolungato, che ne consente la mono-somministrazione giornaliera, con un picco meno marcato rispetto all'insulina NPH<sup>33</sup>, hanno un effetto ipoglicemizzante variabile nell'arco delle 24 ore dopo una unica dose giornaliera. Quando la dose d'insulina basale è somministrata la sera, com'è generalmente fatto per titolare il dosaggio sulla base dei valori di glicemia a digiuno del mattino, un incremento del profilo cinetico può concorrere insieme con la variabilità nella velocità di assorbimento ad aumentare il rischio d'ipoglicemia notturna (sia pure ridotto rispetto all'insulina NPH). L'effetto ipoglicemizzante, inoltre, tende a ridursi durante il giorno a distanza di ore dalla somministrazione serale; tale fenomeno può rendere necessaria in alcuni pazienti la somministrazione di due dosi giornaliere. Questo schema, tuttavia, tende ad aumentare la dose complessiva giornaliera in modo sproporzionato per mantenere un adeguato controllo glicemico, aumentando di conseguenza il rischio d'ipoglicemie, e a ridurre ulteriormente la compliance del paziente alla terapia insulinica. Inoltre, avendo una durata d'azione inferiore alle 24 ore nessuna insulina ad azione prolungata attualmente in commercio riesce a raggiungere lo steady state, condizione farmacocinetica che si potrebbe raggiungere dopo pochi giorni di trattamento qualora l'assorbimento della molecola fosse più prolungato e in cui i livelli circolanti di insulina si mantengano stabili risentendo in minor misura dell'orario di somministrazione.

Pertanto, nonostante i successi conseguiti finora, le insuline ad azione prolungata ad oggi disponibili non soddisfano pienamente i requisiti che consentono di raggiungere una ottimale "basalizzazione" capace di rispondere alle esigenze del medico e della persona con diabete.

### **Insulina degludec: un nuovo analogo insulinico a lunga durata d'azione**

L'insulina degludec è un nuovo analogo insulinico che ha la stessa sequenza amminoacidica

dell'ormone nativo eccetto per la delezione del residuo Thr30 della catena B e l'aggiunta di una catena di acido grasso a 16 atomi di carbonio a livello di LysB29. Nella sua formulazione farmaceutica, che contiene fenolo e zinco come eccipienti stabilizzanti, l'insulina degludec forma di-esameri solubili e stabili. Dopo l'iniezione nel tessuto sottocutaneo e la diffusione del fenolo, i di-esameri si aggregano rapidamente per formare dei lunghi filamenti grazie al legame che si stabilisce tra la catena dell'acido grasso di un esamero e il core contenente zinco dell'esamero adiacente. Da questi complessi multi-esamERICI e in particolare dalla zona terminale della catena lo zinco diffonde gradualmente causando la lenta e progressiva dissociazione degli esameri in dimeri e monomeri, forme biologicamente attive dell'ormone, che raggiungono il compartimento intravascolare dove instaurano un legame reversibile con l'albumina<sup>34,35</sup>.

Come dimostrato da studi di farmacocinetica, l'insulina degludec presenta un'emivita superiore alle 24 ore, circa il doppio rispetto all'insulina glargine e permane dosabile in circolo per più di 96 ore dalla somministrazione. La durata d'azione della degludec supera le 24 ore; l'effetto ipoglicemizzante, infatti, è mantenuto per oltre 42 ore dall'iniezione<sup>35</sup>. L'insulina degludec ha un profilo farmacocinetico stabile che si traduce in uno stabile e prevedibile effetto ipoglicemizzante. Oltre ad avere una lunga durata d'azione e un profilo farmacodinamico e farmacocinetico "piatto", l'insulina degludec presenta una bassa variabilità d'azione e quindi un effetto ipoglicemizzante maggiormente prevedibile rispetto a glargine<sup>36,37</sup>. La variabilità dell'effetto ipoglicemizzante dell'insulina degludec è stata valutata e comparata all'insulina glargine in uno studio in doppio cieco che ha randomizzato 54 pazienti con DMT1 a ricevere 0,4 U/kg di insulina degludec o glargine una volta al giorno per 12 giorni. I soggetti sono stati sottoposti a clamp euglicemico della durata di 24 h con glicemia fissata a 5,5 mmol/l a distanza di 6, 9 e 12 giorni dall'inizio del trattamento<sup>36</sup>. La variazione nei tre giorni del clamp della velocità d'infusione totale di glucosio (GIR), una misura che riflette l'effetto ipoglicemizzante, era ridotta del 75% con l'insulina degludec rispetto a glargine. La farmacodinamica di degludec è risultata tale che la quantità di glucosio somministrata, al fine di prevenire una riduzione della glicemia in seguito a una singola somministrazione sottocutanea, era identica nelle prime 12 ore e nelle seconde 12 ore<sup>37</sup>. È stata osservata una più bassa variabilità

da un giorno all'altro nella fluttuazione attorno al valore medio di GIR durante il periodo di 24 h del clamp con degludec rispetto a glargine, con valori di coefficienti di variazione di 31 vs. 73%, rispettivamente;  $p < 0,0001$ <sup>37</sup>. La minore variabilità intra-individuale dell'azione di degludec è stata costante nel tempo, mentre la variabilità di glargine tendeva ad aumentare apprezzabilmente dopo 8 ore. Le proprietà farmacodinamiche dell'insulina degludec non sono significativamente influenzate dal sito di iniezione, con una farmacocinetica complessiva leggermente ridotta (~6%) con la somministrazione nella coscia rispetto all'addome o al deltoide.

La farmacocinetica dell'insulina degludec, inoltre, non sembra essere influenzata dalla funzionalità renale o epatica. In uno studio condotto su 30 soggetti affetti da DMT1 o DMT2 le proprietà farmacocinetiche dell'insulina degludec sono state analizzate in soggetti con funzionalità renale normale, insufficienza renale lieve, moderata, severa o con insufficienza renale terminale. Tutti i soggetti ricevevano una singola dose di degludec 0,4 U/kg, eccetto i pazienti in trattamento dialitico a cui venivano somministrate due dosi di degludec 0,4 U/kg, la prima al termine della seduta dialitica e la seconda circa 13 ore antecedentemente la seduta dialitica. I livelli plasmatici e la clearance della degludec non erano influenzati dal grado di insufficienza renale e il trattamento dialitico, inoltre, non influenzava il profilo farmacocinetico dell'insulina degludec<sup>38</sup>.

Un altro studio ha invece confrontato le proprietà farmacocinetiche di una singola somministrazione di degludec 0,4 U/kg in 24 soggetti con disfunzione epatica lieve (Child-Pugh grado A), moderata (Child-Pugh grado B) e severa (Child-Pugh grado C) con quelle di soggetti con funzionalità epatica normale. I parametri farmacocinetici analizzati (area sotto curva dei livelli sierici di degludec, la concentrazione plasmatica massima e la clearance di degludec) erano simili tra i soggetti con una compromessa funzionalità epatica e i soggetti con una funzionalità epatica normale e il profilo farmacocinetico non era influenzato dal grado di funzionalità epatica<sup>39</sup>.

Collettivamente, i dati di farmacocinetica e farmacodinamica disponibili supportano l'idea che l'insulina degludec possa fornire un effetto ipoglicemizzante costante e di lunga durata. Tali proprietà potrebbero avere una serie di ripercussioni positive sulla frequenza delle somministrazioni e sul profilo di sicurezza della molecola. In particolare, con la somministrazione mono-

giornaliera, l'insulina degludec potrebbe garantire una concentrazione e un effetto stabile con un basso rapporto picco/valle, che, accoppiato a una bassa variabilità da un giorno all'altro, dovrebbe portare a un minor rischio d'ipoglicemia. Un'altra implicazione della lunga emivita e della bassa variabilità di degludec è che l'orario di somministrazione dell'insulina appare meno critico e da questo potrebbe derivare una maggiore flessibilità e, di conseguenza, una maggiore aderenza del paziente alla terapia iniettiva.

### Efficacia e sicurezza dell'insulina degludec

L'efficacia e la sicurezza dell'insulina degludec sono state valutate negli studi clinici BEGIN<sup>®</sup> che rappresentano il più vasto e completo programma di fase 3 intrapreso per un tipo di insulina, con più di 5.500 pazienti reclutati. Gli studi BEGIN<sup>®</sup> sono stati condotti sia in soggetti affetti da DMT1, sia nei in soggetti con DMT2 e hanno valutato gli effetti dell'insulina degludec sia quando usata nello schema di terapia basal + bolus, sia nel trattamento combinato con ipoglicemizzanti orali. Nella maggior parte di questi studi, l'insulina glargine è stata utilizzata come comparatore attivo usando un protocollo treat-to-target avendo come bersaglio per la titolazione i livelli di glicemia a digiuno. Quest'approccio è destinato a tradursi in un simile livello di raggiungimento del controllo glicemico e, pertanto, la valutazione statistica primaria di efficacia è stata la non inferiorità di degludec, sulla base di una differenza a priori di 0,4% del valore di HbA<sub>1c</sub>. Con quest'approccio, è possibile fare emergere differenze tra i trattamenti in altri parametri, come ad esempio la frequenza di eventi ipoglicemici.

