

Terapia Insulinica Rapida: Prospettive Future

Razionale per un'insulina ultra-rapida: meccanismi fisiopatologici e concetto di “profilo fisiologico insulinico” e accenno ai futuri analoghi ultrarapidi

Concetta Irace

Dipartimento di Scienze della Salute,
Università Magna Græcia di Catanzaro,
Azienda Ospedaliero-Universitaria Mater Domini

C'è sempre maggiore convinzione che la terapia insulinica sia un'alternativa terapeutica efficace nella cura del diabete tipo 2 (DT2) indipendentemente dalla durata della malattia. L'introduzione degli analoghi dell'insulina ha modificato l'approccio terapeutico sia nel diabete tipo 1 (DT1) sia nel DT2 favorendone l'uso maggiore. I pazienti hanno imparato ad apprezzare i vantaggi degli analoghi che, oltre all'indubbia efficacia, sono la semplicità d'uso, la flessibilità negli orari, e la possibilità di adeguare gli schemi terapeutici allo stile di vita. I medici, basandosi altresì sulle evidenze scientifiche, hanno verificato i benefici della terapia insulinica con gli analoghi in termini di assorbimento, durata d'azione e rischio di ipoglicemia.

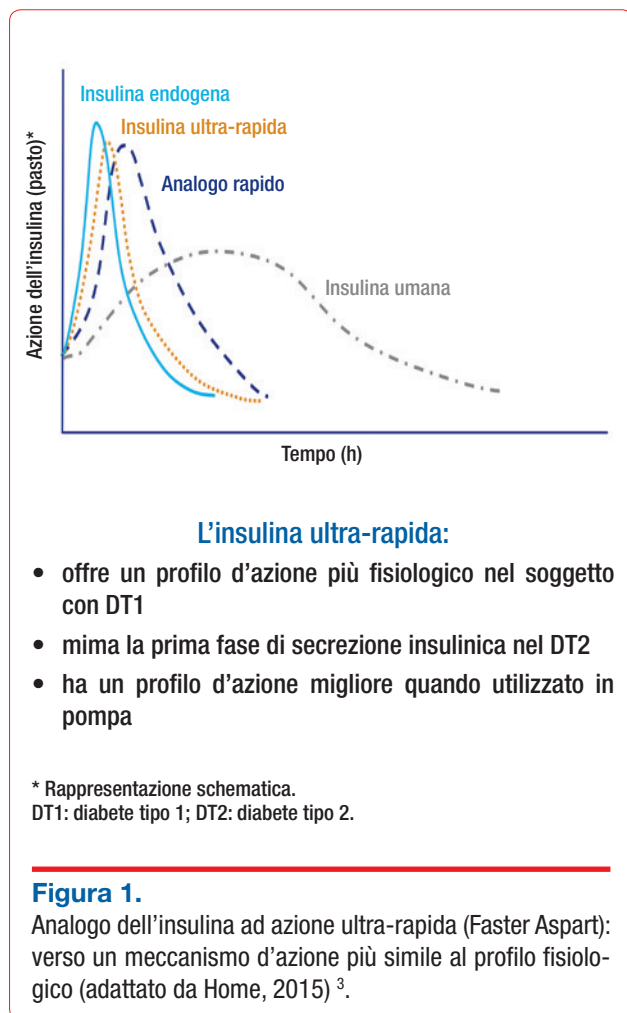
Il programma di sviluppo degli analoghi dell'insulina ha avuto come obiettivo quello di risolvere bisogni non risolti dalla terapia con l'insulina umana. Tuttavia, nel corso degli anni, ulteriori bisogni sono emersi utilizzando gli analoghi stessi, grazie all'esperienza documentata della real life.

