

Faster Insulin Aspart

di Giuseppe Crispino

L'ottimizzazione della terapia insulinica è da sempre una delle maggiori sfide per il raggiungimento dei target glicemici non solo per il Diabete di tipo 1 (T1DM), ma anche per il Diabete di tipo 2 (T2DM).

Sin dalla commercializzazione delle prime insuline di sintesi, infatti, si è sempre cercato di ottenere delle formulazioni che mimassero la produzione fisiologica pancreaticata al fine di avere, da una parte, una insulinizzazione basale per coprire il fabbisogno a digiuno e, dall'altra, dei picchi insulinemici per contenere l'incremento della glicemia post prandiale (PPG).

A partire dagli anni '90, finalmente, abbiamo avuto a disposizione le prime formulazioni di analoghi dell'insulina umana modificati e prodotti con la tecnologia del DNA ricombinante.

Queste molecole, grazie a delle piccole modifiche della struttura proteica primaria, riuscirono a superare quelle che all'epoca erano considerate le maggiori barriere per l'ottimizzazione della terapia insulinica stessa.

Le insuline basali Glargine U100 e Detemir, ad esempio, mostravano un profilo più piatto rispetto a quello dell'insulina umana protaminata (NPH) ed una emivita più lunga, parametri maggiormente migliorati di recente dall'insulina Degludec e dalla nuova formulazione concentrata della Glargine stessa, l'insulina Glargine U300.

Le insuline rapide Lispro, Aspart e Glulisine, al contempo, offrono un profilo che presenta un picco d'azione più pronunciato, anticipato e di breve durata rispetto all'insulina umana solubile, ma ancora non perfettamente sovrapponibile a quello fisiologico, soprattutto se somministrate simultaneamente all'assunzione del pasto. Infatti l'assorbimento di queste molecole dal sito di iniezione è ancora troppo lento, di conseguenza non si riesce a sopperire all'assenza del primo picco precoce di secrezione di insulina che si osserva entro 5 minuti dall'assunzione del pasto in soggetti sani. Quest'ultimo è di fondamentale importanza poiché determina l'immediata utilizzazione del glucosio e la soppressione della gluconeogenesi epatica (1). Si rende, quindi, necessario mantenere un intervallo di tempo tra l'iniezione e l'assunzione del pasto. Ma, anche quando ciò si verifica, l'insulinizzazione nella prima ora dopo il pasto risulta essere ancora non completamente efficace (2-3).

Un numero crescente di dati di letteratura suggerisce che il valore predittivo di rischio cardiovascolare dell'iperglicemia misurata 1h dopo il pasto sia maggiore di quello della glicemia misurata 2h dopo il pasto, per cui avere nuove formulazioni di insulina, o sistemi di somministrazione che consentano la riduzione del picco iperglicemico post prandiale in tempi più brevi, è auspicabile (4-5-6).

Ciò significa che se da una parte, grazie alle nuove insuline ad azione lenta, si è riusciti a migliorare notevolmente il tono insulinemico basale, dall'altra il controllo della glicemia post-prandiale resta la sfida dei prossimi anni.

Per tali ragioni, i ricercatori stanno cercando, sia con approcci meccanici o tecnologici, sia con delle nuove formulazioni di insulina, di ottenere un incremento più rapido e fisiologico dei livelli di quest'ultima.

L'insulina Faster Aspart (fig.1) è una nuova formulazione dell'insulina Aspart contenente due eccipienti, l'amminoacido L-arginina che ha la funzione di stabilizzatore e la nicotinamide (Vitamina B3) che aumenta la velocità di dissociazione dei monomeri di insulina a partire dai dimeri e la loro velocità di assorbimento dal tessuto sottocutaneo all'endotelio vasale (7) (Fig.2).

Entrambi gli eccipienti sono inclusi nella lista di quelli approvati dalla FDA.

Uno studio condotto su soggetti affetti da T1DM ha dimostrato che l'iniezione sottocutanea di Faster Aspart era associata ad una comparsa in circolo due volte più rapida (4min. vs 9min.), una concentrazione di insulina doppia e ad un'azione del 74% maggiore nei primi 30 min. dopo la somministrazione rispetto all'insulina Aspart (8) (Fig.3).

Inoltre in uno dei quattro trials clinici del programma di studi ONSET®, brevemente riassunti nella tabella 1, gli autori hanno dimostrato che l'insulina Faster Aspart migliora il controllo della PPG 1h e 2h al meal test, senza ripercussioni sul profilo di sicurezza, rispetto all'insulina Aspart quando somministrata in regime basalbolus in pazienti diabetici Tipo1 (9).

La terapia insulinica multiiniettiva, però, è solo una delle possibili alternative per la somministrazione dell'insulina.

Negli ultimi anni, infatti, non solo per la gestione del T1DM, ma anche per il T2DM insulino privo, si sta diffondendo sempre di più l'utilizzo delle pompe di infusione di insulina (CSII).

Tale alternativa è associata ad un miglior compenso glicemico, minor rischio di ipoglicemia e maggiore compliance da parte del paziente rispetto alla terapia multi iniettiva(10-11-12).

Anche in questo caso, avere un'insulina con un'insorgenza d'azione ed una scomparsa anticipate, potrebbe avere maggiore applicazione rispetto agli attuali analoghi rapidi, al fine di migliorare ulteriormente il controllo della PPG riducendo il rischio delle ipoglicemie tardive (13).