Negli studi di fase 2, l'insulina degludec ha mostrato una bassa incidenza di ipoglicemia, per cui nei successivi studi di fase 3 è stato adottato un più ambizioso obiettivo di titolazione della glicemia a digiuno (mirando a 4,0-4,9 mmol/L) di quanto era stato precedentemente utilizzato in altri trial con disegno treat-to-target.

### Studi clinici in pazienti con DMT1

In uno studio di fase 2 condotto su 178 soggetti affetti da DMT1, i partecipanti sono stati randomizzati a ricevere per 16 settimane degludec 600 µmol/L (IDeg600), degludec 900 µmol/L (IDeg900) o glargine in mono-somministrazione giornaliera, in combinazione con insulina aspart ai pasti <sup>40</sup> (Tab. I). L'endpoint primario era la riduzione di HbA<sub>1c</sub> dopo 16 settimane di trattamento. Endpoint secondari di efficacia erano le variazioni nelle dosi d'insulina basale e prima dei pasti, le variazioni di glicemia a digiuno e del profilo glicemico. I livelli di HbA<sub>1c</sub> si sono ridotti di  $-0,57 \pm 0,76\%$  nel gruppo trattato con IDeg600, di  $-0,5 \pm 0,78\%$  nel gruppo randomizzato a IDeg900 e di  $-0,62 \pm 0,68\%$  nel gruppo in trattamento con glargine (differenze non significative). I livelli di glicemia a digiuno si sono ridotti di  $-1,6 \pm 4,66$  mmol/L,  $-2,06 \pm 5,17$  mmol/L e  $-0,54 \pm 4,36$  mmol/L rispettivamente con IDeg600, IDeg900 e glargine. Non vi erano differenze tra i tre gruppi sui livelli glicemici valutati con automonitoraggio. Il tasso d'ipoglicemie è risultato più basso nel gruppo trattato con IDeg 600 o IDeg900 rispettivamente del 28% (Rate Ratio, RR, 0,72; 95% IC 0,52-1,00) e del 10% (RR 0,90; 95% IC 0,65-1,24) rispetto ai pazienti trattati con glargine. In particolare, il rischio d'ipoglicemie

**TABELLA I. Risultati di studi clinici su efficacia e sicurezza dell'insulina degludec in pazienti con diabete mellito tipo 1.**

Autori (anno)	Comparatore	Numero partecipanti	Durata	Schema terapeutico
Birkeland (2011) <sup>40</sup>	Glargine	N = 178	16 settimane	Basal + bolus (aspart)
Heller (2012) <sup>41</sup>	Glargine	N = 629	1 anno	Basal + bolus (aspart)
Bode (2013) <sup>42</sup>	Glargine	N = 469	2 anni	Basal + bolus (aspart)
Davies (2014) <sup>43</sup>	Detemir	N = 512	26 settimane	Basal + bolus (aspart)

NS: non significativo.

## Le prospettive future: nuove possibilità per ottimizzare la terapia insulinica

notturne era ridotto del 58% nel gruppo IDeg600 (RR 0,42; 95% IC 0,25-0,69) e del 29% nel gruppo IDeg900 (RR 0,71; 95% IC 0,44-1,16)<sup>40</sup>.

In un altro studio (BEGIN® Basal-Bolus Type 1) della durata di 1 anno, 629 soggetti con DMT1 sono stati randomizzati a ricevere insulina degludec o glargine in combinazione con insulina aspart ai pasti (Tab. I). L'endpoint primario era la non inferiorità di degludec dopo 52 settimane di trattamento. La somministrazione di degludec si è dimostrata capace di garantire un controllo glicemico paragonabile a quello con glargine. I livelli di HbA<sub>1c</sub> si sono ridotti di -0,40 e -0,39% rispettivamente nel gruppo trattato con degludec o con glargine (differenze non significative) e non vi erano differenze statisticamente significative nel numero di pazienti che raggiungevano un valore di HbA<sub>1c</sub> inferiore a 7% tra i due gruppi di trattamento (40% nel gruppo degludec vs. 43% del gruppo glargine), così come nei livelli di glicemia a digiuno raggiunti al termine del trial. L'incremento ponderale era simile nei due gruppi (+1,8 kg con degludec e +1,6 kg con glargine; p = 0,62). Nonostante l'incidenza d'ipoglicemie confermate (glicemia capillare inferiore a 55 mg/dl e/o episodi ipoglicemici severi che richiedevano assistenza) fosse simile tra i due gruppi (42,54 vs. 40,18 episodi per paziente per anno di esposizione), gli episodi di ipoglicemia notturna erano meno frequenti con degludec (4,41 vs. 5,86 episodi per paziente per anno di esposizione), risultando così in una riduzione del 25% del rischio di ipoglicemie notturne rispetto all'insulina glargine (RR = 0,75; 95% IC 0,59-0,96; p = 0,021)<sup>41</sup>.

In un'estensione dello studio BEGIN® Basal-Bolus Type 1 della durata di un anno, è stata con-

fermata la riduzione pari al 25% dell'incidenza d'ipoglicemie notturne nei soggetti trattati con degludec rispetto a quelli trattati con glargine (p = 0,02), mentre il tasso d'ipoglicemie severe, la riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> e della glicemia a digiuno erano comparabili tra i due gruppi di trattamento (Tab. I). Nonostante il compenso glicemico raggiunto con i due trattamenti fosse simile, i soggetti del gruppo degludec richiedevano una minore dose d'insulina basale (-12%, p < 0,001) e d'insulina totale giornaliera (-9%; p = 0,002)<sup>42</sup>. In un altro studio effettuato su 512 soggetti affetti da DMT1, l'efficacia e la tollerabilità della degludec sono state comparate con quelle della detemir, entrambe in associazione con l'insulina aspart ai pasti. L'endpoint primario era rappresentato dalla non inferiorità di degludec rispetto a detemir nel ridurre i livelli di HbA<sub>1c</sub>. Dopo 26 settimane di trattamento i livelli di HbA<sub>1c</sub> diminuivano di -0,73 e -0,65% rispettivamente con degludec e detemir, con una differenza tra i due trattamenti di -0,09% (95% IC -0,23-0,05) che confermava la non inferiorità di efficacia di degludec rispetto a detemir (Tab. I). Il numero di soggetti che raggiungevano il target di HbA<sub>1c</sub> < 7% non era significativamente differente tra i due gruppi di trattamento (degludec vs. detemir: 41,1% vs. 37,3%). L'incidenza di episodi ipoglicemici confermati era simile tra i due gruppi (degludec: 45,83 vs. detemir: 45,69 episodi per paziente per anno di esposizione; p = 0,86), mentre le ipoglicemie notturne erano meno frequenti con degludec rispetto a detemir (4,14 vs. 5,93 episodi per paziente per anno di esposizione, p = 0,005). La dose media giornaliera totale d'insulina nel gruppo trattato con degludec

Variatione dal basale di HbA <sub>1c</sub> (%)	HbA <sub>1c</sub> outcome	Differenze nel tasso di ipoglicemie tra degludec e comparatore	p
-0,57 (IDeg600) vs. -0,54 (IDeg600) vs. -0,62 (glargine)	Differenze statisticamente non significative	Confermate -28% Notturne -58%	NS
-0,4 vs. -0,39	Non inferiorità	Confermate +7% Notturne -25%	NS 0,02
-0,27 vs. -0,24	Non inferiorità	Confermate -2% Notturne -25%	NS 0,02
-0,73 vs. -0,65	Non inferiorità	Confermate -2% Notturne -34%	NS 0,005

(0,89 U/kg) era comparabile a quella del gruppo trattato con detemir (1,03 U/kg), mentre l'incremento ponderale osservato al termine dello studio era maggiore con degludec (+1,5 kg) rispetto a detemir (+0,4 kg,  $p < 0,0001$ )<sup>43</sup>.

