

# Gli Analoghi dell'Insulina ad Azione Ritardo: dalla storia di ieri alle opzioni di oggi

## Introduzione

Il successo della terapia sostitutiva insulinica nel diabete risiede nella potenzialità dell'insulina esogena di riprodurre, quanto più strettamente possibile, le specifiche, seppure profondamente integrate, dinamiche che caratterizzano la fisiologica secrezione insulinica: la "creatività" e "versatilità" del bolo insulinico prandiale, la cui risposta è estremamente eterogenea dipendendo da differenti fattori e necessità individuali, e il cui compito è quello di garantire l'utilizzazione periferica del glucosio per prevenire l'iperglicemia postprandiale, e il profilo piatto, uniforme e "monotono" dell'insulina basale, che assicura la normoglicemia durante il periodo interprandiale e il digiuno notturno, attraverso l'inibizione della lipolisi e la modulazione della produzione epatica di glucosio.

Sicuramente la storia della sostituzione insulinica basale è il capitolo più affascinante della terapia insulinica degli ultimi decenni, considerando i limiti della prima insulina ad azione prolungata, l'insulina NPH, introdotta nel mercato nel 1946. NPH è un buon esempio, di un farmaco di cui si sono comprese farmacocinetica e farmacodinamica solo a distanza di decenni dalla commercializzazione e dal largo impiego. L'"effetto picco", la breve durata di azione e la "insolubilità" di NPH hanno fornito, a distanza di tempo, il razionale alla progettazione e successivo sviluppo degli analoghi dell'insulina ad azione ritardo.

Glargine è stato il primo analogo a essere commercializzato nel 2000; alcuni anni dopo, nel 2004, è arrivata detemir. Al contrario degli analoghi ad azione rapida, quelli ad azione ritardo non solo differiscono come struttura primaria, ma anche come meccanismo d'azione, farmacocinetica e farmacodinamica, aspetti che hanno tracciato nel tempo la necessità di un loro differente utilizzo nel diabete tipo 1 (DMT1) e nel tipo 2 (DMT2). Tuttavia, al di là delle diversità, glargine e detemir si sono allineate per la superiore farmacocinetica rispetto a NPH, la quale si è tradotta nei ben noti benefici clinici: minore ipoglicemia notturna, minore variabilità della glicemia da giorno a giorno, maggior flessibilità terapeutica.

La 1<sup>a</sup> generazione di analoghi ad azione ritardo ha caratterizzato una nuova cultura, una nuova "era" dell'insulina basale, con un rinnovato interesse per l'approccio clinico che prevede la supplementazione insulinica basale come *starting therapy*. Nasceva il concetto del *treat-to-target* e con esso la sottolineatura che l'obiettivo del trattamento con un'unica iniezione di insulina basale era in grado di normalizzare la glicemia a digiuno, e con il *treat-to-target* si affermavano gli algoritmi di titolazione e con essi un'evoluzione concettuale molto importante, che partiva dal completo controllo da parte del medico specialista su ogni cambiamento della dose d'insulina, fino ad arrivare a una sempre più

Francesca Porcellati, Carmine G. Fanelli,  
Geremia B. Bolli

*Dipartimento di Medicina Interna, Università di Perugia*

---

## Parole chiave

Analoghi ad Azione Ritardo  
Insulina Glargine 100 e 300  
Insulina Degludec

---

## Indirizzo per la corrispondenza

FRANCESCA PORCELLATI  
francesca.porcellati@unipg.it  
f.porcellati@alice.it

attiva partecipazione e autonomia del paziente sulla decisione della dose.

Ma la ricerca nel campo della sostituzione insulinica basale è andata avanti, e la sempre maggiore esperienza nell'utilizzo clinico di glargine e detemir ha iniziato a mostrare, a fianco delle potenzialità e dei benefici clinici, anche quelle che erano le ombre, i bisogni non colmati della 1<sup>a</sup> generazione di analoghi ad azione ritardo. Il secondo decennio del 2000 ha visto la commercializzazione della 2<sup>a</sup> generazione di analoghi dell'insulina ad azione ritardo: l'insulina degludec e l'insulina glargine 300, dotate entrambe di un profilo farmacocinetico più stabile, ancora più prolungato, privo di picchi, in grado di tradursi in ulteriori e indubbi benefici clinici.

Scopo di questa rassegna è ripercorrere il cammino della sostituzione insulinica basale partendo dai primi analoghi, descrivendo le peculiarità, riconoscendone i vantaggi, ma presentando anche quei limiti che hanno giustificato le più recenti opzioni terapeutiche che verranno pertanto discusse in maggiore dettaglio.

### Punti chiave

- **Il successo della terapia sostitutiva insulinica nel diabete risiede nella capacità dell'insulina esogena di riprodurre, quanto più possibile, le dinamiche della fisiologica secrezione insulinica.**
- **Insulina glargine e detemir (1<sup>a</sup> generazione di analoghi ad azione ritardo) si sono distinte per la superiore farmacocinetica rispetto a NPH, per minore ipoglicemia notturna e variabilità intergiornaliera della glicemia, per maggior flessibilità terapeutica.**
- **Il secondo decennio del 2000 ha visto la commercializzazione della 2<sup>a</sup> generazione di analoghi ad azione ritardo dell'insulina: degludec e glargine 300, dotate entrambe di un profilo farmacocinetico più stabile, ancora più prolungato, privo di picchi, in grado di tradursi in ulteriori e indubbi benefici clinici.**

### I primi analoghi ad azione ritardo

La tecnologia del DNA ricombinante, alla fine degli anni '70, ha indubbiamente avvicinato la sostituzione insulinica al modello fisiologico, grazie alla migliore farmacocinetica degli analoghi dell'insulina che ha reso possibile semplificare e razionalizzare i principi della terapia stessa, migliorando la qualità di vita dei pazienti<sup>1</sup>.

Nessun dubbio sul fatto che glargine 100 sia stata la vera *evoluzione e rivoluzione* nel campo della sostituzione insulinica basale degli ultimi decenni. Nel giro di pochi anni dalla commercializzazione ha totalmente soppiantato l'utilizzo, nel DMT1, di NPH e, nel corso del tempo, si è progressivamente imposta, come

insulina basale *leader* anche nel trattamento del DMT2. Questo straordinario successo commerciale è stato ed è giustificato dai sensibili benefici clinici per i pazienti rispetto a NPH: riduzione delle ipoglicemie, specie notturne, minore variabilità glicemica, maggiore flessibilità e maneggevolezza per una durata d'azione più prolungata.

I primi studi di farmacodinamica condotti con la tecnica del *clamp* euglicemico iperinsulinemico hanno mostrato in maniera inequivocabile il profilo di azione di glargine 100 privo di un consistente effetto picco alle dosi testate, il quale, tuttavia, a confronto con la farmacodinamica di NPH, appariva sostanzialmente *peakless*, con una durata di azione che, nella maggior parte dei casi, si avvicinava alle 24 ore, giustificando la monosomministrazione giornaliera, come peraltro riportato in scheda tecnica<sup>2,3</sup>.

Trial clinici comparativi<sup>4-6</sup> e risultati da meta-analisi di studi clinici<sup>7</sup> hanno dimostrato, nel tempo, come l'insulina NPH e glargine 100 siano sovrapponibili in termini di efficacia, con il vantaggio di un minore rischio di ipoglicemia, in particolare notturna, con l'analogo, consentendo di spingere la titolazione su obiettivi glicemici più ambiziosi, qualora raccomandato.

L'altro aspetto che ha caratterizzato l'utilizzo clinico di glargine 100 è stato quello della flessibilità terapeutica, grazie alla sua favorevole farmacodinamica e prolungata durata di azione. Per la prima volta diventava possibile indicare l'orario di somministrazione dell'insulina basale, basandosi sulle reali esigenze e preferenze del paziente, così come era consentita una maggiore flessibilità nell'orario dei pasti, che potevano essere anche saltati senza rischiare l'ipoglicemia. Questo rappresentava un importante passo avanti: non era più il paziente a dover modificare lo stile di vita e le abitudini per adattarsi alla terapia insulinica, ma era quest'ultima che si adeguava, si conformava alle esigenze della vita quotidiana.

La commercializzazione dell'insulina detemir ha seguito di pochi anni quella di glargine 100. Gli studi di farmacodinamica che hanno valutato in maniera comparativa il profilo di attività di detemir e quello di NPH, hanno mostrato un inizio di azione più morbido, picco meno pronunciato e durata di azione superiore per l'analogo<sup>3</sup>. All'aumento della dose era tuttavia evidente una "gobba" di attività che precludeva l'utilizzo clinico della monosomministrazione di detemir in dosi elevate<sup>8</sup>. In questo caso si raccomandava di ricorrere alla doppia somministrazione giornaliera.

Anche l'insulina detemir ha dimostrato, nel confronto clinico con NPH, pari efficacia ma riduzione del rischio d'ipoglicemia e, in alcuni studi, minore variabilità della glicemia a digiuno<sup>9,10</sup>.