Nel 2000, un articolo pubblicato su *Diabetes Care*, commentava i benefici dell'allora nuova insulina Aspart (IAsp), analogo ad azione rapida che differiva dall'insulina umana per la sostituzione di un amminoacido in posizione 28 della catena B (B28: prolina → aspartato) ¹. Una semplice modifica amminoacidica poteva ridurre la tendenza dell'IAsp a formare dimeri favorendone un più rapido assorbimento dal sito di iniezione senza alterare il legame con il suo recettore. Ciò si traduceva in una più rapida comparsa in circolo ($\approx 10-20$ min), una maggiore biodisponibilità nei primi ≈ 45 min e una durata d'azione più breve, rispetto alla più 'lenta' insulina umana. In altre parole, l'analogo rapido mimava la cinetica dell'insulina in risposta al pasto più dell'insulina umana con conseguente miglior controllo della iperglicemia post-prandiale (PPG) e minore incidenza di ipoglicemie tardive.

Nel 2015 un articolo pubblicato su *Diabetes, Obesity and Metabolism* riportava che, sebbene l'analogo rapido avesse portato tangibili benefici nel controllo della PPG, il suo assorbimento dal sito d'iniezione fosse ancora “troppo lento” e non rispecchiasse pienamente la fisiologica secrezione d'insulina caratterizzata da un primo picco precoce o prima fase di secrezione insulinica (≤ 5 minuti) e un secondo picco meno pronunciato ma più prolungato ². La prima fase di secrezione insulinica è determinata dal rilascio d'insulina contenuta nei granuli all'interno della beta cellula come risposta a stimoli secretagoghi (nutrienti, ormoni intestinali). La seconda fase è determinata dalla quantità e qualità dei nutrienti ingeriti. Questo tipico pattern ha diversi obiettivi: a. sopprimere il rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo; b. sopprimere la produzione epatica di glucosio; c. favorire la captazione periferica di glucosio dopo il pasto ³.

Indirizzo per la corrispondenza

CONCETTA IRACE
irace@unicz.it

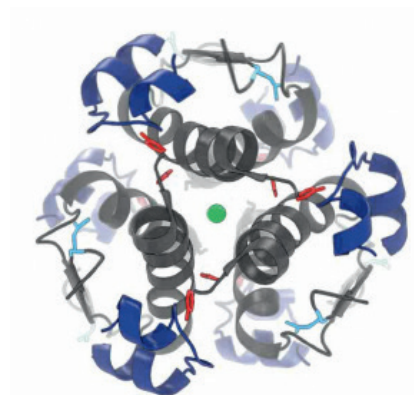


Com'è intuibile, è difficile pensare che la somministrazione sottocutanea di un qualsiasi analogo rapido possa mimare la fasicità della secrezione insulinica, mentre ciò che è auspicabile è la possibilità di anticipare e incrementare la disponibilità di insulina in circolo affinché i diversi meccanismi di controllo della PPG siano garantiti. Lo scenario a questo punto si apre su una nuova molecola, l'insulina Faster Aspart o insulina ultrarapida che, in base alle evidenze disponibili, sembrerebbe favorire un miglior controllo della PPG (Fig. 1).

Faster Aspart

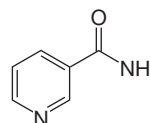
L'insulina Faster Aspart o insulina ultrarapida è una nuova formulazione di IAsp contenente due eccipienti, la nicotinamide e l'amminoacido arginina (Fig. 2). Entrambi gli eccipienti sono inclusi nella lista di quelli approvati dalla FDA e garantiscono una formulazione stabile e un assorbimento più rapido rispetto all'IAsp con miglior controllo della PPG.