In uno studio recentemente pubblicato è stata analizzata la risposta degli ormoni contro-regolatori all'ipoglicemia in 28 soggetti con DMT1 randomizzati a ricevere degludec o glargine. Dopo 5 giorni di trattamento, periodo necessario affinché fossero raggiunti livelli circolanti stabili di glargine o degludec, i soggetti sono stati sottoposti a clamp ipoglicemico durante il quale venivano monitorizzati i parametri vitali, i sintomi ipoglicemici, le funzioni cognitive, la glicemia e i livelli degli ormoni contro-regolatori adrenalina, noradrenalina, glucagone, cortisolo e GH. Il compenso glicemico e il numero di episodi ipoglicemici nel corso dei 5 giorni di trattamento con degludec o glargine era comparabile tra i due gruppi. La caduta dei livelli glicemici nel corso del clamp ipoglicemico e l'incremento della glicemia durante l'infusione di glucosio al termine del clamp ipoglicemico erano simili tra degludec e glargine. Durante l'ipoglicemia indotta non sono state riscontrate differenze nei sintomi ipoglicemici, nella variazione delle funzioni cognitive e dei parametri vitali tra i soggetti trattati con glargine o degludec, tuttavia la

risposta degli ormoni contro-regolatori all'ipoglicemia era maggiore e più rapida nei soggetti trattati con degludec nei 5 giorni precedenti, come dimostrato dai più alti livelli di GH, cortisolo e adrenalina (+2,44 [1,30, 4,60],  $p < 0,01$ ; +1,23 [1,01, 1,50];  $p < 0,05$  e +1,40 [0,96, 2,04],  $p = 0,07$ , rispettivamente)<sup>44</sup>.

### Studi clinici in pazienti con DMT2

L'efficacia e la sicurezza dell'insulina degludec, somministrata una volta al giorno o tre giorni alla settimana, è stata confrontata con quella dell'insulina glargine somministrata una volta al giorno in uno studio di fase 2 condotto su 245 soggetti affetti da DMT2 naïve per il trattamento insulinico e inadeguatamente controllati dalla terapia anti-diabetica orale<sup>45</sup> (Tab. II). L'endpoint primario era la variazione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> dal basale dopo 16 settimane di trattamento. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere in aggiunta a metformina: 1) degludec tre volte alla settimana; 2) degludec 600 µmol/L (IDeg600) una volta al giorno; 3) degludec 900 µmol/L (IDeg900) una volta al giorno; 4) glargine una volta al giorno<sup>45</sup>. I livelli di HbA<sub>1c</sub> si sono ridotti di -1,5, -1,3, -1,3 e -1,5% rispettivamente nei gruppi trattati con degludec tre volte la settimana, IDeg600, IDeg900 e glargine (differenze non significative). I livelli di glicemia a digiuno si sono ridotti di -4,2 mmol/L

**TABELLA II. Risultati di studi clinici su efficacia e sicurezza dell'insulina degludec in pazienti con diabete mellito tipo 2.**

Autori (anno)	Comparatore	Numero partecipanti	Durata	Schema terapeutico
Zinman (2011) <sup>45</sup>	Glargine	N = 245	16 settimane	Basal + metformina
Garber (2012) <sup>46</sup>	Glargine	N = 992	1 anno	Basal + bolus (aspart) con o senza metformina o pioglitazone
Zinman (2012) <sup>47</sup>	Glargine	N = 1030	1 anno	Basal + OAD
Rodbard (2013) <sup>48</sup>	Glargine	N = 1030	2 anni	Basal + OAD
Gough (2012) <sup>49</sup>	Glargine	N = 457	26 settimane	Basal + OAD
Philis-Tsimikas (2013) <sup>51</sup>	Sitagliptin	N = 458	26 settimane	Basal + OAD vs. OAD (+sitagliptin)

\* Insulina degludec vs. sitagliptin. OAD: antidiabetici orali; NS: non significativo.

## Le prospettive future: nuove possibilità per ottimizzare la terapia insulinica

nel gruppo trattato con degludec tre volte la settimana, di -3,6 mmol/L e -4,2 mmol/L nei gruppi trattati rispettivamente con IDeg600 e IDeg900, di -3,4 mmol/L nel gruppo trattato con glargine. Non vi erano differenze tra i tre gruppi riguardo al profilo glicemico valutato con automonitoraggio, il tasso d'ipoglicemie confermate e d'ipoglicemie notturne <sup>45</sup>.

In pazienti affetti da DMT2, l'insulina degludec ha dimostrato una efficacia terapeutica non inferiore a glargine e un minor rischio d'ipoglicemia quando usata come insulina basale nello schema basal-bolus <sup>46</sup>. Nello studio BEGIN<sup>®</sup> Basal-Bolus Type 2 della durata di 1 anno, 992 soggetti con DMT2 sono stati randomizzati a ricevere insulina degludec (n = 744) o glargine (n = 248) in combinazione con insulina aspartai pasti ± metformina o pioglitazone (Tab. II). L'endpoint primario era la non inferiorità di efficacia di degludec rispetto a glargine valutata come variazione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> dal basale dopo 52 settimane di trattamento, con un limite di non inferiorità di 0,4% per le differenze tra i trattamenti <sup>46</sup>. Il compenso glicemico ottenuto con degludec era sovrapponibile a quello ottenuto nei pazienti randomizzati a glargine. Infatti, i livelli di HbA<sub>1c</sub> si sono ridotti di -1,10% con degludec e di -1,18% con glargine (differenze non significative) e la percentuale di pazienti che

raggiungevano un valore di HbA<sub>1c</sub> inferiore a 7% era sovrapponibile tra i due gruppi di trattamento (49% nel gruppo degludec vs. 50% del gruppo glargine). Non vi erano differenze tra i due gruppi nei livelli di glicemia a digiuno, nel profilo glicemico misurato con l'automonitoraggio e nelle variazioni di peso (+3,6 kg con degludec e +4,0 con glargine). Pur garantendo un controllo glicemico paragonabile a quello con glargine, degludec si associava a un minor numero di episodi d'ipoglicemia confermata (11,09 vs. 13,63 episodi per paziente per anno di esposizione, rispettivamente), risultando così in una riduzione del 18% del rischio di ipoglicemie confermate rispetto all'insulina glargine (RR = 0,82; 95% IC 0,69-0,99; p = 0,0359). Anche gli episodi d'ipoglicemia notturna erano meno frequenti nel gruppo in trattamento con l'insulina degludec rispetto a quello trattato con glargine (1,39 vs. 1,84 episodi per paziente per anno di esposizione, rispettivamente), con una riduzione del 25% del rischio d'ipoglicemie confermate rispetto all'insulina glargine (RR = 0,75; 95% IC 0,58-0,99; p = 0,0399).

L'efficacia e la sicurezza dell'insulina degludec, somministrata in aggiunta alla terapia ipoglicemizzante orale in soggetti con DMT2 naïve per il trattamento insulinico, sono state confrontate con quelle della glargine nel trial clinico BEGIN<sup>®</sup>

Variazione dal basale di HbA <sub>1c</sub> (%)	HbA <sub>1c</sub> outcome	Differenze nel tasso di ipoglicemie tra degludec e comparatore		p
-1,5 degludec (3 volte la settimana) vs. -1,3 (IDeg600) vs. -1,3 (IDeg900) vs. -1,5 (glargine)	Differenze statisticamente non significative	Confermate	+17%	NS
		Confermate	-46%	
		Confermate	-46%	
-1,1 vs. -1,2	Non inferiorità	Confermate	-18%	0,035
		Notturme	-25%	
-1,06 vs. -1,1	Non inferiorità	Confermate	-18%	NS
		Notturme	-36%	
-1,1 vs. -1,3	Non inferiorità	Confermate	-16%	NS
		Notturme	-43%	
-1,3 vs. -1,3	Non inferiorità	Confermate	-14%	NS
		Notturme	-36%	
-1,52 vs. -1,09	Superiorità	Confermate	+281%*	0,0001
		Notturme	+93%*	