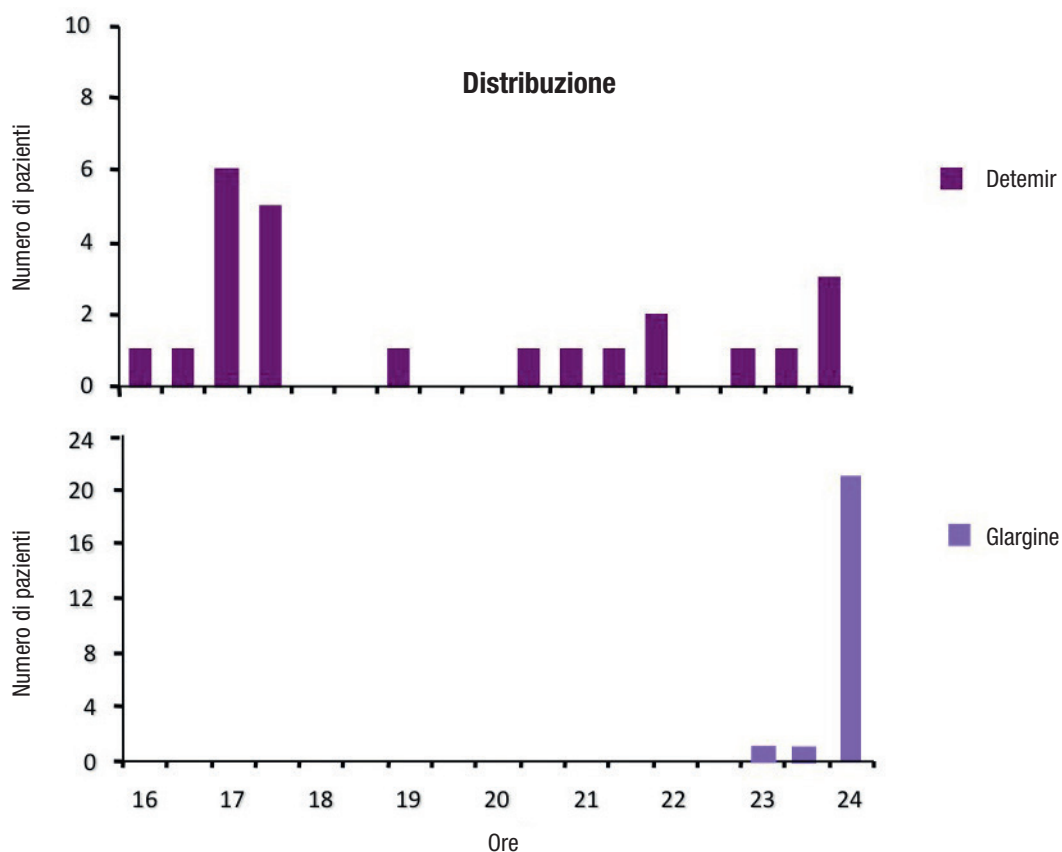
La scheda tecnica di detemir indica l'utilizzo dell'analogo *una o due volte al giorno in base alle necessità del paziente*, e di fatto i primi studi clinici sia nel DMT1 che nel DMT2 sono stati condotti con la duplice somministrazione giornaliera<sup>9,11</sup>. La non univoca indicazione alla modalità di somministrazione giornaliera di detemir ha dato tuttavia adito a una serie di osservazioni sperimentali volte essenzialmente a ridefinirne il profilo di attività,

e soprattutto la durata di azione anche in maniera comparativa con l'insulina glargine 100.

Uno studio di farmacodinamica che ha studiato in maniera comparativa in doppio cieco, detemir e glargine 100 nel DMT1, allo *steady-state*, utilizzando dosi cliniche (0,35 U/kg) e con disegno *crossover*, ha mostrato una durata di azione di detemir sensibilmente più breve rispetto a quella di glargine 100 (17,5 h vs 24 h) (Fig. 1), con un'attività insulinica globale, espressa come infusioni di glucosio sulle 24 ore, ridotta del 30%<sup>12</sup>. Questi dati hanno peraltro rimarchevolmente mostrato una conferma nell'applicazione clinica: uno dei pochi trial randomizzati controllati che ha confrontato nel DMT1 detemir e glargine 100, ha evidenziato, a parità di efficacia e di frequenza di ipoglicemia, una superiore dose insulinica (quasi il 30%) e una maggior proporzione di pazienti che necessitavano della doppia somministrazione giornaliera di insulina, per detemir vs glargine 100 (65% vs 4%)<sup>13</sup>.

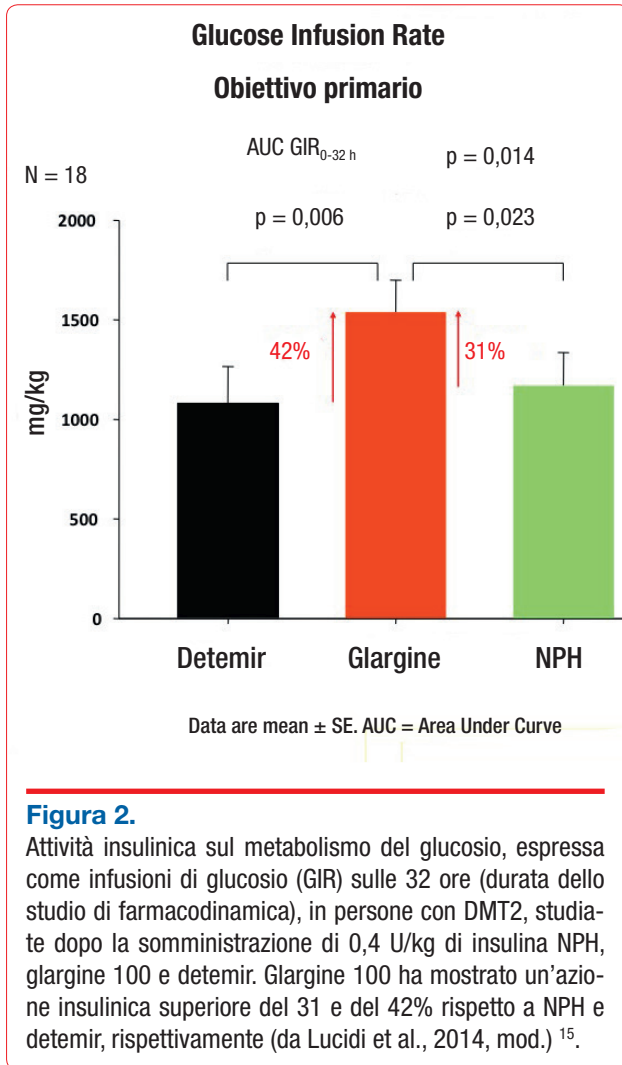
Molto lontano dall'esperienza clinica è risultato invece uno studio più recente che ha mostrato, per detemir, una durata d'azione maggiore di glargine 100 alla *first injection*, mentre, una

volta raggiunto lo *steady-state*, la durata di azione s'invertiva a sfavore di detemir (23,3 h contro le 27 h circa di glargine 100)<sup>14</sup>. L'inferiore potenza biologica di detemir rispetto a glargine 100 è stata successivamente confermata anche nel DMT2 alla dose di 0,4 U/kg, da Lucidi et al. (Fig. 2)<sup>15</sup>, smentendo, ancora una volta, i risultati di un precedente studio che, al contrario, aveva rimarcato sovrapponibili caratteristiche glucodinamiche, e in particolare, sovrapponibile durata di azione alle dosi di 0,4 e 0,8 U/kg, per detemir e glargine 100<sup>16</sup>. Di nuovo i trial clinici sono risultati confirmatori dei dati di farmacodinamica che segnalavano una potenza biologica inferiore per detemir, mostrando sia un'elevata proporzione di pazienti in trattamento con la doppia somministrazione di detemir e con un superiore fabbisogno insulinico rispetto a glargine 100<sup>17</sup>, sia una migliore efficacia di glargine 100 rispetto a detemir quando venivano entrambe somministrate una volta al giorno<sup>18</sup>. Peraltro è interessante sottolineare come gli stessi autori dello studio che aveva inizialmente mostrato sovrapponibile attività biologica dei due analoghi<sup>16</sup>, abbiano riconosciuto, successivamente, la discrepanza tra risultati del *clamp* e applicazio-



**Figura 1.**

Distribuzione della fine di azione per detemir (pannello superiore) e glargine 100 (pannello inferiore) nello studio di farmacodinamica<sup>12</sup> dopo iniezione di 0,35 U/kg in 24 persone con DMT1 (da Porcellati et al., 2007, mod.)<sup>12</sup>.



ne clinica, enfatizzando, come unica spiegazione, la difficoltà di traslare i risultati di farmacodinamica da un numero selezionato di soggetti quale quello arruolato negli studi di *clamp*, alla vasta ed eterogenea popolazione dello studio clinico<sup>19</sup>. Eppure i risultati dello studio di Lucidi et al., nonostante ottenuti su una limitata e selezionata numerosità di soggetti, avevano ben anticipato i risultati ottenuti nei trial<sup>15</sup>.

I due analoghi glargine 100 e detemir sono stati valutati in maniera comparativa anche per l'aspetto della variabilità (riproducibilità) intra-soggetto dell'effetto glucodinamico. Pazienti con DMT1 sono stati sottoposti a 4 studi di *clamp*, in altrettante occasioni, dopo somministrazione di glargine 100, detemir o NPH (0,4 U/kg), secondo un disegno a bracci paralleli<sup>20</sup>. Lo studio, che valutava gli effetti di una dose singola non ripetuta di insulina, concludeva per una minore variabilità farmacodinamica (GIR AUC<sub>0-24</sub>) per detemir (CV% 27) rispetto a glargine 100 (CV% 48) e NPH (CV% 68). Oltre al disegno dello studio, non allo *stea-*

*dy-state* e pertanto poco esemplificativo della pratica clinica, il *clamp* mostra, dal punto di vista più squisitamente tecnico, un ostacolo interpretativo ai dati di PK-PD, dato dalla presenza di una GIR positiva al momento della somministrazione sottocutanea dell'insulina in studio, conseguenza di una sovrainsulinizzazione nella fase sperimentale che precede il *clamp*<sup>3 20</sup>. Un aspetto del tutto peculiare di detemir, non ancora chiarito nei suoi meccanismi, è il minore incremento ponderale rispetto a NPH e glargine 100. Oltre alla ridotta incidenza di ipoglicemie e conseguentemente di correzioni alimentari, è stato ipotizzato il ruolo di un maggiore effetto anoressizzante a livello del sistema nervoso centrale, rispetto all'insulina umana<sup>21</sup>, così come di una azione natriuretica<sup>22</sup>.

### Punti chiave

- **La 1<sup>a</sup> generazione di analoghi ad azione ritardo ha caratterizzato una nuova "era", con un rinnovato interesse per la supplementazione insulinica basale come "starting therapy". Nasceva il concetto del "treat-to-target": l'obiettivo era normalizzare la glicemia a digiuno mediante algoritmi di titolazione che permettessero un'attiva partecipazione del paziente sulla decisione della dose.**
- **Glargine è stata la vera evoluzione e rivoluzione della sostituzione insulinica basale degli ultimi decenni, anche rispetto a detemir, commercializzato pochi anni dopo, verso il quale ha mostrato una maggior durata di azione e attività insulinica globale, trovando anche conferme nell'applicazione clinica.**

### Glargine 100 e detemir: la necessità di superare i limiti

La commercializzazione dei primi analoghi ad azione ritardo ha reso possibile il miglioramento di quella che è la qualità di cura proposta alle persone con diabete, e questo è inconfutabile sia nel DMT1, sia nel DMT2.