L'arginina rientra nella categoria degli stabilizzatori fisico-chi-



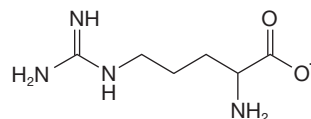
Insulina Aspart

Niacinamide: facilitatore dell'assorbimento



Vitamin B3

L-arginina: stabilizzatore dell'insulina



Ammino acido

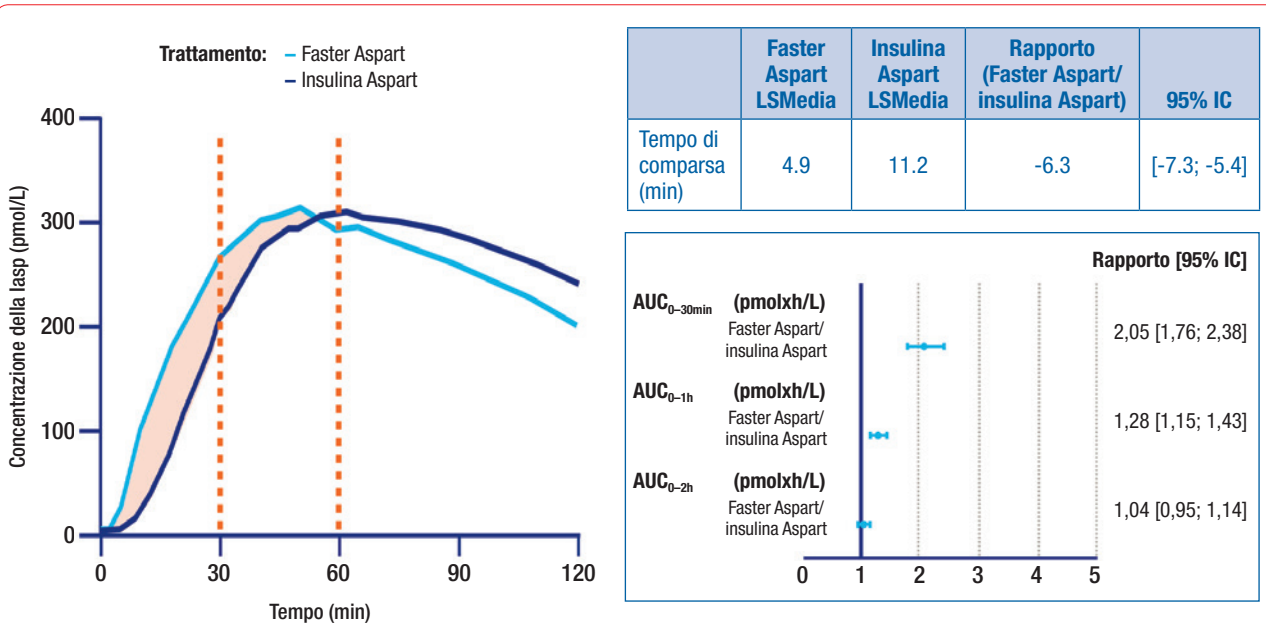
FDA's Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products database. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>. Last accessed April 2015.

Figura 2.

Insulina ultra-rapida Faster Aspart): una nuova formulazione.

mici e nel caso dell'insulina evita la formazione di aggregati insolubili e/o inattivi. Come altre proteine, le molecole d'insulina nativa sono sensibili a variazioni termiche a stress meccanici e all'interazione con superfici di natura differente (penne, fiale, flaconi ecc.), tutte condizioni che favoriscono la naturale tendenza delle molecole a legarsi tra loro.

La nicotinamide o niacinamide (NA) è l'ammide dell'acido nicotinic, esso favorisce il più rapido assorbimento dei monomeri d'insulina dal sito di somministrazione. Il ruolo della NA è stato valutato *in-vitro* utilizzando cellule endoteliali in monostrato bagnate con IAsp con/senza NA. La permeabilità dell'endotelio dopo esposizione di IAsp + NA è risultata del 27% maggiore rispetto alla esposizione alla sola IAsp già a partire dai primi 10' di osservazione, così come la frazione monomerica della Faster Aspart era del 35% più alta ⁴.



Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L, et al. *Faster-acting insulin Aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin Aspart.* Diabetes Obes Metab 2015;17:682-8.

Figura 3.

Comparsa in circolo dell'insulina due volte più rapida e maggiore disponibilità nei primi 30 minuti.