Once Long (Tab. II). In questo studio, 1.030 soggetti, con inadeguato controllo metabolico con la terapia ipoglicemizzante orale, sono stati randomizzati a ricevere insulina degludec o glargine in combinazione con metformina. L'endpoint primario era la non inferiorità di efficacia dell'insulina degludec rispetto a glargine valutata come variazione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> dal basale dopo 52 settimane di trattamento, con un limite di non inferiorità di 0,4% per le differenze tra i trattamenti<sup>47</sup>. I livelli di HbA<sub>1c</sub> si sono ridotti di -1,06 e di -1,19% nei pazienti trattati con degludec o con glargine rispettivamente (differenze non significative). La percentuale di pazienti che raggiungevano un valore di HbA<sub>1c</sub> < 7% era sovrapponibile tra il gruppo degludec e glargine (52% vs. 54%). La riduzione della glicemia a digiuno è risultata maggiore con degludec rispetto a glargine (differenza -0,43 mmol/L; 95% IC da -0,74 a -0,13; p = 0,005). Non vi erano differenze tra i due gruppi nel profilo glicemico misurato con l'automonitoraggio e nell'incremento ponderale (+2,4 kg con degludec e +2,1 con glargine, p = 0,28). Gli episodi d'ipoglicemia confermata erano comparabili nei due gruppi (1,52 episodi per paziente per anno di esposizione con degludec vs. 1,85 episodi per paziente per anno di esposizione con glargine; p = 0,106), mentre gli episodi d'ipoglicemia notturna erano meno frequenti con l'insulina degludec rispetto a glargine (0,25 vs. 0,39 episodi per paziente per anno di esposizione, rispettivamente), risultando così in una riduzione del 36% del rischio di ipoglicemie confermate rispetto all'insulina glargine (RR = 0,64; 95% IC 0,42-0,98; p = 0,038). L'estensione di un anno di questo studio ha valutato l'efficacia e la tollerabilità a lungo termine della degludec in confronto alla glargine. Dei 773 partecipanti randomizzati a degludec nel trial clinico BEGIN® Once Long, 505 soggetti hanno completato il secondo anno dello studio, mentre dei 257 partecipanti inizialmente randomizzati a glargine, 154 soggetti hanno completato il periodo di estensione di 2 anni. La dose d'insulina basale somministrata era identica tra il gruppo degludec (0,63 U/kg) e glargine (0,63 U/kg) alla fine dello studio. La riduzione di HbA<sub>1c</sub> osservata dopo 2 anni di trattamento con degludec era simile a quella riportata con glargine (-1,1% vs. -1,3%; p = 0,339), confermando la non inferiorità di efficacia di degludec rispetto a glargine. Il numero di episodi d'ipoglicemia confermata era simile tra i soggetti trattati con degludec o glargine (1,72 vs. 2,05 episodi per paziente per anno di trattamento; p = 0,115), mentre gli epi-

sodi d'ipoglicemia notturna confermata erano significativamente meno frequenti con degludec rispetto a glargine (0,27 vs. 0,46 episodi per paziente per anno; p = 0,002), al pari degli episodi di ipoglicemia severa (0,006 vs. 0,021 episodi per paziente per anno; p = 0,023) (Tab. II). L'incidenza di eventi avversi correlabili alla terapia insulinica risultava simile tra i due gruppi di trattamento. L'incremento ponderale riportato alla fine dello studio nei soggetti trattati con degludec era comparabile a quello osservato nei pazienti randomizzati a glargine (2,7 vs. 2,4 kg; p = 0,31)<sup>48</sup>. È stata formulata una preparazione di degludec contenente 200 unità/ml (IDeg 200) che è bioequivalente alla formulazione d'insulina degludec 100 unità/ml ma con un volume ridotto della metà. Nello studio BEGIN® Low Volume della durata di 26 settimane, l'efficacia e la sicurezza dell'insulina IDeg 200, somministrata in aggiunta alla terapia ipoglicemizzante orale, sono state confrontate con quelle dell'insulina glargine in 457 soggetti con DMT2 naïve per il trattamento insulinico<sup>49</sup>. L'endpoint primario era la non inferiorità di efficacia dell'insulina IDeg 200 rispetto a glargine. Una simile riduzione (-1,3%) dei livelli di HbA<sub>1c</sub> è stata riscontrata nei due gruppi dopo 26 settimane di trattamento e la percentuale di soggetti che raggiungevano un valore di HbA<sub>1c</sub> < 7% era sovrapponibile tra i due gruppi di trattamento (52% nel gruppo IDeg 200 vs. 56% del gruppo glargine). La riduzione dei livelli di glicemia a digiuno è risultata significativamente maggiore dopo trattamento con degludec (-3,7 mmol/L) rispetto a glargine (-3,4 mmol/L) (differenza tra i due trattamenti -0,42 [95% IC da -0,78 a -0,06]; p = 0,02). Non vi erano differenze tra i due gruppi nel profilo glicemico misurato con l'automonitoraggio e nell'incremento ponderale (+1,9 kg con IDeg 200 e +1,5 con glargine; p = NS). Gli episodi d'ipoglicemia confermata erano simili nei gruppi IDeg 200 e glargine (1,22 vs. 1,42 episodi per paziente per anno di esposizione; p = NS) così come gli episodi d'ipoglicemia notturna (0,18 vs. 0,28 episodi per paziente per anno di esposizione; p = NS) (Tab. II)<sup>49</sup>. In una meta-analisi degli studi BEGIN®, che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di degludec rispetto a glargine nei soggetti affetti da DMT2, è stato valutato il rischio di ipoglicemia nei soggetti che necessitavano di alte dosi di insulina > 60 U/die. Sono stati analizzati un totale di 3.372 soggetti trattati con degludec (2.262) o glargine (1.110). Più di un terzo dei soggetti trattati con degludec (35%) o glargine (34%) necessitavano di alte dosi di insulina al termine

degli studi clinici inclusi nella meta-analisi. La riduzione dei valori di  $HbA_{1c}$  era paragonabile in entrambi i gruppi di trattamento, con una differenza tra i due gruppi pari a 0,05% (95% IC: -0,08; 0,17;  $p = 0,44$ ). I livelli di glicemia a digiuno erano più bassi nei pazienti trattati con degludec rispetto a quelli randomizzati a glargine (differenza tra i due gruppi: -5,9 mg/dl, 95% IC: -11,4; -0,3;  $p = 0,04$ ), mentre l'incremento ponderale era simile tra i due gruppi di trattamento. Inoltre, il trattamento con degludec si associava a una significativa riduzione del rischio di ipoglicemie confermate del 21% (RR IDeg/IGlar: 0,79; 95% IC: 0,65-0,97;  $p = 0,02$ ) e del rischio di ipoglicemie notturne pari al 52% (RR IDeg/IGlar: 0,48; 95% IC: 0,35-0,66;  $p < 0,01$ ) rispetto al trattamento con glargine. Pertanto nei soggetti che necessitano di alti dosaggi d'insulina, la somministrazione di degludec, pur ottenendo un simile controllo glicemico rispetto a glargine, si associa a un minor rischio di ipoglicemie<sup>50</sup>. In uno studio condotto su 458 soggetti affetti da DMT2 naïve per il trattamento insulinico, inadeguatamente controllati dalla terapia antidiabetica orale, l'efficacia e la sicurezza dell'insulina degludec è stata confrontata con quella dell'inibitore della DDP-4 sitagliptin (Tab. II)<sup>51</sup>. I partecipanti sono stati randomizzati a degludec o sitagliptin in aggiunta a 1 o 2 ipoglicemizanti orali (metformina, sulfonilurea, glinidi o pioglitazone). L'endpoint primario era la variazione dei livelli di  $HbA_{1c}$  dal basale dopo 26 settimane di trattamento. Il trattamento con degludec, rispetto a quello con sitagliptin, si associava a una maggiore riduzione dei livelli di  $HbA_{1c}$  (-1,52% vs. -1,09% con una differenza tra i due trattamenti di -0,43% [95% IC da -0,61 a -0,24;  $p < 0,0001$ ]) e una maggiore percentuale di pazienti che raggiungevano un valore di  $HbA_{1c} < 7\%$  (41% vs. 28%;  $p = 0,034$ ). L'incremento ponderale era significativamente maggiore dopo trattamento con degludec (+2,28 kg) rispetto a sitagliptin (-0,35 kg). Gli episodi d'ipoglicemia confermata erano più frequenti con degludec che con sitagliptin (3,07 vs. 1,26 episodi per paziente per anno di esposizione; RR 3,81; 95% IC 2,40-6,05). Nonostante il trattamento con degludec fosse associato, come atteso, a un'umentata incidenza d'ipoglicemie confermate, il numero di episodi ipoglicemici notturni non è risultato significativamente maggiore nel gruppo in trattamento con degludec rispetto a quello trattato con sitagliptin (0,52 vs. 0,30 episodi per paziente per anno di esposizione, rispettivamente; RR 1,93; 95% IC 0,90-4,10;  $p = 0,09$ ).

Il profilo farmacocinetico stabile, privo di picco e con un'azione prolungata, permette di poter aggiustare il dosaggio di degludec in maniera semplice, senza ricorrere a numerose misurazioni glicemiche da parte del paziente come dimostrato da uno studio di 26 settimane in cui si valutava l'efficacia e la sicurezza di degludec somministrata una volta al giorno in combinazione con metformina in soggetti con DMT2 usando due algoritmi per titolare il dosaggio: uno semplice (IDegSimple) basato su una singola misurazione della glicemia capillare del mattino e uno "step-wise" (IDegStep-wise) in cui l'aggiustamento del dosaggio veniva effettuato sulla base di tre misurazioni glicemiche a digiuno rilevate in tre giorni consecutivi. La riduzione dei livelli di  $HbA_{1c}$  era simile tra i due gruppi (-1,09% con IDegSimple e -0,93% con IDegStep-wise), così come la riduzione dei livelli di glicemia a digiuno (-3,27 mmol/L e -2,68 mmol/L). L'incidenza d'ipoglicemie confermate e d'ipoglicemie notturne con l'algoritmo semplice (1,6 e 0,21 episodi per paziente per anno rispettivamente) era simile a quella osservata con l'algoritmo step-wise (1,17 e 0,1 episodi per paziente per anno). La dose media giornaliera d'insulina dopo 26 settimane di trattamento era 0,61 U/kg nel gruppo trattato con IDegSimple e 0,5 U/kg in quello trattato IDegStep-wise. I due algoritmi inoltre non differivano in termini di variazione di peso corporeo (+1,6 kg con IDegSimple e +1,1 con IDegStep-wise)<sup>52</sup>.