Con il tempo è tuttavia apparso evidente come quelli che erano i punti di forza, le luci della 1<sup>a</sup> generazione di analoghi, prestavano il fianco a numerose ombre. La uniforme e prolungata copertura delle 24 ore non sempre era garantita, con conseguente effetto ipoglicemizzante che risultava variabile nell'arco della giornata e che tendeva a ridursi al momento dell'iniezione (*pre-injection hyperglycemia*), richiedendo anche con glargine 100, in più di un caso, la doppia somministrazione giornaliera; il profilo di azione perfettamente "piatto" non si apprezzava in tutti i pazienti; la tanto enfatizzata flessibilità terapeutica veniva a essere sempre più ridimensionata.

Indubbiamente uno dei fenomeni maggiormente osservati nelle persone con DMT1, in trattamento insulinico multi-iniettivo con

analoghi ad azione rapida e ritardo, è stato il cosiddetto “fenomeno del crepuscolo” o “*dusk phenomenon*” secondo la letteratura anglosassone. Il fenomeno descrive il deragliamento glicemico nel tardo pomeriggio, nonostante l’ottimale controllo della glicemia due ore dopo il pasto di mezzogiorno, ed è svelabile all’autocontrollo glicemico domiciliare, attraverso il riscontro di iperglicemia pre-cena. L’ottimale controllo postprandiale esclude che l’iperglicemia prima di cena sia il risultato del *carry-over*, ovvero del trascinarsi, dell’iperglicemia postprandiale dal pasto precedente<sup>23</sup>. In epoca pre-analoghi, il fenomeno era già descritto nei pazienti in trattamento con CSII, al contrario mascherato dal picco di attività insulinica, in coloro che utilizzavano NPH ogni 12 ore. Per i pazienti con microinfusore, il fenomeno mostra una prevalenza variamente descritta di circa il 30-40%, che non sembra discostarsi molto da quanto segnalato nei pazienti trattati con glargine 100, ove valutazioni retrospettive indicano una proporzione di circa il 30-35%<sup>23</sup>.

La causa del fenomeno del crepuscolo viene genericamente attribuita a una durata di azione dell’insulina glargine 100 inferiore alle 24 ore. Mentre questo è sicuramente vero in una certa percentuale di pazienti, l’effetto crepuscolo è indubbiamente una condizione clinica non appieno chiarita nei suoi meccanismi fisiopatologici ed è probabile che riconosca cause differenti nel singolo caso: il ritardato assorbimento di carboidrati di un pasto particolarmente ricco in grassi/fibre, in cui tipicamente la glicemia capillare 2 ore dopo risulta adeguata ma tende a salire successivamente; la dose di insulina basale non terapeutica per difetto di titolazione; la maggiore insulino-resistenza nel tardo pomeriggio che si sovrappone, coincide, con il declinare dell’attività dell’insulina basale.

Quale che sia la causa del “*dusk phenomenon*”, è chiaro come esso rappresenti un limite della terapia di 1<sup>a</sup> generazione di analoghi, richiedendo una strategia terapeutica più complessa che, nella maggior parte dei casi, si basa sulla somministrazione di poche unità di analogo ad azione rapida 3-4 ore dopo il pasto, oppure sulla doppia somministrazione giornaliera dell’analogo ad azione ritardo. Entrambe le opzioni ridimensionano fortemente l’aspetto della flessibilità terapeutica, richiedendo un’ulteriore iniezione di insulina, la necessità di un controllo capillare più stringente, e condizionando un potenziale maggior rischio di ipoglicemia in alcuni momenti della giornata, in particolare per la doppia somministrazione giornaliera, dato il possibile *overlap* dell’azione insulinica.

L’esperienza nell’utilizzo di glargine 100 e detemir ha anche mostrato nel tempo come, seppure minimizzato rispetto al passato, il rischio di ipoglicemia rimaneva presente in una parte dei nostri pazienti, in particolare in coloro che appartenevano alle categorie di maggiore vulnerabilità: la lunga durata di malattia, la spiccata variabilità glicemica e l’elevata insulino-sensibilità, l’*hypoglycemia unawareness*. Ad esempio, tipicamente con la somministrazione di glargine 100 *dinnertime* o al momento di coricarsi, abbiamo imparato a riconoscere un potenziale maggior rischio di ipoglicemia nella prima parte della giornata, per cui è stato ne-

cessario educare i pazienti a ridurre sensibilmente la dose di analogo rapido alla prima colazione, oppure a introdurre un piccolo snack in tarda mattinata. A tale riguardo è sicuramente di aiuto uno studio clinico, seppure condotto su una piccola numerosità di persone con DMT1, che ha confrontato con disegno *crossover*, efficacia e sicurezza di glargine 100 somministrata al *bedtime*, a pranzo o cena, durante 16 settimane<sup>24</sup>. Ebbene, dallo studio, seppure riconoscendo orario dei pasti e abitudini alimentari differenti (studio condotto in UK), emerge chiaramente come esista un preciso *timing* di rischio di ipoglicemia in funzione del momento di somministrazione di glargine 100 che tiene conto del suo profilo di farmacodinamica<sup>2 24</sup>.

Alla fine di queste considerazioni bisogna tuttavia riconoscere come le ombre della 1<sup>a</sup> generazione di analoghi non si apprezzino tanto nei pazienti che hanno alle spalle una lunga durata di malattia e che pertanto hanno conosciuto sulla propria “pelle” i limiti delle vecchie insuline; seguendo questi pazienti, i benefici di glargine 100 e detemir, in termini di miglioramento della qualità di cura, continuano a essere sempre riconosciuti e legittimati. Al contrario, si apprezzano maggiormente quando le persone in trattamento insulinico non hanno conosciuto le precedenti opzioni terapeutiche; in questo caso i limiti della 1<sup>a</sup> generazione di analoghi vengono a essere massimizzati nella ricerca del perfezionamento di una terapia apparentemente non superabile, nella ricerca della “basalizzazione” ideale ove l’insulina basale dovrebbe poter garantire una insulinizzazione uniforme e sostenuta sulle 24 ore, riproducibile da un giorno all’altro e in assenza di picchi di attività, tale da consentire monosomministrazione giornaliera, flessibilità terapeutica e la possibilità di titolazione su obiettivi glicemici ambiziosi senza un aumentato rischio di ipoglicemia.

### Punti chiave

- **La sempre maggiore esperienza clinica della 1<sup>o</sup> generazione di analoghi lenti ha iniziato a mostrare, a fianco dei benefici clinici, anche quelle che erano “le ombre”, i bisogni non colmati: ad esempio l’uniforme e prolungata copertura delle 24 ore non era sempre garantita (“fenomeno del crepuscolo”); il rischio di ipoglicemia risultava ancor presente nei pazienti più vulnerabili.**
- **Le ombre della 1<sup>a</sup> generazione di analoghi si apprezzano maggiormente in quelle persone in trattamento insulinico che non hanno conosciuto le precedenti opzioni terapeutiche; in questo caso i limiti della 1<sup>a</sup> generazione di analoghi vengono a essere massimizzati nella ricerca della “basalizzazione” ideale, tale da poter garantire un’insulinizzazione uniforme e sostenuta sulle 24 ore, riproducibile da un giorno all’altro, con massima flessibilità terapeutica e possibilità di titolazione senza un aumentato rischio di ipoglicemia.**



## Le opzioni di oggi

### L'insulina degludec

L'insulina degludec è un nuovo analogo acilato ad azione ritardo, commercializzato nel 2014. La sua struttura molecolare presenta, analogamente a quella di detemir, la delezione del residuo di treonina in posizione B30 e l'aggiunta di una catena di acido grasso, in questo caso a 16 atomi di carbonio, a livello di lisina B29, tramite uno *spacer* di acido glutammico. Nel momento in cui il fenolo della formulazione insulinica si disperde dopo l'iniezione s.c., l'acile della catena laterale causa l'autoassociazione di degludec in multi-esameri stabili e solubili a livello del sito di iniezione. Grazie alla successiva diffusione dello zinco, i multiesameri si dissociano lentamente e progressivamente in monomeri, forme attive dell'ormone, con conseguente passaggio al compartimento intravascolare ove si legano reversibilmente all'albumina, in maniera analoga a quanto accade per l'insulina detemir. Nel caso di degludec il protrarsi dell'azione glucodinamica è garantito dalla formazione di questi complessi multiesameri, piuttosto che dal legame con l'albumina<sup>25</sup>.

Gli studi di PK-PD condotti nel DMT1, e in questo caso con glargine 100 come *comparator*, e quindi nell'ambito di un confronto sicuramente più competitivo rispetto alla precedente generazione di analoghi quando il *comparator* era l'insulina NPH, mostrano un profilo di farmacocinetica piatto e stabile allo *steady-state*. L'insulinizzazione sembra peraltro rimanere uniforme, senza picco al crescere della dose, in uno studio dose risposta che ha visto il confronto di degludec e glargine 100, somministrate alla dose di 0,4, 0,6 e 0,8 U/kg, in 22 persone con DMT1, studiate 8 giorni dopo la somministrazione insulinica<sup>26</sup> (Fig. 3).

L'emivita di degludec è descritta essere di 25 ore, anche se è importante rammentare la difficoltà di interpretare correttamente la PK delle insuline acilate, alla luce dell'impossibilità di stimare la frazione di insulina attiva, la quota "free", da quella totale "legata" all'albumina. La farmacodinamica dell'insulina degludec mostra effetti sul metabolismo del glucosio che superano le 24 ore, con una azione ipoglicemizzante mantenuta oltre le 40 ore dopo l'iniezione, che cresce al salire della dose senza picco di attività (Fig. 3).

