

## NOVITÀ NELL'AMBITO DEGLI ANALOGHI INSULINICI BASALI

Una **insulina basale ideale** dovrebbe avere alcune caratteristiche:

- raggiungere rapidamente uno *steady state* stabile, privo di picchi;
- durata effettiva di 24 ore;
- essere flessibile nell'orario di somministrazione, sia nell'uso in monoterapia, che in un regime *basal-bolus* o in associazione con ipoglicemizzanti orali;
- scarsissima variabilità intra- e inter-individuale;
- non essere mitogena;
- non causare effetti indesiderati, come aumento di peso o ipoglicemie.

L'**ipoglicemia** rappresenta un limite alla gestione della terapia insulinica, sia nel diabete di tipo 1 (DMT1) che nel diabete di tipo 2 (DMT2): l'intensificazione della terapia allo scopo di ottenere il miglior compenso glicemico possibile è spesso fonte di ipoglicemia e questo è ben evidente negli studi clinici. Il timore dell'ipoglicemia rappresenta un ostacolo all'avvio, all'intensificazione e all'aderenza alla terapia insulinica. Nel DMT1, ma anche nel DMT2 insulino-trattato di lunga durata, emerge inoltre come ulteriore fattore di rischio per il peggioramento della qualità della vita la sindrome da ipoglicemia non avvertita, dovuta al deterioramento dei meccanismi contro-regolatori della glicemia.

Dopo l'avvento del primo analogo insulinico basale, la glargine, che ha radicalmente cambiato la vita dei pazienti affetti da DMT1 e DMT2 in trattamento insulinico, consentendo loro una maggiore libertà nella gestione della vita quotidiana e della terapia insulinica e una drastica riduzione degli eventi ipoglicemici, sono stati immessi sul mercato altri analoghi insulinici basali, con una specifica collocazione nella pratica clinica. Nei prossimi mesi e anni, verosimilmente, saranno messi a disposizione dello specialista diabetologo/endocrinologo e quindi del paziente diabetico vari analoghi insulinici a lunga durata di azione, che promettono, almeno sulla base degli studi clinici attualmente disponibili, di replicare se non addirittura migliorare l'efficacia e quindi il successo che ha da più di 10 anni l'insulina glargine.

Dovrebbe essere disponibile in commercio a breve **Degludec**, che si preannuncia come un'insulina basale ultralenta. Questo peculiare profilo di Degludec deriva dalla sua struttura appositamente progettata con tecniche di ingegneria molecolare. La molecola di Degludec presenta la stessa sequenza aminoacidica dell'insulina umana, tranne che per l'eliminazione della Treonina in B30 e l'aggiunta in posizione B29 di una catena di acido grasso di 16 atomi di carbonio collegato attraverso un acido glutammico spaziatore. Tali modifiche permettono la formazione di multi-esameri stabili e solubili nel sottocute dopo l'iniezione. Gradualmente, ogni singola molecola d'insulina si stacca dal multi-esamero di appartenenza e lentamente e continuamente passa dal deposito sottocutaneo al circolo ematico. Nel flusso sanguigno i monomeri si legano fortemente, ma reversibilmente, all'albumina e arrivano ai principali tessuti bersaglio, dove si legano attivandoli ai recettori dell'insulina. Grazie a questi multi-esameri Degludec ha un profilo d'azione di più di 24 ore ( $t_{1/2}$ ), rimanendo in circolo per almeno 96 ore dopo l'iniezione. Gli studi disponibili di farmacocinetica e farmacodinamica hanno evidenziato per Degludec una ridotta variabilità intra-soggetto e suggeriscono una minor variabilità e maggior

stabilità del controllo glicemico rispetto a glargine. Negli studi preliminari di fase 2 queste caratteristiche si traducono, a parità di controllo glicemico raggiunto, in un minor tasso di ipoglicemie e in una riduzione degli eventi ipoglicemici notturni.

Al congresso annuale del giugno 2011 dell'American Diabetes Association (ADA) Garber et al. hanno riportato in una comunicazione orale i risultati di uno studio in pazienti DMT2, in cui l'insulina Degludec è stata testata come basale *vs.* glargine in schema basal-bolus, con insulina aspart come bolo ai pasti. Tutti i soggetti assumevano anche metformina e pioglitazone. L'85% dei pazienti di ambedue i bracci ha raggiunto l'obiettivo di una  $HbA_{1c} < 7\%$ , ma nel braccio con Degludec si è avuto un significativo minor tasso di ipoglicemie, totali (-18%) e in particolare notturne (-25%).

In un altro abstract dell'ADA 2011 sono riportati gli interessanti risultati di uno studio di 26 settimane su 229 pazienti, randomizzato, in aperto, che ha valutato l'efficacia di alcuni regimi flessibili di Degludec con intervalli di somministrazione tra le 8 e le 40 ore. L'obiettivo del lavoro era valutare se Degludec somministrata a intervalli diversi – da ravvicinati a molto estesi – determinava differenze in termini di efficacia (non inferiorità) o ipoglicemie *vs.* un campione di controllo trattato con glargine serale. Al termine dello studio il controllo glicemico, il tasso di ipoglicemie e l'acquisizione di peso erano identici alla somministrazione classica di glargine, a dimostrazione che la caratteristica più evidente dell'insulina Degludec è la flessibilità di somministrazione, che può agevolare la qualità della vita del paziente adattandosi ai variabili ritmi di vita.

L'insulina Degludec è stata studiata anche nel DMT1. Uno studio clinico esplorativo di fase 2, randomizzato *vs.* glargine, in aperto, della durata di 16 settimane, di recente pubblicazione su "Diabetes Care", ha valutato l'efficacia e la sicurezza di una somministrazione quotidiana di Degludec in combinazione con insulina aspart al momento dei pasti. Ha dimostrato che Degludec è sicura e ben tollerata, e che consente di ottenere un compenso glicemico analogo a quello di glargine a dosi simili, con tassi di ipoglicemia ridotti. Siamo in attesa di conoscere i risultati degli studi di fase 3 nei pazienti con DMT1 e DMT2 *vs.* glargine e *vs.* detemir.

**Altri analoghi basali insulinici** sono in elaborazione, anche se in fasi di studio più precoci. In particolare, sembrano promettenti due molecole, LY2605541 e LY2963016, attualmente in fase 2 e 3 di sviluppo: LY2605541 è in tutto e per tutto un nuovo analogo insulinico basale, le cui proprietà molecolari con il suo meccanismo di allungamento della durata d'azione non sono stati ancora pubblicati o presentati; LY2963016 è una nuova glargine.

## BIBLIOGRAFIA

- Bloomgarden ZT. Type 2 Diabetes: Uses of thiazolidinediones and insulin. *Diabetes Care* 2011, 34: e11-6.
- Heise T, 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.
- Birkeland KI, 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.