### Maggiore flessibilità con l'insulina degludec con minor rischio d'ipoglicemie

Come dimostrato da studi di farmacocinetica, la lunga emivita dell'insulina degludec permette di raggiungere una condizione di steady-state dei livelli d'insulina (in cui l'assorbimento del farmaco bilancia l'eliminazione nelle 24 ore), che non è osservabile con le altre insuline basali a causa della loro emivita inferiore alle 24 ore. In seguito alle prime somministrazioni di degludec, grazie alla sua lunga emivita, i livelli d'insulina plasmatica aumentano progressivamente fino a quando non è raggiunto lo steady-state (dopo circa 2-3 giorni). Successivamente, le concentrazioni di insulina plasmatica rimangono stabili, risentendo in minor misura della tempistica della somministrazione<sup>36 37</sup>. Tali proprietà farmacocinetiche consentono all'insulina degludec di essere efficace e sicura anche se somministrata secondo uno schema flessibile. In uno studio di 26 settimane, condotto su 687 soggetti con DMT2, i partecipanti sono stati randomizzati a ricevere

degludec somministrata una volta al giorno, degludec in mono-somministrazione serale (degludec OD) o degludec secondo uno schema flessibile (degludec Flex), in cui l'assunzione al mattino si alternava con quella serale creando intervalli di 8 e 40 ore tra una somministrazione e la successiva (Tab. III). I livelli di HbA<sub>1c</sub> si sono ridotti di -1,28% nel gruppo trattato con degludec Flex, di -1,07% nel gruppo trattato con degludec OD e di -1,26% nel gruppo trattato con glargine (differenze non significative). La percentuale di soggetti che raggiungevano un valore di HbA<sub>1c</sub> < 7% con degludec Flex, degludec OD e glargine era simile (38,9, 40,8 e 43,9% rispettivamente), dimostrando la non inferiorità dello schema flessibile rispetto a quello classico di degludec e glargine. Una maggiore riduzione dei livelli di glicemia a digiuno si è osservata con degludec Flex rispetto a glargine (differenza tra i trattamenti -0,42 mmol/L, 95% IC da -0,82 a -0,02; p = 0,04). Il tasso d'ipoglicemie confermate è risultato paragonabile tra i gruppi degludec Flex, degludec OD e glargine (3,6 vs. 3,6 vs. 3,5 episodi per paziente per anno di esposizione), così come il tasso d'ipoglicemie notturne (0,6 vs. 0,6 vs. 0,8 episodi per paziente per anno di esposizione), con un trend verso una minore incidenza di ipoglicemie notturne (riduzione non significativa del 23% del rischio di ipoglicemie notturne) nel gruppo in trattamento con degludec Flex rispetto a quello trattato con glargine<sup>53</sup>. Simili risultati sono stati ottenuti in uno studio condotto su 493 soggetti con DMT1 (Tab. III) della durata di 26 settimane<sup>54</sup>. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere glargine somministrata una volta il giorno, degludec in

mono-somministrazione serale (degludec OD) o degludec secondo lo schema flessibile (degludec Flex). L'endpoint primario era la non inferiorità di degludec Flex rispetto a glargine dopo 26 settimane di trattamento, con un limite di non inferiorità di 0,4% per le differenze tra i trattamenti. La riduzione di HbA<sub>1c</sub> dopo 26 settimane di trattamento con degludec Flex (-0,40%) è risultata non significativamente differente da quella ottenuta con degludec OD (-0,41%) o glargine (-0,58%). I livelli di glicemia a digiuno si sono ridotti di -1,28 mmol/L nel gruppo trattato con degludec Flex, di -2,54 mmol/L nel gruppo trattato con degludec OD e di -1,33 mmol/L nel gruppo glargine con una significativa differenza tra degludec Flex e degludec OD (p = 0,021). Non vi erano differenze tra i tre gruppi nel profilo glicemico misurato con l'automonitoraggio a eccezione della glicemia prima di pranzo, che risultava significativamente inferiore nel gruppo in trattamento con glargine rispetto a quello trattato con degludec Flex. Il tasso d'ipoglicemie confermate è risultato simile tra i pazienti trattati con degludec Flex, degludec OD e glargine (82,4 vs. 88,3 vs. 79,7 episodi per paziente per anno di esposizione). Tuttavia il trattamento con degludec Flex si associava a un minor numero di episodi ipoglicemici notturni (6,2 episodi per paziente per anno di esposizione) rispetto al trattamento con degludec OD (9,6 episodi per paziente per anno di esposizione) o glargine (10,0 episodi per paziente per anno di esposizione), risultando così in una riduzione del 37% (RR = 0,63; 95% IC 0,46-0,86; p = 0,003) e 40% (RR = 0,60; 95% IC 0,44-0,82; p = 0,001), rispettivamente, del rischio di ipoglicemie notturne rispetto al trat-

**TABELLA III. Risultati di studi clinici su efficacia e sicurezza dello schema flessibile di degludec.**

Autori (anno)	Comparatore	Popolazione in studio (numero partecipanti)	Durata	Schema terapeutico
Meneghini (2013) <sup>53</sup>	Glargine	DMT2 (n = 687)	26 settimane	Degludec Flex vs. degludec OD vs. glargine
Mathieu (2013) <sup>54</sup>	Glargine	DMT1 (n = 493)	26 settimane	Degludec Flex vs. degludec OD vs. glargine
Zinman (2013) <sup>55</sup>	Glargine	DMT2 (trial AM n = 460; trial PM n = 467)	26 settimane	Degludec 3TW AM vs. glargine Degludec 3TW PM vs. glargine

DMT1: pazienti affetti da diabete mellito tipo 1; DMT2: pazienti affetti da diabete mellito tipo 2; NS: non significativo; degludec OD: degludec in mono-somministrazione serale; 3TW: 3 volte a settimana; AM: somministrazione al mattino; PM: somministrazione nelle ore serali.

tamento con degludec OD e glargine<sup>54</sup>.

I risultati di questi studi confermano, quindi, il profilo d'azione stabile, privo di picchi e prolungato dell'insulina degludec, che ne consente una somministrazione flessibile senza compromettere il controllo glicemico o aumentare il rischio d'ipoglicemie. La somministrazione giornaliera dell'insulina degludec effettuata in diversi momenti della giornata secondo uno schema in cui gli intervalli possono essere più corti di 8 ore o più lunghi di 40 ore ha, infatti, dimostrato di avere un'efficacia simile al trattamento con glargine ma un minor rischio di ipoglicemie notturne nei soggetti affetti da DMT1 e DMT2<sup>53,54</sup>.

Diversamente, la somministrazione a giorni alterni di degludec non ha dimostrato avere una efficacia pari a glargine in un'analisi di due studi di fase 3 della durata di 26 settimane (Tab. III). In tali studi, degludec era somministrata tre volte a settimana (degludec 3TW), al mattino nel trial AM (numero di pazienti reclutati = 460) o la sera nel trial PM (numero di pazienti reclutati = 467) ed era confrontata con glargine in monosomministrazione giornaliera in soggetti affetti da DMT2 inadeguatamente controllato dalla terapia antidiabetica orale<sup>55</sup>. In entrambi i trial non si confermava la non inferiorità di degludec 3TW rispetto a glargine. La riduzione di HbA<sub>1c</sub> dopo 26 settimane di trattamento era -0,93 e -1,09% con degludec e -1,28 e -1,35% con glargine, rispettivamente nel trial AM e PM. In entrambi i trial, un minor numero di soggetti raggiungevano il target di HbA<sub>1c</sub> < 7% con degludec 3TW rispetto a glargine (trial AM, 48% [110 dei 229 pazienti] vs. 58% [134 dei 230 pazienti], p = 0,0177; trial PM, 46% [107 dei 233 pazienti] vs. 54% [127 dei 234 pa-

zienti], p = 0,0183) e la riduzione dei livelli di glicemia a digiuno era significativamente maggiore nel gruppo in trattamento con glargine rispetto a quello in trattamento con degludec 3TW. L'incremento ponderale osservato dopo 26 settimane di trattamento era simile tra i gruppi in ciascun trial: +0,8 kg con degludec 3TW vs. +1,2 kg con glargine nel trial AM (p = 0,2317) e +0,8 kg con degludec 3TW e +0,5 kg con glargine nel trial PM. Il numero d'ipoglicemie confermate era simile tra degludec 3TW AM e glargine (1,0 vs. 1,6 episodi per paziente per anno), mentre il trattamento con degludec 3TW PM si associava a un aumento del 58% del rischio d'ipoglicemie confermate rispetto a glargine (ERR 1,58; 95% IC 1,03-2,43; p = 0,0365). Il rischio d'ipoglicemie notturne, invece, era simile tra glargine OD e degludec 3TW PM, ma significativamente più alto con degludec 3TW AM (ERR 2,12, 1,08-4,16; p = 0,0291)<sup>55</sup>.