La variabilità farmacodinamica *intrasubject* è stata valutata in uno studio che ha testato la riproducibilità di degludec relativamente a quella di glargine 100 nel DMT1<sup>27</sup>. Lo studio prevedeva tre *clamp* replicati nello stesso soggetto, alla dose di 0,4 U/kg, dopo 6, 9 e 11 giorni di somministrazioni ripetute (*steady-state*). I risultati dello studio hanno concluso per una migliore riproducibilità dell'effetto biologico per degludec rispetto a glargine 100, con variabilità *intrasubject* dell'effetto glucodinamico sulle 24 ore, di 4 volte inferiore per degludec (CV% 20 vs 82)<sup>27</sup>. Lo studio presentava un disegno a bracci paralleli, per cui non è stato possibile testare la variabilità di degludec in coloro che avevano mostrato un elevato CV di variabilità con glargine 100. Di fatto quando lo studio prevede un confronto testa-a-testa è fondamentale utilizzare il disegno *crossover* per rimuovere la variabilità *intersubjects*<sup>3</sup>. Gli stessi au-

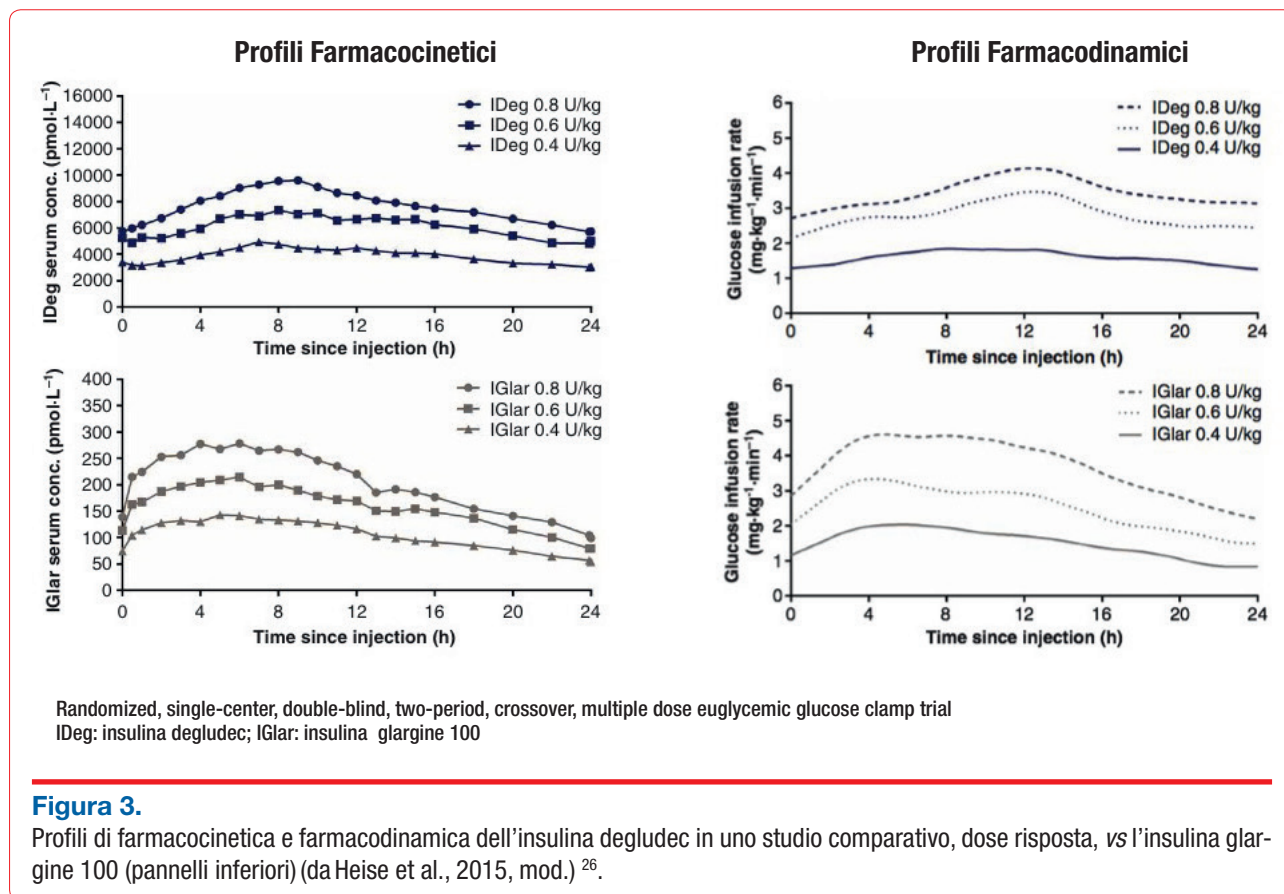
tori con la medesima metodologia nello studio comparativo con detemir, precedentemente discusso<sup>20</sup>, avevano peraltro descritto, seppure in condizioni sperimentali diverse, una minore variabilità glucodinamica per glargine 100, rispetto a quella osservata nel confronto con degludec<sup>27</sup>.

L'efficacia e la sicurezza dell'insulina degludec sono state valutate nell'ampio programma clinico di studi di fase 3 BEGIN<sup>®</sup>, condotti sia nel DMT1 che nel DMT2, in precedente trattamento insulinico o *naïve* a esso, valutando gli effetti di degludec sia nell'ambito dello schema di terapia basal-bolus, sia nel trattamento combinato con ipoglicemizzanti orali. Nella maggior parte degli studi il *comparator* attivo era rappresentato dall'insulina glargine 100, in un approccio *treat-to-target* con ambiziosi obiettivi di titolazione (71-89 mg/dl). La valutazione statistica primaria di efficacia era la non inferiorità di degludec, sulla base di una differenza a priori di 0,4% del valore di HbA<sub>1c</sub>. In tutti gli studi, eccetto quelli che hanno esplorato la flessibilità di somministrazione, l'insulina degludec veniva iniettata una volta al giorno, al *dinnertime*, con un intervallo fisso di 24 ore.

Nel programma degli studi BEGIN<sup>®</sup> l'ipoglicemia veniva definita per valori glicemici inferiori a 56 mg/dl e/o episodi severi quando richiedevano assistenza, e il periodo notturno identificato tra le 00:01 e 05:59 h. Gli episodi venivano riportati come tasso (numero di eventi per paziente per periodo di osservazione), oppure come incidenza (la proporzione di pazienti con almeno un episodio). Tutti gli studi hanno confermato la non inferiorità di degludec rispetto a glargine 100, a eccezione di due trial, uno nel tipo 1<sup>28</sup> l'altro nel DMT2<sup>29</sup>, in cui la riduzione dell'emoglobina glicosilata è risultata significativamente maggiore con glargine 100.

Lo studio di S. Heller et al. (BEGIN<sup>®</sup> Basal-Bolus Type 1), ha valutato 629 persone con DMT1, randomizzate a ricevere insulina degludec o glargine 100 in combinazione con l'analogo aspart ai pasti<sup>30</sup>. Dopo 52 settimane di trattamento, degludec e glargine 100 mostravano una pari efficacia in termini di riduzione della glicemia a digiuno e dell'HbA<sub>1c</sub> (-0,40% e -0,39% nel gruppo rispettivamente), con sovrapponibile percentuale di pazienti che raggiungevano un valore di HbA<sub>1c</sub> inferiore a 7% (40% nel gruppo degludec vs 43% del gruppo glargine 100). Simile incremento ponderale nei due gruppi (+1,8 kg con degludec e +1,6 con glargine 100). Il dato che apriva la differenza tra le due insuline era quello relativo all'ipoglicemia. Nonostante pari efficacia, gli episodi di ipoglicemia notturna erano meno frequenti con degludec (4,41 vs 5,86 episodi/paziente per anno di esposizione), risultando così in una riduzione del 25% del rischio di ipoglicemie notturne rispetto all'insulina glargine 100 (RR = 0,75, 95% IC 0,59-0,96; p = 0,021). La significatività statistica emergeva peraltro nella fase di mantenimento del trial. La numerosità di episodi totali era peraltro a sfavore di degludec, con una frequenza di episodi diurni numericamente superiore (36,09 vs 32,82 episodi/paziente per anno di esposizione)<sup>30</sup>.

L'estensione dello studio BEGIN<sup>®</sup> Basal-Bolus Type 1, della durata di un anno, ha successivamente confermato la riduzione



del 25% del tasso di ipoglicemie notturne nei soggetti trattati con degludec rispetto a quelli trattati con glargine 100<sup>31</sup>.

Lo studio BEGIN<sup>®</sup> Basal-Bolus Type 2, della durata di 1 anno, ha randomizzato 992 soggetti con DMT2 a insulina degludec (n = 744) o glargine 100 (n = 248) in combinazione con insulina aspart ai pasti +/- metformina o pioglitazone. Il compenso glicemico con degludec risultava non differente rispetto a quanto ottenuto con glargine 100: sovrapponibile riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub>, sovrapponibile percentuale di pazienti che raggiungevano il target. Non vi erano differenze tra i due gruppi nei livelli di glicemia a digiuno, nel profilo glicemico misurato con l'auto-monitoraggio e nelle variazioni di peso. A fronte di un paragonabile controllo glicemico, degludec si associava a una minor numerosità di episodi d'ipoglicemia confermata (11,09 vs 13,63 episodi/paziente per anno di esposizione), risultando così in una riduzione del 18% del rischio rispetto all'insulina glargine 100 (RR = 0,82, 95% IC 0,69-0,99; p = 0,0359). Anche gli episodi d'ipoglicemia notturna risultavano meno frequenti nel braccio in trattamento con l'insulina degludec rispetto a quello trattato con glargine 100 (1,39 vs 1,84 episodi/paziente per anno di esposizione), con una riduzione del 25% del rischio rispetto all'insulina glargine 100 (RR = 0,75, 95% IC 0,58-0,99; p = 0,0399)<sup>32</sup>. L'efficacia e la sicurezza dell'insulina degludec nel paziente

naïve al trattamento insulinico sono state confrontate con glargine 100 nel trial clinico BEGIN<sup>®</sup> Once Long. Lo studio ha randomizzato al trattamento con le due insuline, in associazione a metformina, 1.030 soggetti in controllo metabolico non adeguato. Ancora una volta veniva confermata pari efficacia, con sovrapponibile numerosità globale di episodi di ipoglicemia (1,52 episodi/paziente per anno di esposizione con degludec vs 1,85 episodi/paziente per anno di esposizione con glargine 100; p = 0,106), mentre l'ipoglicemia notturna risultava meno frequente con l'insulina degludec rispetto a glargine 100 (0,25 vs 0,39 episodi/paziente per anno di esposizione), risultando così in una riduzione del 38% del rischio di ipoglicemie confermate rispetto all'insulina glargine 100 (RR = 0,62, 95% IC 0,42-0,98; p = 0,038)<sup>33</sup>. L'estensione per un ulteriore anno dello studio ha confermato pari efficacia e riduzione del rischio di ipoglicemia notturna per degludec verso glargine 100<sup>34</sup>.