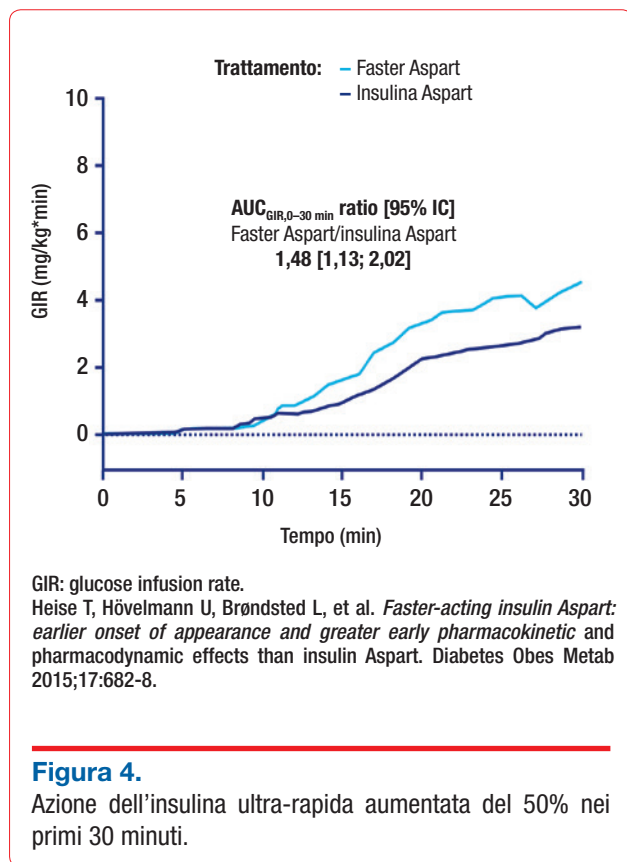
La farmacocinetica (PK) e farmacodinamica (PD) dell'insulina Faster Aspart è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, cross-over, a singola dose d'insulina su 51 soggetti con DT1, età media 40 anni e durata della malattia circa 20 anni². I soggetti reclutati hanno ricevuto per via sottocutanea e in tempi separati insulina Faster Aspart e IAsp alla dose di 0,2 UI/kg peso corporeo e successivamente sottoposti a clamp euglicemico della durata di 12 ore e a dosaggi ripetuti della concentrazione di insulina. La modalità dello studio *cross-over* ha consentito di studiare la PK e PD delle due insuline mantenendo le condizioni esterne (ambiente, stile di vita, fenotipo del paziente etc.) costanti.

Per illustrare le proprietà farmacocinetiche dell'insulina ultrarapida, e dimostrare che questa sia più disponibile in un tempo minore rispetto alla IAsp, la concentrazione di entrambe le insuline è stata misurata a intervalli ripetuti e ravvicinati e presentata come Area Sotto la Curva nei seguenti intervalli: $AUC_{0-30min}$; AUC_{0-1h} ; e AUC_{0-2h} (Fig. 3). Come si può osservare la $AUC_{0-30min}$ e la AUC_{0-1h} erano significativamente maggiori nel gruppo che aveva ricevuto insulina Faster Aspart rispetto a IAsp. In dettaglio, dopo 30 minuti la disponibilità della Faster Aspart era 2 volte maggiore e un po' più di 1 volta maggiore dopo 1 ora. Per quanto riguarda il confronto tra i tempi di comparsa in circolo della

Faster Aspart e della IAsp, l'insulina Faster Aspart compariva in circolo, in media, dopo solo 4,9 minuti dalla somministrazione sottocute, mentre la IAsp dopo 11,2 minuti; inoltre la metà della concentrazione massima, o $t_{50\%}C_{max}$, di Faster Aspart si raggiungeva dopo circa 20 minuti e quella della IAsp dopo circa 30 minuti (Rapporto 0,65; 95% IC 0,36-0,51) (Fig. 3).

I dati di farmacodinamica, che esprimono l'effetto ipoglicemizzante delle insuline rappresentato come quantità di glucosio infuso nell'unità di tempo o GIR (*Glucose Infusion Rate*; mg/kg peso corporeo×min) durante le ore di clamp, sono riportati nella Figura 4. Come illustrato la $AUC_{GIR0-30min}$ è risultata significativamente maggiore nei soggetti in Faster Aspart rispetto ai soggetti in IAsp [$AUC_{GIR0-30min}$ 56,2 Faster Aspart vs 38,0 IAsp; rapporto 1,48 (IC 1,13-2,02)]. In altre parole l'insulina Faster mostrava un effetto ipoglicemizzante significativamente maggiore ($\cong 1,5$ volte in più) nei primi 30 minuti.