### Degludec plus: co-formulazione di insulina basale con insulina ad azione rapida

Le proprietà fisiche e farmacocinetiche delle insuline ad azione prolungata attualmente disponibili non consentono la somministrazione combinata con altri analoghi ad azione rapida. La formazione di precipitati impedisce la miscelazione dell'insulina glargine con gli analoghi ad azione rapida, mentre l'insulina detemir pur essendo solubile presenta un profilo d'azione che è modificato quando miscelata con altri analoghi. Ne consegue pertanto la necessità di schemi terapeutici con multiple iniezioni giornaliere che si ripercuote negativamente sulla qualità della vita e sull'aderenza del paziente alla terapia. Una delle proprietà fisiche peculiari

Variazione dal basale di HbA <sub>1c</sub> (%)	HbA <sub>1c</sub> outcome	Differenze nel tasso di ipoglicemie tra degludec e glargine	p
-1,28 degludec flex vs. -1,07 degludec OD vs. -1,26 glargine	Differenze statisticamente non significative	Confermate Notturme	+3% -23% NS NS
-0,40 degludec flex vs. -0,41 degludec OD vs. -0,58 glargine	Differenze statisticamente non significative	Confermate Notturme	+3% -40% NS 0,001
-0,93 vs. -1,28 -1,09 vs. -1,35	Non Inferiorità (non confermata)	Confermate Notturme	+58% +112% 0,036 0,029

ri dell'insulina degludec è la sua solubilità che, insieme al profilo d'azione stabile, ne consente la miscelazione con altri analoghi insulinici ad azione rapida e, in particolare, con l'insulina aspart. L'insulina degludec può essere miscelata con l'insulina rapida aspart senza formare esameri ibridi, che potrebbero alterare il profilo farmacocinetico/farmacodinamico rendendolo subottimale o imprevedibile. La co-formulazione degludec-aspart (degludec plus), contenente per il 70% degludec e per il 30% aspart, rappresenta la prima combinazione contenente un'insulina basale e un analogo ad azione rapida, capace pertanto, di fornire sia una "basalizzazione" sia un bolus d'insulina.

In uno studio della durata di 26 settimane, 548 soggetti con DMT1 sono stati randomizzati a ricevere insulina degludec plus, somministrata una volta al giorno durante il pasto principale, in combinazione con l'insulina aspart durante gli altri pasti o detemir e aspart con un classico regime basal-bolus (Tab. IV)<sup>56</sup>. L'endpoint primario era la non inferiorità di efficacia dell'insulina degludec plus rispetto al trattamento con detemir valutata come variazione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> dal basale, con un limite di non inferiorità di 0,4% per le differenze tra i trattamenti. La riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> era simile dopo trattamento con degludec plus o detemir (-0,75% vs. -0,70%), così come la percentuale di pazienti che raggiungevano un valore di HbA<sub>1c</sub> < 7% (24,6% nel gruppo degludec plus vs. 20,3% del gruppo detemir). Non vi erano differenze tra i due gruppi nei livelli di glicemia a digiuno

raggiunti al termine del trial. Nei soggetti trattati con degludec plus, le glicemie prima di colazione e di pranzo, misurate con automonitoraggio, erano inferiori ( $p < 0,05$ ), mentre l'incremento ponderale è risultato maggiore (+2,3 kg con degludec plus e +1,3 con detemir;  $p < 0,05$ ). Il tasso d'ipoglicemie confermate è stato simile tra il regime con degludec plus e quello con detemir (39,17 vs. 44,34 episodi per paziente per anno di esposizione, rispettivamente;  $p = \text{NS}$ ). Tuttavia, il trattamento con degludec plus si associava a una riduzione del 37% degli episodi d'ipoglicemie notturne rispetto al trattamento con detemir (4,82 vs. 8,23 episodi per paziente per anno di esposizione;  $p < 0,05$ ) (Tab. IV)<sup>56</sup>. L'efficacia e la tollerabilità dell'insulina degludec plus sono state valutate anche in soggetti affetti da DMT2 (Tab. IV). In uno studio condotto su una popolazione giapponese con DMT2 naïve per il trattamento insulinico, 296 partecipanti sono stati randomizzati a ricevere degludec plus o glargine in aggiunta ai farmaci antidiabetici orali per 26 settimane. Degludec plus era somministrata prima del pranzo principale a discrezione di ogni soggetto, mentre l'insulina glargine era somministrata secondo le indicazioni della scheda tecnica. Dopo 26 settimane, il trattamento con degludec plus ha dimostrato di essere più efficace del trattamento con glargine nel ridurre il valore di HbA<sub>1c</sub>; la riduzione della HbA<sub>1c</sub> ottenuta con degludec plus era superiore di 0,28% punti rispetto al trattamento con glargine. Non vi erano differenze tra i due gruppi nei livelli di glicemia a digiuno raggiunti al termine del trial così come

**TABELLA IV. Risultati di studi clinici su efficacia e sicurezza di degludec plus.**

<b>Autori (anno)</b>	<b>Comparatore</b>	<b>Popolazione in studio (n. partecipanti)</b>	<b>Durata</b>	<b>Schema terapeutico</b>
Hirsch (2012) <sup>56</sup>	Detemir	DMT1 (n = 548)	26 settimane	Degludec plus + aspart vs. detemir + aspart
Onishi (2013) <sup>57</sup>	Glargine	DMT2 (n = 296)	26 settimane	Degludec plus + OADs vs. glargine + OADs
Heise (2011) <sup>58</sup>	Glargine	DMT2 (n = 178)	16 settimane	Degludec plus 70/30 vs. degludec plus 55/45 vs. glargine in associazione con metformina
Fulcher (2014) <sup>59</sup>	Insulina aspart premiscelata 30/70	DM2 (n = 661)	26 settimane	Degludec plus + OADs vs. aspart premiscelata + OADs

DMT1: pazienti affetti da diabete mellito tipo 1; DMT2: pazienti affetti da diabete mellito tipo 2; OADs: antidiabetici orali; NS: non significativo.

## Le prospettive future: nuove possibilità per ottimizzare la terapia insulinica

nell'incremento ponderale. Il trattamento con degludec plus si associava, inoltre, a una riduzione statisticamente non significativa del rischio d'ipoglicemia confermata e d'ipoglicemie notturne del 27 e 25%, rispettivamente<sup>57</sup>.

In un altro studio condotto su soggetti diabetici tipo 2 naïve per il trattamento insulinico, inadeguatamente controllati dalla terapia con ipoglicemizzanti orali, sono state confrontate l'efficacia e la sicurezza di degludec plus (70% degludec e 30% aspart, degludec plus 70/30), di una formulazione alternativa di degludec plus costituita da 55% degludec e 45% aspart (degludec plus 55/45) e di insulina glargine, tutti in associazione con metformina (Tab. IV)<sup>58</sup>. L'endpoint primario era la variazione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> dal basale dopo 16 settimane di trattamento. I trattamenti con degludec plus 70/30, degludec plus 55/45 e glargine sono risultati paragonabili in termini di riduzione di HbA<sub>1c</sub>, glicemia a digiuno e variazioni del peso corporeo. I livelli di glicemia 2 ore dopo cena erano inferiori con degludec plus 70/30 e con degludec plus 55/45 rispetto a glargine. Il tasso d'ipoglicemie confermate è risultato inferiore nei gruppi trattati con degludec plus 70/30 (1,2 episodi per paziente per anno di esposizione) e con glargine (0,7 episodi per paziente per anno di esposizione) rispetto al gruppo degludec plus 55/45 (2,4 episodi per paziente per anno di esposizione), mentre gli episodi ipoglicemici notturni erano rari in tutti e tre i gruppi di trattamento<sup>58</sup>.