La flessibilità di somministrazione di degludec è stata testata in due trial differenti. In uno studio di 26 settimane, condotto su 687 soggetti con DMT2, i partecipanti sono stati randomizzati alla somministrazione di glargine 100 una volta al giorno, degludec in monosomministrazione serale (degludec OD) o degludec secondo uno schema flessibile (degludec Flex), che alternava l'iniezione al mattino con quella serale in maniera tale da creare

intervalli di 8 e 40 ore tra le somministrazioni. A fine studio, i livelli di HbA<sub>1c</sub> si riducevano senza differenze significative nei tre bracci di trattamento. Il tasso di ipoglicemie a ogni ora del giorno risultava paragonabile tra i gruppi degludec Flex, degludec OD e glargine OD (3,6 vs 3,6 vs 3,5 episodi/paziente per anno di esposizione), così come il tasso di ipoglicemie notturne (0,6 vs 0,6 vs 0,8 episodi/paziente per anno di esposizione)<sup>29</sup>.

Sovrapponibile disegno di studio è stato condotto su 493 persone con DMT1. La riduzione di HbA<sub>1c</sub> con degludec Flex (-0,40%) è risultata non significativamente differente da quella ottenuta con degludec OD (-0,41%) o glargine 100 (-0,58%). Il trattamento con degludec Flex esitava in un minor numero di episodi ipoglicemici notturni (6,2 episodi/paziente per anno di esposizione) rispetto al trattamento con degludec OD (9,6 episodi/paziente per anno di esposizione) o glargine 100 (10,0 episodi/paziente per anno di esposizione), risultando in una riduzione del rischio rispetto degludec OD del 37% (RR = 0,63, 95% IC 0,46-0,86; p = 0,003) e rispetto glargine 100 del 40% (RR = 0,60, 95% IC 0,44-0,82; p = 0,001, vs glargine 100)<sup>28</sup>. Nonostante entrambi gli studi di flessibilità non abbiano condotto un formale confronto statistico tra glargine 100 e degludec in monosomministrazione fissa, la riduzione della HbA<sub>1c</sub> risultava in entrambi i trial significativamente maggiore con glargine 100. Infine il regime di somministrazione settimanale di degludec basato su tre iniezioni la settimana, non è stato ulteriormente sviluppato in quanto studi di fase 3 non hanno confermato pari efficacia e sicurezza rispetto a glargine 100<sup>35</sup>. Una meta-analisi pre-pianificata condotta sui dati dei singoli pazienti arruolati nel programma BEGIN<sup>®</sup> ha confrontato efficacia e sicurezza di degludec rispetto a glargine 100 considerando 2 studi nel DMT1 e 5 studi nel DMT2. Il tasso di ipoglicemie è stato analizzato con il modello di regressione binomiale. A pari di una sovrapponibile efficacia, il trattamento con degludec comportava, nel DMT1, un pari rischio di ipoglicemia a ogni ora del giorno (RR = 1,10, 95% IC 0,96-1,26), con una riduzione del rischio di ipoglicemia notturna che non raggiungeva la significatività statistica (RR = 0,83, 95% IC 0,69-1,00). Nel DMT2 si assisteva a una riduzione del rischio sia globale (RR = 0,83, 95% IC 0,74-0,94) che notturno (RR = 0,68, 95% IC 0,57-0,82)<sup>36</sup>.

Dal programma BEGIN<sup>®</sup> appare evidente come il beneficio di degludec sul rischio di ipoglicemia si manifesti solo durante la fase di mantenimento degli studi. Questo dato, documentato trasversalmente nei vari trial ed estrapolato nella pratica clinica, suggerisce cautela con degludec nella fase dello *switch* dal precedente trattamento insulinico e successiva titolazione della basale.

Altro punto emergente dal programma BEGIN<sup>®</sup>, riguarda il segnale relativo alla peggiore *performance* di degludec sul rischio di ipoglicemia diurna. Mentre negli studi che hanno valutato il regime basal/bolus, la maggiore frequenza di ipoglicemia di giorno si può probabilmente ascrivere alla necessità di ridefinire il fabbisogno insulinico prandiale a motivo del differenti background di insulinizzazione basale, si spiega meno facilmente nel regime di combinazione di insulina basale con i

farmaci orali (BEGIN<sup>®</sup> Once Long<sup>33</sup>), se non ipotizzando che in alcuni momenti della giornata degludec mostri una superiore attività biologica, magari resa manifesta dal ritmo di sensibilità insulinica o dall'attività fisica.

Sulla base di queste e altre inconsistenze in relazione al beneficio di degludec sul rischio di ipoglicemia, l'FDA ha ritenuto necessario condurre una estesa revisione dei risultati del programma BEGIN<sup>®</sup>, utilizzando diverse definizioni di ipoglicemia, spostando l'osservazione temporale degli episodi notturni e analizzando le diverse fasi dei trial<sup>37-38</sup>. Ad esempio, aggiudicando l'ipoglicemia in favore della soglia riconosciuta dall'FDA (< 70 mg/dl), molti dei benefici osservati con degludec nei confronti di glargine 100 sul rischio di ipoglicemia sulle 24 ore perdono sensibilmente di rilevanza<sup>38</sup>. Ancora, spostando di due ore l'osservazione temporale dell'ipoglicemia notturna (dalle 00:01-07:59 invece che dalle 00:01-05:59), la numerosità degli eventi sale di tre volte a sfavore di degludec, nello studio BEGIN<sup>®</sup> Once Long nel DMT2 *naïve* all'insulina<sup>33</sup>, con *rate ratio* non più in favore di degludec<sup>38</sup>. Analogamente, nei trial condotti nel DMT1, l'estensione della finestra temporale porta a un beneficio sul rischio di ipoglicemia notturna non differente tra degludec e glargine 100. Questi risultati indicano come una discreta proporzione degli episodi di ipoglicemia definiti come diurni nel programma BEGIN<sup>®</sup>, accadessero in realtà nelle prime ore della mattina, rendendosi manifesti con il controllo capillare al risveglio. Certamente la definizione temporale di ipoglicemia notturna dalle 0:01-07:59 è molto più clinica, e maggiormente calata nella *real life* dei nostri pazienti.

### Punti chiave

- **Gli studi PK-PD condotti nel DMT1 vs glargine 100 mostrano un profilo farmacocinetico di degludec piatto e stabile allo steady-state e un'insulinizzazione uniforme, senza picco, al crescere della dose.**
- **Gli studi BEGIN<sup>®</sup> hanno confermato la non inferiorità di degludec rispetto a glargine 100, a eccezione di due trial, uno nel DMT1 l'altro nel DMT2, in cui la riduzione dell'emoglobina glicosilata è risultata significativamente maggiore con glargine 100. Era osservata una minore frequenza di ipoglicemia notturna (00:01-05:59) con degludec nella fase di mantenimento dei trial; se si considerava però un intervallo temporale più calato nella *real-life* (00:01-07:59), la numerosità degli eventi cresceva a sfavore di degludec; inoltre la frequenza di episodi diurni risultava, in alcuni studi, numericamente superiore con degludec rispetto a glargine 100.**
- **Il beneficio di degludec sul rischio di ipoglicemia osservato solo durante la fase di mantenimento degli studi suggerisce cautela nella pratica clinica nella fase dello *switch* dal precedente trattamento insulinico e successiva titolazione della insulina basale.**



## L'insulina glargine 300

L'insulina glargine 300 è l'ultima novità in tema di analoghi ad azione ritardo, solo recentemente giunta all'osservazione del clinico. Glargine 300 è una nuova formulazione contenente glargine alla concentrazione di 300 U/ml, invece che 100 U/ml. Dopo iniezione s.c. glargine 300 forma un *depot* più compatto, con una minore superficie di assorbimento e una re-dissoluzione dopo precipitazione più lenta e graduale, in grado di promuovere un rilascio di insulina più prolungato. Studi di farmacocinetica condotti nel DMT1 hanno mostrato, rispetto alla formulazione tradizionale di glargine 100, un incremento più "morbido" dell'insulinemia, meno pronunciato, e una insulinizzazione più stabile e uniforme. La farmacodinamica riproduce fedelmente la farmacocinetica con attività biologica sostanzialmente piatta, consistente e prolungata, e durata dell'effetto sul metabolismo del glucosio, che si colloca ben oltre le 5 ore rispetto a glargine 100<sup>39</sup> (Fig. 4).

Anche glargine 300 è stata studiata dal punto di vista della variabilità farmacocinetica e glucodinamica *intrasubject*. Lo studio che ha analizzato la riproducibilità di due *clamp* differenti, condotti allo *steady-state* (dopo 6 giorni di somministrazione), in 50 persone con DMT1 alla dose di 0,4 U/kg, ha mostrato una bassa fluttuazione ed elevata riproducibilità di insulinizzazione ( $AUC_{0-24}$  CV% 17,4) con bassa variabilità intergiornaliera dell'azione biologica ( $AUC_{0-24}$  CV% 34,8)<sup>40</sup>. Come la formulazione tradizionale, glargine 300 si comporta da pro-farmaco, dando luogo nel tessuto s.c. alla rapida formazione dei due metaboliti attivi M1-M2, M1 rappresentando il 90% dell'insulinemia circolante<sup>41</sup>.