La *pooled analysis* elaborata utilizzando i dati estrapolati di 6 studi di PK e 3 di PD hanno riconfermato, e in alcuni casi amplificato, i benefici già emersi nei singoli studi⁵. Nei 218 soggetti inclusi nell'analisi l'insulina ultrarapida compariva in circolo dopo ≈ 5 minuti dalla somministrazione e raggiungeva il 50% della concentrazione massima dopo solo ≈ 10 minuti, con un'esposizione doppia all'insulina nei primi 30 minuti rispetto alla IAsp.



Questa cinetica si accompagnava a un maggiore e anticipato effetto ipoglicemizzante della Faster Aspart, $\approx 74\%$ di glucosio consumato in più nei primi 30 minuti del clamp in $\approx 23\%$ del tempo in meno. Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti dagli studi di PK e PD utilizzando il microinfusore come modalità di somministrazione dell'insulina.

Faster Aspart: Programma di studi clinici in sviluppo ONSET® (Fig. 5)

Per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'insulina Faster Aspart verso la IAsp, sono stati disegnati numerosi studi clinici di fase 3 di cui alcuni ancora in corso. Tali studi fanno parte del programma di sviluppo ONSET® e includono soggetti con DT1 e DT2 in trattamento multi-iniettivo e pompa insulinica. I risultati preliminari sono stati presentati nel corso dei più recenti congressi internazionali e qui di seguito discussi.

Onset 1 trial: trial clinico randomizzato, in parte in doppio cieco, in soggetti adulti con DT1 con l'obiettivo di verificare l'efficacia (in termini di non inferiorità come richiesto dalle agenzie regolatorie) e la sicurezza della Faster Aspart somministrata sia prima che dopo il pasto verso la IAsp in associazione a detemir in regi-

me basal bolus⁶. Al termine dello studio i soggetti nei tre bracci di trattamento hanno avuto una significativa riduzione dell'HbA_{1c} rispetto al basale, ma coloro che erano stati randomizzati nel braccio della Faster Aspart somministrata prima del pasto hanno avuto la maggior riduzione di glicata (HbA_{1c} IAsp -0,17%; Faster dopo il pasto -0,13%; Faster prima del pasto -0,32%). La Faster Aspart somministrata prima del pasto ha determinato anche una maggiore riduzione della glicemia postprandiale a 2 h dal pasto (differenza media stimata -12 mg/dL [da -23 a -0,72 mg/dL]) e della glicemia a 1 h dal pasto standard (differenza media stimata -21 mg/dL [da -29,65 a -12,77 mg/dL]). Per quanto riguarda la sicurezza, nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata nel numero di ipoglicemie severe e documentate.

Onset 2 trial: trial clinico randomizzato disegnato con lo scopo di verificare la non inferiorità della Faster Aspart verso IAsp in adulti con DT2 non controllato, già in trattamento con glargine e ipoglicemizzanti orali⁷. Dopo 8 settimane di run-in e valore di HbA_{1c} medio di 7,9%, i soggetti reclutati sono stati randomizzati a insulina Faster Aspart e IAsp in associazione a glargine e metformina in uno schema basal bolus. Anche in questo studio, della durata di 26 settimane, è stata dimostrata la non inferiorità dell'ultrarapida nel ridurre la HbA_{1c}. La glicemia post-prandiale nei due gruppi era sovrapponibile mentre la glicemia postprandiale misurata 1 h dopo l'assunzione del pasto standard era significativamente più bassa nel gruppo della Faster Aspart (differenza media calcolata -10,63 mg/dL). L'incidenza di ipoglicemie gravi o documentate è risultata sovrapponibile nei due gruppi nel corso dello studio.