In un altro studio la formulazione degludec plus 70/30 è stata confrontata con l'insulina premiscelata bifasica aspart 30 (BIAsp 30) contenente

30% di insulina aspart solubile (azione rapida) e 70% di insulina aspart protamino-cristallizzata (azione prolungata) in soggetti con DMT2 inadeguatamente controllato dalla terapia con insuline pre-miscelate con o senza antidiabetici orali (Tab. IV)<sup>59</sup>. Dei 661 soggetti arruolati nello studio, 447 sono stati randomizzati a ricevere degludec plus 70/30 o BIAsp 30 per 26 settimane in aggiunta a metformina, pioglitazone o inibitori di DPP4. La riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> ottenuto con degludec plus (da 8,36 ± 0,8% a 7,16 ± 0,9%) era comparabile a quella osservata con BIAsp 30 (da 8,46 ± 0,9% a 7,16 ± 0,9%), così come il numero di soggetti che raggiungeva il target HbA<sub>1c</sub> < 7% (degludec 50,4% vs. BIAsp 48,6%), dimostrando la non-inferiorità di degludec plus rispetto a BIAsp 30. La variazione del peso corporeo risultava significativamente inferiore con degludec plus (+1,7 kg) rispetto a BIAsp 30 (+2,2 kg), così come la dose media giornaliera di insulina (1,08 vs. 1,20 unità/kg, p = 0,002). Rispetto al trattamento con BIAsp 30, degludec plus riduceva del 32% il numero d'ipoglicemie confermate (9,7 vs. 14,0 episodi per paziente per anno), del 73% il numero di episodi d'ipoglicemia notturna (0,7 vs. 2,5 episodi per paziente per anno) e del 50% gli episodi d'ipoglicemia severa<sup>59</sup>.

### Conclusioni

Diversi fattori contribuiscono a rendere complessa la gestione terapeutica del soggetto affetto da diabete mellito, tra questi la necessità di correggere non solo l'iperglicemia ma anche evitare episodi ipoglicemici, l'esigenza da parte del pa-

Variazione dal basale di HbA <sub>1c</sub> (%)	HbA <sub>1c</sub> outcome	Differenze nel tasso d'ipoglicemie tra degludec e comparatore	P
-0,75 vs. -0,70	Differenze statisticamente non significative	Confermate Notturme	-9% -37% NS 0,05
Degludec plus vs. glargine -0,28%	Superiorità	Confermate Notturme	-27% -25% NS NS
-1,3 -1,5 -1,3	Differenze statisticamente non significative	Confermate Notturme	Non riportato Non riportato
-1,2 vs. -1,3	Differenze statisticamente non significative	Confermate Notturme	-32% -73% 0,005 0,0001

ziente di un approccio terapeutico che sia quanto più possibile semplice, facilmente adattabile alle proprie esigenze e con minimi effetti collaterali, la necessità di garantire un ottimale controllo glicemico e di prevenire/rallentare le complicanze del diabete al fine di ridurre la morbilità e la mortalità. A più di 90 anni dalla sua scoperta da parte di Banting e Best, l'insulina rappresenta tuttora l'opzione terapeutica più efficace per ridurre la glicemia e i livelli di HbA<sub>1c</sub> nei soggetti affetti da diabete; tuttavia gli effetti collaterali, in particolare le ipoglicemie, l'incremento ponderale e la necessità di somministrazioni sottocutanee secondo degli schemi rigidi possono limitare il suo utilizzo e ridurre l'aderenza del paziente alla terapia.

Nonostante la loro efficacia terapeutica, le formulazioni insuliniche ad azione prolungata attualmente disponibili hanno diversi limiti che ostacolano il raggiungimento di una ottimale titolazione. La necessità di un'insulina ad azione prolungata capace di garantire i livelli plasmatici d'insulina stabili, senza picchi, che durino più di 24 ore, ha portato allo sviluppo di un nuovo analogo, l'insulina degludec. L'insulina degludec presenta molte caratteristiche che la rendono facilmente accettabile da parte della persona con diabete e preferibile da parte del medico curante, poiché dotata di un profilo farmacocinetico stabile, privo di picchi e di una lunga emivita che ne consentono una maggiore flessibilità di somministrazione, di una notevole solubilità e scarsa variabilità d'azione che ne permettono la miscelazione con insuline rapide con conseguente riduzione del numero di iniezioni insuliniche sottocutanee, e di un profilo d'azione prevedibile che riduce ulteriormente il rischio di ipoglicemia.

Le ipoglicemie rappresentano il più comune effetto collaterale della terapia insulinica avente un grave impatto clinico, psicologico, sociale ed economico<sup>27-32 60</sup>. Minimizzare il rischio d'ipoglicemie rappresenta, quindi, un'importante priorità terapeutica nei soggetti affetti da diabete, soprattutto se anziani e con altre comorbilità cardiovascolari. Una meta-analisi dei 7 studi clinici, in cui la terapia con degludec è stata comparata con glargine, ha dimostrato che nei soggetti con DMT2 il trattamento con degludec si associava a una riduzione del rischio di ipoglicemie confermate e di episodi ipoglicemici notturni rispettivamente del 17 e del 32%, mentre, nei pazienti affetti da DMT1, l'insulina degludec riduceva del 25% il rischio di ipoglicemia notturna rispetto alla glargine<sup>61</sup>. In una successiva meta-analisi è stato valutato il rischio d'ipoglicemia nei soggetti affetti da DMT1 e DMT2 con età superiore a 65 anni. Il rischio di episodi ipoglicemici confermati risulta-

va ridotto del 18% nei soggetti anziani trattati con degludec rispetto a glargine (RR 0,82; 95% IC 0,66-1; p = NS), mentre il rischio di ipoglicemia notturna era ridotto del 35% con l'insulina degludec rispetto a glargine (RR 0,65; 95% IC 0,46-0,93)<sup>62</sup>. Pertanto, l'insulina degludec, pur avendo un'efficacia terapeutica paragonabile all'insulina glargine, è associata a un minor rischio d'ipoglicemie, prevalentemente notturne, sia nei soggetti con DMT1 sia in quelli con DMT2. L'esperienza d'ipoglicemie e il timore di nuovi episodi ipoglicemici influenzano negativamente la qualità della vita della persona con diabete, mentre la riduzione del numero di eventi ipoglicemici, osservata durante trattamento con degludec, si traduce in un miglioramento dello stato di salute dei soggetti affetti da DMT1 e DMT2<sup>63 64</sup>.

L'omissione dell'iniezione insulinica è un fenomeno molto frequente tra i soggetti diabetici in trattamento insulinico. È stato riportato da uno studio svolto intervistando 1.250 medici e 1.530 soggetti con DMT1 o DMT2 insulino-trattati che l'omissione di almeno un'iniezione di insulina ad azione prolungata, in un mese, accade in un terzo dei soggetti e la media delle dosi non somministrate in un mese risulta essere di 3,3<sup>65</sup>. Oltre al riscontro di bassi livelli glicemici e alla paura d'ipoglicemie, stili di vita imprevedibili, lunghi viaggi, condizioni di stress, il salto di un pasto e il disagio di assumere la terapia in pubblico possono comportare l'omissione della somministrazione d'insulina<sup>65</sup>. Gli schemi terapeutici rigidi delle formulazioni insuliniche attualmente in commercio inficiano l'aderenza alla terapia da parte delle persone con diabete, che spesso intenzionalmente o involontariamente non effettuano la somministrazione d'insulina basale<sup>65</sup>. L'insulina degludec, grazie al suo profilo d'azione stabile e duraturo, ha dimostrato di essere efficace e sicura anche quando somministrata a diversi orari e, pertanto, può essere una valida opzione terapeutica per le persone che hanno difficoltà, per svariate ragioni, a rispettare gli orari dell'iniezione giornaliera di insulina basale.

## Bibliografia

- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. *Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
- Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, et al. *A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations*. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:677-84.