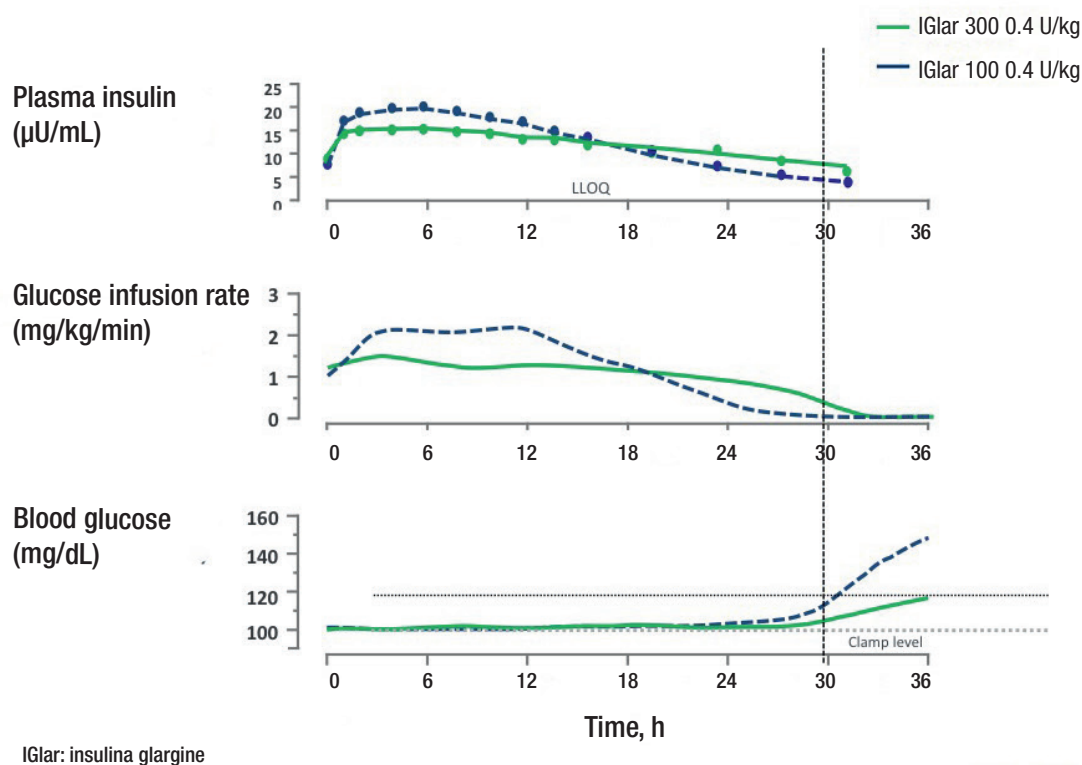
Il programma EDITION ha sviluppato glargine 300 nel DMT1 e nel DMT2, valutandone efficacia e sicurezza nell'ambito di studi di fase 3, anche nella popolazione asiatica. Il *comparator* era glargine 100, in un approccio di titolazione al target su valori di glicemia a digiuno di 80-100 mg/dl. L'insulina basale veniva somministrata una volta al giorno, ogni 24 ore, eccettuato per gli studi di flessibilità. L'ipoglicemia si definiva per valori inferiori a 70 mg/dl e/o episodi severi quando richiedevano assistenza, l'ipoglicemia notturna era collocata tra le 00:01-05:59, e gli episodi riportati come incidenza.

Lo studio EDITION I, della durata di 6 mesi, ha randomizzato 807 soggetti con DMT2 in trattamento basal-bolus e con un fabbisogno di insulina basale > 42 U/die, a ricevere insulina glargine 300 (n = 404) oppure glargine 100 (n = 403) in combinazione con l'analogo rapido +/- metformina. L'*endpoint* primario era la variazione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> dal *baseline* a fine studio. La valutazione statistica primaria di efficacia era la non inferiorità di glargine 300, sulla base di una differenza fissata a priori di 0,4% del valore di HbA<sub>1c</sub>. Con glargine 300 si otteneva un sovrapponibile compenso glicemico rispetto a glargine 100, con riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> di -0,83% con entrambi i trattamenti (differenze non significative). An-

che la percentuale di pazienti che raggiungevano il target (HbA<sub>1c</sub> < 7%) non era differente (39,6% nel gruppo glargine 300 vs 40,9% del gruppo glargine 100). Sovrapponibile controllo della glicemia a digiuno e del profilo glicemico giornaliero misurato con l'automonitoraggio. Anche l'incremento ponderale nel corso del trial non differiva tra i due trattamenti (+0,9 kg). A fronte di una pari efficacia, il trattamento con glargine 300 si associava a una minor incidenza di ipoglicemia. Il rischio di ipoglicemie confermate o severe osservato nel gruppo in trattamento con glargine 300 era ridotto del 7% rispetto all'insulina glargine 100 (RR = 0,93, 95% IC 0,88-0,99), mentre quello per ipoglicemie notturne confermate o severe era ridotto del 22% (RR = 0,78, 95% IC 0,68-0,89)<sup>42</sup>. EDITION I ha proseguito l'osservazione a un anno, confermando i risultati del trial controllato<sup>43</sup>.

Nello studio EDITION II della durata di 6 mesi, 811 persone con DMT2 in trattamento con insulina basale (> 42 U/die) in aggiunta a ipoglicemizzanti orali, sono stati randomizzati a glargine 300 (n = 404) o glargine 100 (n = 407) in combinazione con una dose stabile d'ipoglicemizzanti orali, a eccezione per le sulfoniluree che venivano sospese. Anche in questo trial la riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> non differiva tra i due trattamenti (-0,57% nel braccio in trattamento con glargine 300 e -0,56% in quello con glargine 100, p = NS), così come la percentuale di pazienti al target (30,6% nel gruppo glargine 300 vs 30,4% del gruppo glargine 100) e altri parametri di efficacia. A fine studio il trattamento con glargine 300 presentava un fabbisogno di insulina basale significativamente maggiore (91 U/die) rispetto al glargine 100 (82 U/die). Il trattamento con glargine 300 si associava a un minore incremento ponderale (+0,08 kg) rispetto al trattamento con glargine 100 (+0,66 kg p = 0,015). L'incidenza di ipoglicemia si riduceva con glargine 300 rispetto a glargine 100, con una riduzione del rischio del 10% per gli episodi confermati o severi (RR = 0,90, 95% IC 0,83-0,98) e del 29% per le ipoglicemie notturne confermate o severe (RR = 0,71, 95% IC 0,58-0,86)<sup>44</sup>. L'estensione a un anno di EDITION II ha confermato i medesimi risultati del trial principale<sup>45</sup>.

Lo studio EDITION III della durata di 6 mesi, ha valutato persone con DMT2 *naïve* al trattamento insulinico, randomizzando 878 soggetti inadeguatamente controllati dalla terapia ipoglicemizzante orale, a glargine 300 (n = 439) o glargine 100 (n = 439) in regime combinato con i farmaci orali (sulfoniluree e glinidi venivano sospese). L'efficacia in termini di HbA<sub>1c</sub>, andamento glicemico giornaliero, e percentuale di pazienti al target risultava non differente nei due bracci. Il trattamento con glargine 300 si associava a un minore incremento ponderale (+0,49 kg) rispetto al trattamento con glargine 100 (+0,71 kg), ma la differenza non raggiungeva la significatività. La dose d'insulina basale all'*endpoint* risultava maggiore nel braccio in trattamento con glargine 300 (59,4 U/die) rispetto al gruppo trattato con glargine 100 (52,0 U/die). Il rischio di



**Figura 4.**

Profili di farmacocinetica e farmacodinamica, e glicemia plasmatica durante lo studio di *clamp*, con insulina glargine 300 e glargine 100 (Becker et al., 2015, mod.)<sup>39</sup>.

ipoglicemie confermate o severe osservato nel gruppo in trattamento con glargine 300 era ridotto del 12% rispetto all'insulina glargine 100 (RR = 0,88, 95% IC 0,77-1,01), mentre quello per ipoglicemie notturne confermate o severe era ridotto del 24% rispetto all'insulina glargine 100 (RR = 0,76, 95% IC 0,59-0,99)<sup>46</sup>.

EDITION IV è stato lo studio condotto sul DMT1. Spunto interessante del trial: valutare anche efficacia e sicurezza della diversità del *timing* di somministrazione, per cui i 549 soggetti randomizzati ricevevano i trattamenti in monosomministrazione giornaliera al mattino o alla sera. Dopo 6 mesi di trattamento glargine 300 risultava non inferiore a glargine 100 per la variazione dell'HbA<sub>1c</sub> dal *baseline*. L'incidenza di ipoglicemia confermata o severa misurata nelle 24 h risultava sovrapponibile nei due trattamenti, mentre le ipoglicemie notturne si riducevano con glargine 300 rispetto a glargine 100 (RR = 0,69, 95% IC 0,53-0,91) durante le prime 8 settimane dello studio. Le ipoglicemie severe si rilevavano nel 6,6% (glargine 300) e nel 9,5% (glargine 100) dei partecipanti nei 6 mesi di studio. Non si osservavano differenze né relativa-

mente al controllo glicemico né alle ipoglicemie tra tempi di somministrazione per i gruppi di trattamento mattino o sera. L'incremento di peso corporeo risultava significativamente inferiore con glargine 300 (differenza media minima quadratica -0,56 [95% IC -1,09 to -0,03] kg, p = 0,037). La dose di insulina basale a fine studio superiore per glargine 300 rispetto a glargine 100 (0,47 vs 0,40 U/kg/die)<sup>47</sup>.

Uno studio esplorativo di fase 2 ha ulteriormente indagato l'aspetto della somministrazione mattino vs sera di glargine 300 relativamente a glargine 100 nel DMT1 utilizzando il monitoraggio in *continuum* del glucosio interstiziale (CGM). I soggetti arruolati sono stati 59, trattati per 16 settimane e studiati con disegno *crossover* relativamente al *timing* di somministrazione. Glargine 300 dava luogo a una maggiore stabilità e uniformità dell'andamento glicemico valutato con CGM indipendentemente dalla somministrazione mattutina o serale (tutte le metriche per la variabilità di glucosio *intrasubject*, sia intra-giornaliera che inter-giornaliera, erano consistentemente minori con glargine 300 vs glargine 100) Al contrario glargine 100 mostrava profili glicemici differenti

con la somministrazione mattutina rispetto a quella serale e meno stabili (Fig. 5)<sup>48</sup>.

La flessibilità di somministrazione di glargine 300 è stata valutata in due sottostudi di EDITION I e EDITION II, che hanno indagato sicurezza ed efficacia di glargine 300 somministrata a orario fisso o flessibile, durante 3 mesi. I soggetti arruolati sono stati 194 e randomizzati a ricevere il trattamento una volta al giorno alla sera, alla stessa ora (orario fisso di somministrazione) o entro 3 ore prima o dopo l'orario di somministrazione abituale (orario flessibile). La flessibilità di somministrazione non ha mostrato differenze sul controllo glicemico e sull'incidenza di ipoglicemia, rispetto alla somministrazione a orario fisso<sup>49</sup>.

Il programma EDITION ha mostrato come con glargine 300, rispetto a glargine 100, sia necessaria una dose maggiore di insulina basale. L'incremento di dose che va dal 10 al 18%, a seconda del trial, non sembra peraltro essere in relazione al BMI di partenza, non esita in superiore incremento ponderale, né aumentato rischio di ipoglicemia. La causa risiede nel prolungato tempo di permanenza di glargine 300 nel tessuto s.c. con maggiore esposizione alle endopeptidasi tessutali e conseguente minore biodisponibilità. È chiaro che l'aumento di dose richiesto per glargine 300 debba essere interpretato nel contesto clinico, considerando, ad esempio, l'ottimizzazione del "fenomeno del crepuscolo", e quindi alla luce della cessata necessità di correggere l'iperglicemia pomeridiana con l'analogo ad azione rapida. Nello studio che ha utilizzato la tecnologia del CGM<sup>46</sup> i profili glicemici appaiono rimarchevolmente stabili, specchio di un'insulinizzazione costante, senza mostrare momenti della giornata in cui la "basalizzazione" sia meno presente (rischio di fenomeno "alba" o "crepuscolo") o più potente (rischio di ipoglicemia al mattino), cosa che era spesso manifesta con glargine 100 (Fig. 5).