Onset 3 trial: studio multicentrico, di superiorità, in aperto in adulti con DT2 non controllato (HbA_{1c} 7,9 \pm 0,7%) già in trattamento con insulina basale (glargine, detemir, insulina NPH) e ipoglicemizzanti orali⁸. I trattamenti previsti nel corso dello studio erano basal-bolus con Faster Aspart verso insulina basale più ipoglicemizzanti orali. Al termine dello studio, i soggetti in regime basal-bolus con la Faster Aspart hanno avuto una significativa riduzione della HbA_{1c} (basale più Faster Aspart: HbA_{1c} da 7,9% a 6,8%; basale più ipoglicemizzanti orali da 7,9 a 7,7%). Un maggior numero di soggetti in trattamento con la basale e Faster Aspart (60,3%) ha ottenuto un valore di glicata $\leq 7\%$ rispetto ai soggetti in terapia con insulina basale (18,3%), inoltre le glicemie post-prandiali, valutate con l'automonitoraggio, erano significativamente più basse. Come atteso i soggetti in regime basal-bolus avevano una maggiore incidenza di eventi ipoglicemici e un maggiore incremento del peso corporeo.

Onset 4 trial: quest'ultimo studio è stato disegnato per soggetti con DT1 in trattamento con microinfusore⁹. Come noto la terapia con microinfusore permette di adattare la somministrazione di insulina ai ritmi circadiani e allo stile di vita del paziente modificando la velocità di infusione sottocute ora dopo ora. Lo studio Onset 4 è uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli in cui sono stati arruolati 37 soggetti con DT1,

| | Soggetti arruolati | Obiettivo e trattamento | Disegno dello studio e numero soggetti reclutati |
|-----------------------------|---------------------------------------|---|---|
| Onset® 1 studio 3852 | DT1 basal-bolus | Non-inferiorità HbA _{1c} Faster Aspart (prima e dopo il pasto) vs insulina Aspart, con detemir | n = 1143 26-sett + 26-sett estensione RCT parzialmente doppio-cieco |
| Onset® 2 studio 3853 | DT2 basale + metformina +/- altri OAD | Non-inferiorità HbA _{1c} Faster Aspart vs insulina Aspart, con glargine U100 | n = 689 26-sett RCT doppio-cieco |
| Onset® 3 studio 4049 | DT2 basale + metformina +/- altri OAD | Superiorità HbA _{1c} basal-bolus (Faster Aspart) vs basale (già in trattamento con basale) | n = 236 18-sett RCT aperto |
| Onset® 4 studio 3931 | DT1 microinfusore | Compatibilità con microinfusore Faster Aspart vs insulina Aspart | n = 37 6-sett RCT doppio-cieco |

HbA_{1c}: emoglobina glicata; DT1: diabete tipo 1; DT2: diabete tipo 2; RCT: trial clinico randomizzato; OAD: ipoglicemizzanti orali.

Figura 5.

Descrizione degli studi di Fase 3a (Onset®) per la Faster Aspart.

di età media di 44 anni, durata di malattia di 24 anni, HbA_{1c} di 7,5%, già in trattamento con pompa. Dopo 6 settimane, il valore di HbA_{1c} nei gruppi Faster Aspart e IAsp era sovrapponibile, anche se il gruppo in trattamento con Faster Aspart aveva ottenuto una riduzione maggiore rispetto alla IAsp (*estimated treatment difference*, ETD, -0,14%). I parametri di sicurezza, ipoglicemia e iperglicemia da occlusione di pompa, non differivano significativamente tra i due gruppi.

Conclusioni

Le nuove insuline, analogo rapido e insulina basale, ci hanno permesso di andare al di là del solo controllo della glicemia e della glicata. Esse infatti ci hanno consentito di personalizzare la terapia insulinica adattandola oltre che allo stile di vita del paziente, all'influenza che fattori nutrizionali, fisiologici e ormonali hanno nel mantenimento della omeostasi glicemica.