- 3 Oakley W, Hill D, Oakley N. *Combined use of regular and crystalline protamine (NPH) insulins in the treatment of severe diabetes*. Diabetes 1966;15:219-22.
- 4 Bolli GB, Owens DR. *Insulin glargine*. Lancet 2000;356:443-5.
- 5 Ashwell SG, Gebbie J, Home PD. *Twice-daily compared with once-daily insulin glargine in people with Type 1 diabetes using meal-time insulin aspart*. Diabet Med 2006;23:879-86.
- 6 HOE 901/300s Study Group. *Less nocturnal hypoglycemia and better postdinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes*. Diabetes Care 2000;23:1130-6.
- 7 Ridde MC, Rosenstock J, Gerick JE. *Insulin glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients*. Diabetes Care 2003;26:3080-6.
- 8 Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. *4001 Study Group. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial*. Ann Intern Med 2003;138:952-9.
- 9 Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, et al. *Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study*. Diabetologia 2006;49:442-51.
- 10 Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al. *Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes*. Diabetes Care 2005;28:950-5.
- 11 Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. *Long-acting insulin analogues vs. NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus*. Cochrane Database Syst Rev 2007;(2):CD005613.
- 12 Monami M, Marchionni N, Mannucci E. *Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis*. Diabetes Res Clin Pract 2008;81:184-9.
- 13 Havelund S, Plum A, Ribel U, et al. *The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin*. Pharm Res 2004;21:1498-504.
- 14 Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. *A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes*. Diabetologia 2008;51:408-16.
- 15 Haak T, Tiengo A, Draeger E, et al. *Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Obes Metab 2005;7:56-64.
- 16 Frier BM, Russell-Jones D, Heise T. *A comparison of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review*. Diabetes Obes Metab 2013;15:978-86.
- 17 Klein O, Lyngø J, Endahl L, et al. *Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes*. Diabetes Obes Metab 2007;9:290-9.
- 18 Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. *A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes*. Diabetologia 2008;51:408-16.
- 19 Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, et al. *A 52-week, multinational, open-label, parallelgroup, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes*. Clin Ther 2008;30:1976-87.
- 20 Raskin P, Gylvin T, Weng W, et al. *Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Metab Res Rev 2009;25:542-8.
- 21 Meneghini L, Kesavadev J, Demissie M, et al. *Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Obes Metab 2013;15:729-36.
- 22 Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, et al. *Insulin detemir vs. insulin glargine for type 2 diabetes mellitus*. Cochrane Database Syst Rev 2011;(7):CD006383.
- 23 Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, et al. *Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial*. Ann Intern Med 2008;149:531-9.
- 24 Strojek K, Shi C, Carey MA, et al. *Addition of insulin lispro protamine suspension or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens: a randomized trial*. Diabetes Obes Metab 2010;12:916-22.
- 25 Fogelfeld L, Dharmalingam M, Robling K, et al. *A randomized, treat-to target trial comparing insulin lispro protamine suspension and insulin detemir in insulin-naïve patients with Type 2 diabetes*. Diabet Med 2010;27:181-8.
- 26 Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. *Basal supplementation of insulin lispro protamine suspension vs. insulin glargine and detemir for type 2 diabetes. Metaanalysis of randomized controlled trials*. Diabetes Care 2012;35:2698-705.
- 27 Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, et al. *Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study*. Diabetes Care 2013;36:894-900.
- 28 Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. *Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death*. N Engl J Med 2010;363:1410-8.
- 29 Halimi S. *Acute consequences of hypoglycaemia in diabetic patients*. Diabetes Metab 2010;36:S75-83.
- 30 Barnett AH, Craddock S, Fisher M, et al. *Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes*. Int J Clin Pract 2010;64:1121-9.
- 31 Di Battista AM, Hart TA, Greco L, et al. *Type 1 diabetes among adolescents: reduced diabetes self-care caused by social fear and fear of hypoglycemia*. Diabetes Educ 2009;35:465-75.
- 32 Cryer PE. *Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes*. Diabetologia 2002;45:937-48.
- 33 Monami M, Marchionni N, Mannucci E. *Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis*. Diabetes Res Clin Pract 2008;81:184-9.
- 34 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 2012;29:2104-14.
- 35 Gough SC, Harris S, Woo V, et al. *Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin*. Diabetes Obes Metab 2013;15:301-9.
- 36 Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. *Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes*. Diabetes Obes Metab 2012;14:859-64.
- 37 Heise T, Nosek L, Böttcher SG, et al. *Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes*. Diabetes Obes Metab 2012;14:944-50.
- 38 Kiss I, Arold G, Roepstorff C, et al. *Insulin degludec: pharmacokinetics in patients with renal impairment*. Clin Pharmacokinet 2014;53:175-83.



- <sup>39</sup> Kupčová V, Arold G, Roepstorff C, et al. *Insulin degludec: pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment*. Clin Drug Investig 2014;34:127-33.
- <sup>40</sup> Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, et al. *Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine*. Diabetes Care 2011;34:661-5.
- <sup>41</sup> Heller S, Buse J, Fisher M, et al.; BEGIN<sup>®</sup> Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. *Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, vs. insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN<sup>®</sup> Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial*. Lancet 2012;379:1489-97.
- <sup>42</sup> Bode BW, Buse JB, Fisher M, et al.; The BEGIN<sup>®</sup> Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. *Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN<sup>®</sup> Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial*. Diabet Med 2013;30:1293-7.
- <sup>43</sup> Davies MJ, Gross JL, Ono Y, et al.; on behalf of the BEGIN<sup>®</sup> BB T1 study group. *Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomized, open-label, treat-to-target non-inferiority trial*. Diabetes Obes Metab 2014 Apr 7 [Epub ahead of print].
- <sup>44</sup> Koehler G1, Heller S, Korsatko S, et al. *Insulin degludec is not associated with a delayed or diminished response to hypoglycaemia compared with insulin glargine in type 1 diabetes: a double-blind randomised crossover study*. Diabetologia 2014;57:40-9.
- <sup>45</sup> Zinman B, Fulcher G, Rao PV, et al. *Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week vs. insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: a 16-week, randomised, open-label, phase 2 trial*. Lancet 2011;377:924-31.
- <sup>46</sup> Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al.; NN1250-3582 (BEGIN<sup>®</sup> BB T2D) Trial Investigators. *Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, vs. insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN<sup>®</sup> Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial*. Lancet 2012;379:1498-507.
- <sup>47</sup> Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al.; NN1250-3579 (BEGIN<sup>®</sup> Once Long) Trial Investigators. *Insulin degludec vs. insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN<sup>®</sup> Once Long)*. Diabetes Care 2012;35:2464-71.
- <sup>48</sup> Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, et al.; BEGIN<sup>®</sup> Once Long trial investigators. *Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial*. Diabet Med 2013;30:1298-304.
- <sup>49</sup> 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 a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN<sup>®</sup> Low Volume trial*. Diabetes Care 2013;36:2536-42.
- <sup>50</sup> Rodbard HW, Gough S, Lane W, et al. *Reduced risk of hypoglycemia with insulin degludec vs. insulin glargine in patients with type 2 diabetes requiring high doses of Basal insulin: a meta-analysis of 5 randomized begin trials*. Endocr Pract 2014;20:285-92.
- <sup>51</sup> Philis-Tsimikas A, Del Prato S, Satman I, et al. *Effect of insulin degludec vs. sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents*. Diabetes Obes Metab 2013;15:760-6.
- <sup>52</sup> Philis-Tsimikas A, Brod M, Niemeyer M, et al. *Insulin degludec once-daily in type 2 diabetes: simple or step-wise titration (BEGIN<sup>®</sup>: once simple use)*. Adv Ther 2013;30:607-22.
- <sup>53</sup> Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al.; NN1250-3668 (BEGIN<sup>®</sup> FLEX) Trial Investigators. *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 2013;36:858-64.
- <sup>54</sup> Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al.; NN1250-3770 (BEGIN<sup>®</sup>: Flex T1) Trial Investigators. *Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs. insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN<sup>®</sup>: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension*. J Clin Endocrinol Metab 2012;98:1154-62.
- <sup>55</sup> Zinman B, DeVries JH, Bode B, et al.; NN1250-3724 (BEGIN<sup>®</sup>: EASY AM) and NN1250-3718 (BEGIN<sup>®</sup>: EASY PM) Trial Investigators. *Efficacy and safety of insulin degludec three times a week vs. insulin glargine once a day in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: results of two phase 3, 26 week, randomized, open-label, treat-to-target, non-inferiority trials*. Lancet Diabetes Endocrinol 2013;1:123-31.
- <sup>56</sup> Hirsch IB, Bode B, Courreges JP, et al. *Insulin degludec/insulin aspart administered once daily at any meal, with insulin aspart at other meals vs. a standard basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes: a 26-week, phase 3, randomized, open-label, treat-to-target trial*. Diabetes Care 2012;35:2174-81.
- <sup>57</sup> Onishi Y, Ono Y, Rabøl R, et al. *Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart vs. insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial*. Diabetes Obes Metab 2013;15:826-32.
- <sup>58</sup> Heise T, Tack CJ, Cuddihy R, et al. *A new-generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naïve people with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial*. Diabetes Care 2011;34:669-74.
- <sup>59</sup> Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, et al.; on behalf of the BOOST: Intensify Premix I investigators. *Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial*. Diabetes Care 2014 May 9 [Epub ahead of print].
- <sup>60</sup> Little S, Shaw J, Home P. *Hypoglycemia rates with basal insulin analogs*. Diabetes Technol Ther 2011;13:S53-64.
- <sup>61</sup> Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, et al. *Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials*. Diabetes Obes Metab 2013;15:175-84.
- <sup>62</sup> Sorli C, Warren M, Oyer D, et al. *Elderly patients with diabetes experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec than with insulin glargine: a meta-analysis of phase IIIa trials*. Drugs Aging 2013;30:1009-18.
- <sup>63</sup> Home PD, Meneghini L, Wendisch U, et al. *Improved health status with insulin degludec compared with insulin glargine in people with type 1 diabetes*. Diabet Med 2012;29:716-20.
- <sup>64</sup> Freemantle N, Evans M, Christensen T, et al. *A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargine: a meta-analysis of phase 3 trials*. Diabetes Obes Metab 2012;15:564-71.
- <sup>65</sup> Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, et al. *Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study*. Diabet Med 2012;29:682-9.

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