L'uniforme basalizzazione con glargine 300 si riconosce anche considerando i risultati di una *pooled analysis*, che ha raccolto i dati degli studi di EDITION nel tipo 2, e che mostra chiaramente come la riduzione del rischio di ipoglicemia con glargine 300, rispetto a glargine 100, vada ben oltre il periodo notturno, apprezzandosi sulle 24 ore, e massimamente nella prima parte della mattinata. Ampliando la finestra temporale di osservazione dell'ipoglicemia notturna, glargine 300 continua a mostrare un beneficio sulla riduzione delle ipoglicemie, cosa che, al contrario, non sembra manifestarsi con degludec (Fig. 6).

Altro aspetto rilevante che emerge dagli studi del programma EDITION è quello relativo al minor incremento ponderale con glargine 300, dato che in considerazione della maggiore dose insulinica, merita attenta considerazione clinica. Le ragioni sono ancora in discussione, possibili interpretazioni risiedono nella insulinemia di glargine 300 più "piatta" in particolare nelle prime ore, con ridotto effetto anti-lipolitico, così come nella minore necessità di spuntini di correzione alle ipoglicemie.

La riduzione del rischio di ipoglicemia nel programma EDITION si apprezza in tutte le fasi dei trial e non solamente nel periodo di mantenimento, una volta raggiunta la dose stabile, come, al contrario, è stato osservato per degludec. L'aspetto della sicurezza allo *switch* insulinico e nella fase di titolazione, quando è richiesto il maggiore incremento della dose insulinica, è sicuramente apprezzato sia dal paziente che dal clinico. Con glargine 300 gioca un ruolo importante la "continuità terapeutica", la "familiarità" con il farmaco: gli algoritmi per titolare glargine 300 sono noti dagli studi, ma è diffusa l'esperienza di numerosi diabetologi, che utilizzano positivamente gli schemi originariamente proposti per glargine 100.

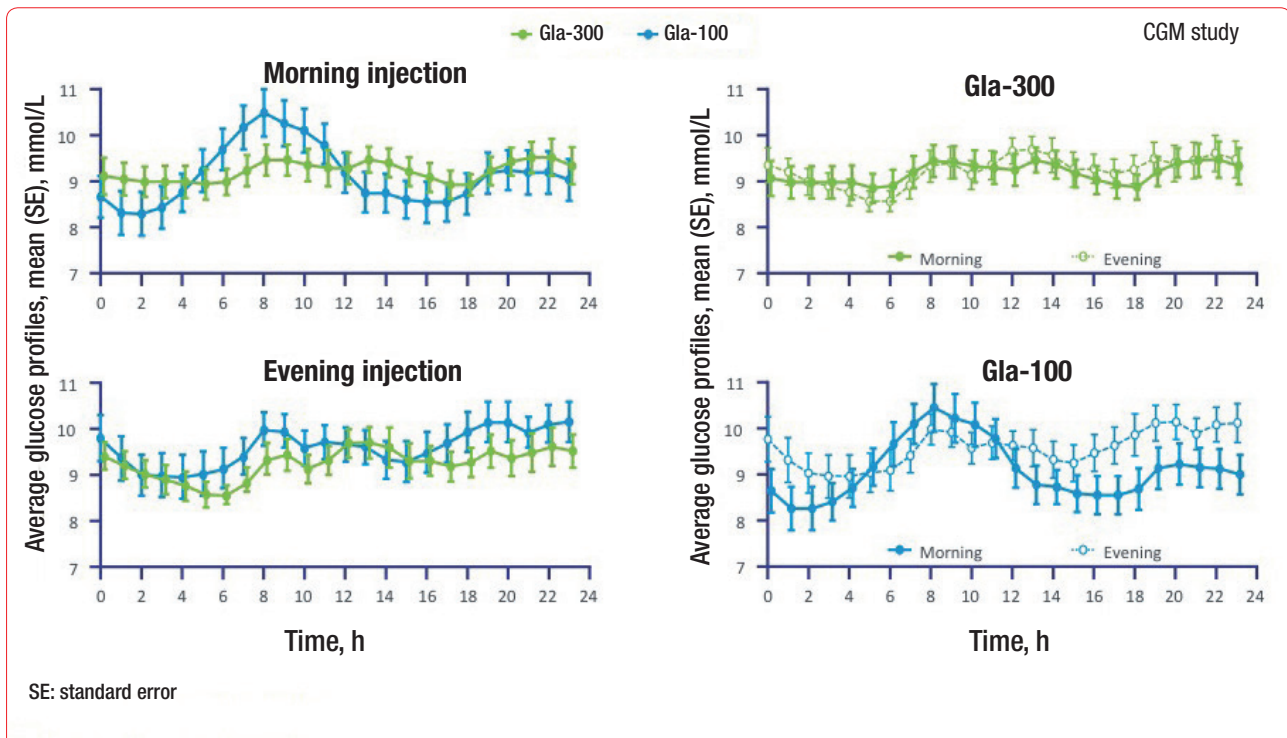
Gli studi clinici di EDITION hanno testato la flessibilità terapeutica che più frequentemente s'incontra nella nostra pratica clinica, quella della *real life* dei nostri pazienti: il cinema, la cena fuori casa, il banchetto, il viaggio. La flessibilità è specchio clinico della stabilità e lunga durata dell'effetto biologico, che nel caso di glargine 300 non ostacola la "maneggevolezza" dell'insulina basale, particolarmente importante nel caso di necessità di aggiustamenti rapidi: l'esercizio fisico, la malattia intercorrente, la richiesta di digiuno prolungato per procedure diagnostiche, ospedalizzazione e altro. Probabilmente questo non è il caso per degludec la cui potente attività biologica può rendere necessario rivedere alcuni aspetti educativi.

Dopo quanto descritto, appare evidente l'interesse di un confronto "testa a testa" sperimentale e successivamente clinico tra i due analoghi. Recentemente sono stati resi noti, seppur non in forma di pubblicazione estesa, i risultati di uno studio di farmacodinamica che ha valutato in maniera comparativa degludec e glargine 300 nelle persone con DMT1. Lo studio ha utilizzato due coorti parallele a due regimi di dose fissa (0,4 e 0,6 U/kg), con disegno *crossover* in relazione al trattamento. Lo studio di *clamp*, della durata di 30 ore, è stato eseguito dopo 8 giorni di trattamento (*steady-state*), l'insulina iniettata al mattino alle ore 8:00, come nel trattamento domiciliare<sup>49</sup>.

L'*endpoint* primario dello studio era la fluttuazione farmacodinamica intragiornaliera, marcatore di stabilità dell'attività insulinica, indicandone il grado di escursione verso il basso o verso l'alto, che estrapolato al contesto clinico predice la capacità di un'insulina di garantire la stabilità del controllo glicemico.

La coorte che ha ricevuto la dose insulinica di 0,4 U/kg, più rappresentativa della pratica clinica, ha randomizzato 24 soggetti. Entrambe le insuline hanno mantenuto la glicemia al target del *clamp*, senza differenze fino al termine dello studio (30 h). La fluttuazione individuale intragiornaliera dopo *smoothing* della GIR (*endpoint* primario) risultava inferiore del 20% per glargine 300 rispetto a degludec<sup>50</sup>.

La PK mostrava un effetto *plateau* per glargine 300 per le prime 16 ore dopo la somministrazione, per poi mostrare un lento declino; con degludec la salita dell'insulinemia era più pronun-

**Figura 5.**

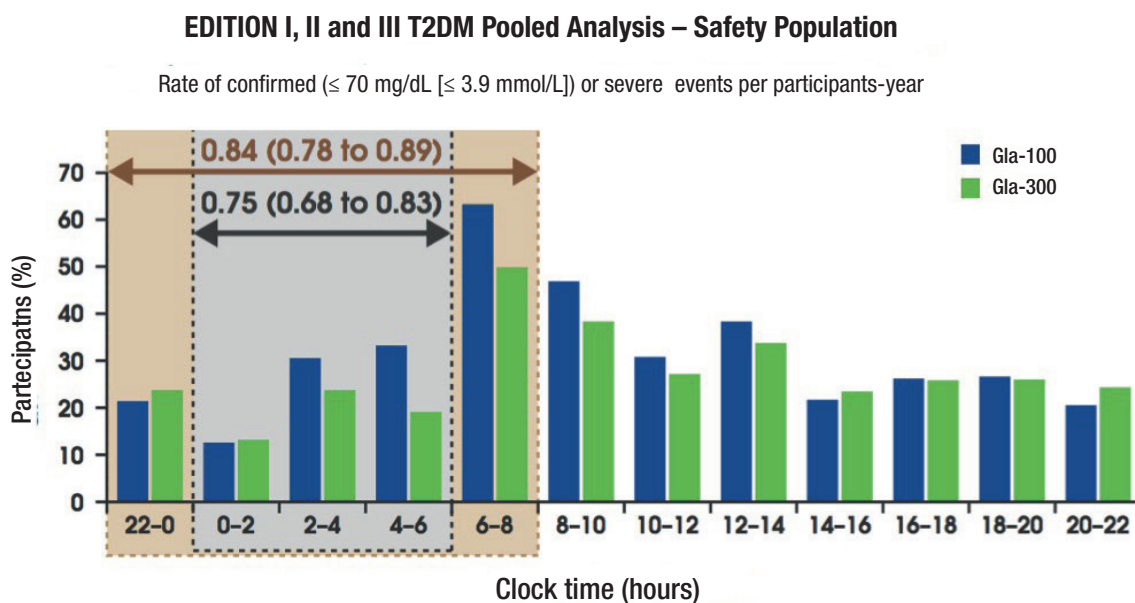
Profili del monitoraggio del glucosio *in continuum* ottenuti in persone con DMT1, sottoposte a trattamento con glargine 300 o glargine 100, somministrate al mattino o alla sera (Bergenstal et al., 2015, mod.)<sup>48</sup>.

ciata fino a raggiungere una distinta Tmax dopo 10 ore dalla somministrazione. L'esposizione insulinica era misurabile per entrambe le insuline fino alla fine del *clamp*<sup>50</sup>. I risultati dello studio sembrano pertanto documentare un'uniforme, consistente e stabile distribuzione dell'attività glucodinamica sulle 24 ore, maggiore per glargine 300 rispetto a degludec. È chiaro che le potenziali implicazioni di questi risultati per i pazienti in terapia insulinica basale devono essere valutate in un ampio studio clinico.