I risultati preliminari dei trial clinici con l'insulina Faster Aspart hanno mostrato indubbi benefici in termini di efficacia e sicurezza. L'insulina Faster Aspart è risultata non inferiore all'IAsp nel ridurre la HbA_{1c} e anzi in alcuni studi ha determinato una riduzione maggiore della glicata. La Faster Aspart ha anche determinato una maggiore riduzione della PPG sia dopo 1 h sia dopo 2 h dal pasto rispetto alla IAsp. L'insulina ultrarapida compare più

rapidamente in circolo, in media occorre circa la metà del tempo previsto per la IAsp, e raggiunge ugualmente il 50% della massima concentrazione in minor tempo. Quindi una rapida ascesa e una curva concentrazione-tempo spostata a sinistra. La rapidità di comparsa in circolo e la maggiore disponibilità soprattutto nei primi 15-30 minuti dalla somministrazione sottocute spiegherebbero il controllo maggiore della PPG soprattutto a 1h dal pasto. Si può anche ipotizzare che questa cinetica differente possa garantire la precoce inibizione della gluconeogenesi epatica e della lipolisi, oltre al tentativo di ripristinare il primo picco di secrezione insulinica. In uno studio è stato segnalato un numero maggiore, seppur non-statisticamente significativo, di ipoglicemie postprandiali con la Faster Aspart piuttosto che con l'Aspart. Questo non deve generare preoccupazione ma al contrario incoraggiare a una adeguata titolazione della Faster soprattutto quando associata a una basale a lunga durata d'azione e bassa variabilità inter-giornaliera quale degludec.

In conclusione, volendo commentare in maniera schematica i risultati emersi dai primi trial possiamo affermare che: a. la comparsa di Faster Aspart è più precoce; b. l'effetto ipoglicemizzante nei primi 30 minuti è maggiore; c. un'insulina ultra-rapida quale la Faster Aspart offre una maggiore flessibilità nella somministrazione e nel dosaggio senza aumentare significativamente il rischio delle ipoglicemie; d. la Faster Aspart può essere somministrata in sicurezza con il microinfusore; e. sembra essere una

insulina promettente in situazioni quali attività fisica, gravidanza e somministrazione post-prandiale.

Bibliografia

- ¹ Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, et al. *Use of insulin Aspart, a fast-acting insulin analogue, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes*. *Diabetes Care* 2000;23:583-8.
- ² Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L, et al. *Faster-acting insulin Aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic effects than insulin Aspart*. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:682-8.
- ³ Home PD. *Plasma insulin profiles after subcutaneous injection: how close can we get to physiology in people with diabetes?* *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1011-120.
- ⁴ Kildegaard J, Refsgaard HHF, Olsen HB, et al. *Probing the mode of action of nicotinamide in Faster-acting insulin Aspart: is local blood flow affected?* Presentation at 75th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), June 5-9, 2015; Boston, Massachusetts. Poster discussion number 980-P.
- ⁵ Heise T, Pieber HR, Danne T et al. *Faster onset and greater early exposure and glucose-lowering effect with Faster acting insulin Aspart versus insulin Aspart: a pooled analysis in subjects with type 1 diabetes*. Presentation at 76th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), June 10-14, 2016; New Orleans, US. Poster discussion number 929-P.
- ⁶ Russell-Jones D, et al. *Double-blind mealtime Faster-acting insulin Aspart vs insulin Aspart in basal-bolus improves glycemic control in T1D: the onset[®] 1 trial*. Presentation at 76th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), June 10-14, 2016; New Orleans, US. Oral presentation number 293-OR.
- ⁷ Bowering K, et al. *Faster-acting insulin Aspart vs insulin Aspart as part of basal-bolus therapy improves postprandial glycemic control in uncontrolled T2D in the double-blinded onset[®] 2 trial*. Presentation at 76th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), June 10-14, 2016; New Orleans, US. Oral presentation number 240-OR.
- ⁸ Rodbard H, et al. *Adding Faster-acting insulin Aspart to basal insulin significantly improved glycemic control: the onset 3[®] trial*. Presentation at 76th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), June 10-14, 2016; New Orleans, US. Oral presentation number 241-OR.
- ⁹ Zijlstra et al., *Compatibility and safety of Faster-acting insulin Aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes*. Poster Board FRI 697 at The Endocrine Society Congress 2016 (ENDO 2016).