### Punti chiave

- **Studi di farmacocinetica nel DMT1 hanno mostrato con glargine 300, un incremento più "morbido" dell'insulinemia e un'insulinizzazione più stabile e uniforme rispetto a glargine 100. La farmacodinamica mostra un'attività biologica sostanzialmente piatta, consistente e prolungata, e una maggiore durata dell'effetto metabolico rispetto a glargine 100.**
- **Gli studi EDITION, condotti sia nel DMT1 sia nel DMT2, hanno mostrato un'efficacia sovrapponibile a glargine 100, con una minor incidenza di ipoglicemie, sia notturne sia in ogni momento del giorno; con riduzione del rischio ipoglicemico osservabile fin dalle prime settimane del trattamento. L'incremento del peso corporeo tendenzialmente era inferiore con glargine 300 rispetto a glargine 100.**
- **Analogamente a quanto già osservato con degludec, anche per glargine 300 è stata dimostrata la flessibilità terapeutica di somministrazione (mattino o sera,  $\pm 3$  h dall'ora abituale), aspetto importante per favorire una migliore qualità di vita delle persone con diabete.**
- **Uno studio PK-PD di confronto "testa a testa" tra glargine 300 e degludec ha documentato un'attività glucodinamica più stabile e uniforme per glargine 300; sono attesi tuttavia più ampi studi clinici per valutare le implicazioni di questi risultati preliminari.**



**Figura 6.**

Distribuzione sulle 24 ore del tasso di ipoglicemia (eventi/persone/anno di esposizione, episodi  $< 70$  mg/dl o severi), in un'analisi che ha valutato i dati del programma EDITION nel DMT2 (da Riddle MC, et al. American Diabetes Association Annual Meeting, June 5-9, 2015 Boston, MA, Abs.1027-P).

## Conclusioni

La storia della terapia insulinica rimane ancora una *evolving science*<sup>51</sup>, dopo oltre 90 anni dal suo inizio. Chi ha potuto vivere "l'era" dell'insulina NPH comprende quanto la 1<sup>a</sup> generazione di analoghi ad azione ritardo abbia significato per il clinico, ma soprattutto per le persone con diabete. La 2<sup>a</sup> generazione sembra offrire ulteriori vantaggi e benefici che devono tuttavia essere confermati appieno nella pratica clinica, dove l'eterogeneità del diabete può rendere il trattamento insulinico molto più complesso rispetto al contesto del trial clinico, ma sicuramente più stimolante; infatti la terapia insulinica è scienza ma può diventare quasi "arte" nella sua applicazione clinica.

Henry Ford diceva: "C'è vero progresso solo quando i vantaggi di una nuova tecnologia diventano per tutti", ma in un contesto come il nostro di risorse limitate non possiamo non considerare

l'aspetto dell'appropriatezza prescrittiva: il costo superiore di un eventuale trattamento deve essere giustificato dai suoi benefici. Unico esempio tra i tanti: il paziente *naïve* al trattamento insulinico, e dotato di buona riserva endogena di insulina e minimo rischio di ipoglicemia, non può essere il paziente da trattare con l'analogo insulinico a costo più elevato.

Gli studi di farmacocinetica e farmacodinamica indicano le potenzialità delle insuline, e queste vengono studiate in un setting totalmente standardizzato, artificiale, per caratterizzarle al meglio in condizioni strettamente controllate. È chiaro che l'applicazione clinica di queste potenzialità dipende da tanti fattori, tra cui ovviamente l'esperienza del diabetologo, ma soprattutto il grado di autogestione del paziente, per cui il risultato clinico è solo in parte l'espressione delle caratteristiche e delle peculiarità dell'insulina *per sé*, ma diventa fondamentale l'educazione del paziente, che rimane il punto di forza del percorso di cura della persona con diabete.

## Bibliografia

- 1 Owens DR, Bolli GB. *Beyond the era of NPH insulin and long-acting insulin analogs: chemistry, comparative pharmacology, and clinical application.* Diabetes Technol Ther 2008;10:333-49.
- 2 Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro.* Diabetes 2000;49:2142-8.
- 3 Porcellati F, Bolli GB, Fanelli CG. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of basal insulins.* Diabetes Technol Ther 2011;13 (Suppl 1):S15-24.
- 4 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.
- 5 Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, et al. *Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LAN-MET study.* Diabetologia 2006;49:442-51.
- 6 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.
- 7 Monami M, Marchionni N, Mannucci E. *Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis.* Diabetes Res Clin Pract 2008;81:184-9.
- 8 Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, et al. *A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir.* Diabetes Care 2005;28:1107-12.
- 9 Hermansen KJ, Madsbad S, Perrild H, et al. *Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin A randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy.* Diabetes Care 2001;24:296-301.
- 10 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.
- 11 Hermansen K, Davies M, Derezinski T, et al. *A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes.* Diabetes Care 2006;29:1269-74.
- 12 Porcellati F, Rossetti P, Busciantella S, et al. *Comparison of pharmacokinetics and -dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady-state in type 1 diabetes mellitus: a double-blind, randomized, crossover study.* Diabetes Care 2007;30:2447-52.
- 13 Heller S, Koenen C, Bode B. *Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin as part 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.
- 14 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.
- 15 Lucidi P, Porcellati F, Rossetti P, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of therapeutic doses of basal insulins NPH, glargine, and detemir after 1 week of daily administration at bedtime in type 2 diabetic subjects: a randomized crossover study.* Diabetes Care 2011;34:1312-4.
- 16 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.
- 17 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-naive people with type 2 diabetes.* Diabetologia 2008;1:408-16.
- 18 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.
- 19 Heise T, Nosek L, Zijlstra E, et al. *Euglycaemic glucose clamp: what it can and cannot do, and how to do it.* Diabetes Obes Metab 2016;18:962-72.
- 20 Heise T, Nosek L, Rønn 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;53:16.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 Porcellati F. *Optimized use of glargine in intensive treatment of type 1 diabetes: benefits and a new question.* Diabetes 2005;54(Suppl 1):A129.
- 24 Ashwell SG. *Optimal timing of injection of once-daily insulin glargine in people with Type 1 diabetes using insulin lispro at meal-times.* Diabet Med 2006;23:46-52.
- 25 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 2006;29:2104-14.
- 26 Heise T, Hovelmann U, Nosek L, et al. *Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine.* Exp Opin Drug Metab Toxicol 2015;18:1-9.

- <sup>27</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>28</sup> Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al.; NN1250-3770 (BEGIN: 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: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension*. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1154-62.
- <sup>29</sup> Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al.; NN1250-3668 (BEGIN 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>30</sup> Heller S, Buse J, Fisher M, et al.; BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. *Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial*. *Lancet* 2012;379:1489-97.
- <sup>31</sup> Bode BW, Buse JB, Fisher M, et al.; The BEGIN® 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® Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial*. *Diabet Med* 2013;30:1293-7.
- <sup>32</sup> Garber AJ, King AB, Del Prato S, Set al.; NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. *Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial*. *Lancet* 2012;379:1498-507.
- <sup>33</sup> Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al.; NN1250-3579 (BEGIN Once Long) Trial Investigators. *Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long)*. *Diabetes Care* 2012;35:2464-71.
- <sup>34</sup> Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, et al.; BEGIN 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>35</sup> Zinman B, DeVries JH, Bode B, et al.; NN1250-3724 (BEGIN:EASY AM) and NN1250-3718 (BEGIN:EASY PM) Trial Investigators. *Efficacy and safety of insulin degludec three times a week versus insulin glargine once a day in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: results of two phase 3, 26 week, randomised, open-label, treat-to-target, non-inferiority trials*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:123-31.
- <sup>36</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>37</sup> Owens DR, Matfin G, Monnie L. *Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: what progress have we made*. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:104-19.
- <sup>38</sup> Heller S, Mathieu C, Kapur R, et al. *A meta-analysis of rate ratios for nocturnal confirmed hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine using different definitions for hypoglycaemia*. *Diabet Med* 2016;33:478-87.
- <sup>39</sup> Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, et al. *New insulin glargine 300 U . mL<sup>-1</sup> provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady-state compared with insulin glargine 100 U . mL<sup>-1</sup>*. *Diabetes Care* 2015;38:637-43.
- <sup>40</sup> Becker RHA, Nowotny I, Teichert L, et al. *Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml*. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:261-7.
- <sup>41</sup> Steintraesser A, Schmidt R, Bergmann K, et al. *Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml*. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:873-6.
- <sup>42</sup> Riddle MC, Bolli GB, Ziemann M, et al. *New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1)*. *Diabetes Care* 2014;37:2755-62.
- <sup>43</sup> Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, et al. *One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension*. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:835-42.
- <sup>44</sup> Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Ziemann M, et al. *New insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2)*. *Diabetes Care* 2014;37:3235-43.
- <sup>45</sup> Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. *Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension*. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1142-9.
- <sup>46</sup> Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al.; on behalf of the EDITION 3 study investigators. *New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3)*. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:386-94.
- <sup>47</sup> Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. *New insulin glargine 300 Units/mL versus glargine 100 Units/mL in people with type 2 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4)*. *Diabetes Care* 2015;8:2218-25.

- <sup>48</sup> Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, et al. *Comparison of insulin glargine 300 U/mL and 100 U/mL in adults with type 1 diabetes: continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections*. Diabetes Care 2017; *in press*.
- <sup>49</sup> Riddle MC, Bolli GB, Home PD, et al. *Efficacy and safety of flexible versus fixed dosing intervals of insulin glargine 300 U/mL in people with type 2*. Diabetes Technol Ther 2016;18:252-7.
- <sup>50</sup> Bailey T, Dahmen R, Pettus J, et al. *Insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) provides more stable and more evenly distributed steady-state PK/PD profiles compared with insulin degludec in type 1 diabetes*. Poster presented at Diabetes Technology Meeting, November 11, 2016.
- <sup>51</sup> Cefalu WT, Rosenstock J, LeRoith D, et al. *Insulin's role in diabetes management: after 90 years, still considered the essential "black dress"*. Diabetes Care 2015;38:2200-3.