Di fatto sono già stati pubblicati degli studi in cui la nuova insulina Faster Aspart è stata utilizzata per la terapia in CSII. Lo studio Onset 4, randomizzato, controllato, a gruppi paralleli, verso comparatore attivo (Aspart) aveva l'obiettivo di attestare la compatibilità in pompa della nuova insulina Faster Aspart. Dopo 6 settimane di trattamento in pazienti diabetici di Tipo 1 la valutazione dei set di infusione mediante microscopia non ha riscontrato alcuna occlusione.

In un altro studio randomizzato, crossover in doppio cieco, con comparatore attivo, della durata di due settimane, il cui endpoint primario era la comparazione della PPG a 2h in seguito ad un meal test, Faster Aspart offriva, rispetto ad Aspart, un maggiore effetto ipoglicemizzante. Il dato era stato registrato attraverso



il sistema di monitoraggio continuo della glicemia che riportava, inoltre, che questo risultato si otteneva con un minor tempo trascorso con bassi livelli di glucosio interstiziale.

Bibliografia:

1. Heinemann L, Muchmore DB: Ultrafast-acting insulins: state of the art. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6:728–742.
2. Cobry E, McFann K, Messer L et al. Timing of meal insulin boluses to achieve optimal postprandial glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010; **12**: 173–177
3. Luijckx YM, van Bon AC, Hoekstra JB, Devries JH. Premeal injection of rapid-acting insulin reduces postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; **33**: 2152–2155.
4. Bardini G, Dicembrini I, Cresci B, et al. Inflammation markers and metabolic characteristics of subjects with 1-h plasma glucose levels. *Diabetes Care* 2010; **33**:411-3.
5. Bergman M, Chetrit A, Roth J, et al. One-hour post-load plasma glucose level during the OGTT predicts mortality: observations from the Israel Study of Glucose Intolerance, Obesity and Hypertension. *Diabet Med* 2016; **33**:1060-6.
6. Bianchi C, Miccoli R, Trombetta M, et al. Elevated 1-hour postload plasma glucose levels identify subjects with normal glucose tolerance but impaired b-cell function, insulin resistance, and worse cardiovascular risk profile: the GENFIEV study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**:2100-5.
7. Buckley ST, Kildegaard J, Højberg-Nielsen R, et al. Mechanistic analysis into the mode of action of niacinamide in faster-acting insulin aspart (Abstract). *Diabetes Technol Ther* 2016; **18**(Suppl. 1): A291
8. Heise T, Pieber TR, Danne T, Erichsen L, Haahr H. A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamics characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 15 February 2017
9. Russel-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller SR, Mathieu C, Philis-Tsimkas A, Rose L, Woo VC, Ostergaard AB, Graungaard T, Bergenstal RM. Fast acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results
10. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoconomics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016; **32**:21-39
11. Thabit H, Hovorka R. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy and multiple daily insulin injections in type 1 diabetes mellitus: a comparative overview and future horizons. *Expert Opin Drug Deliv*. 2016; **13**:389-400
12. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012; **157**:336-347
13. Cengiz E, Bode B, Van Name M, Tamborlane WV. Moving toward the ideal insulin for insulin pumps. *Expert Rev Med Devices*. 2016; **13**:57-69.

Figura 1

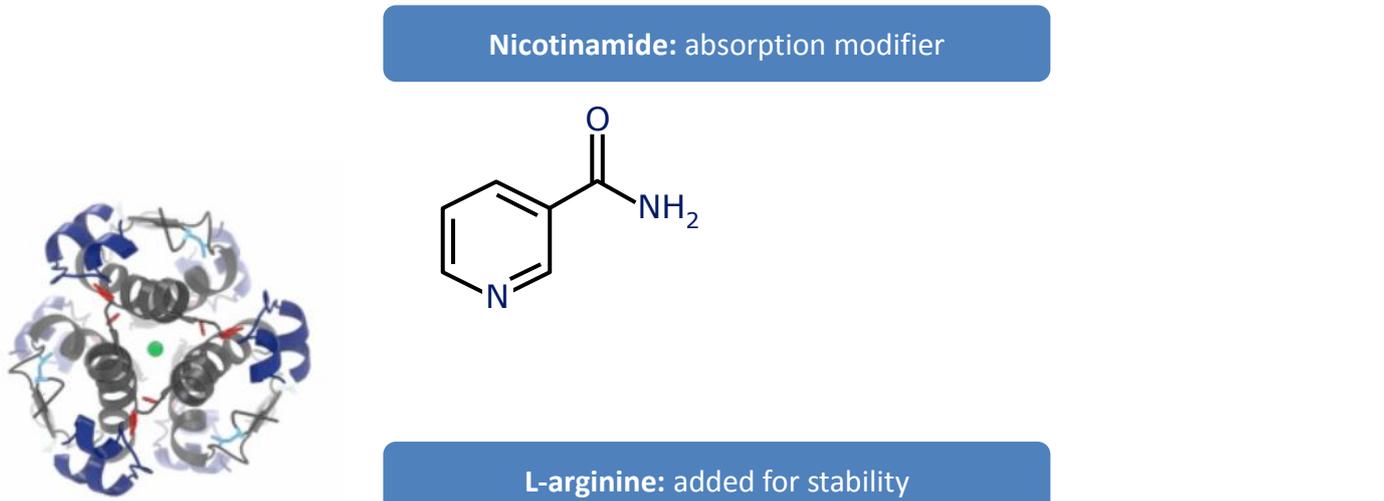
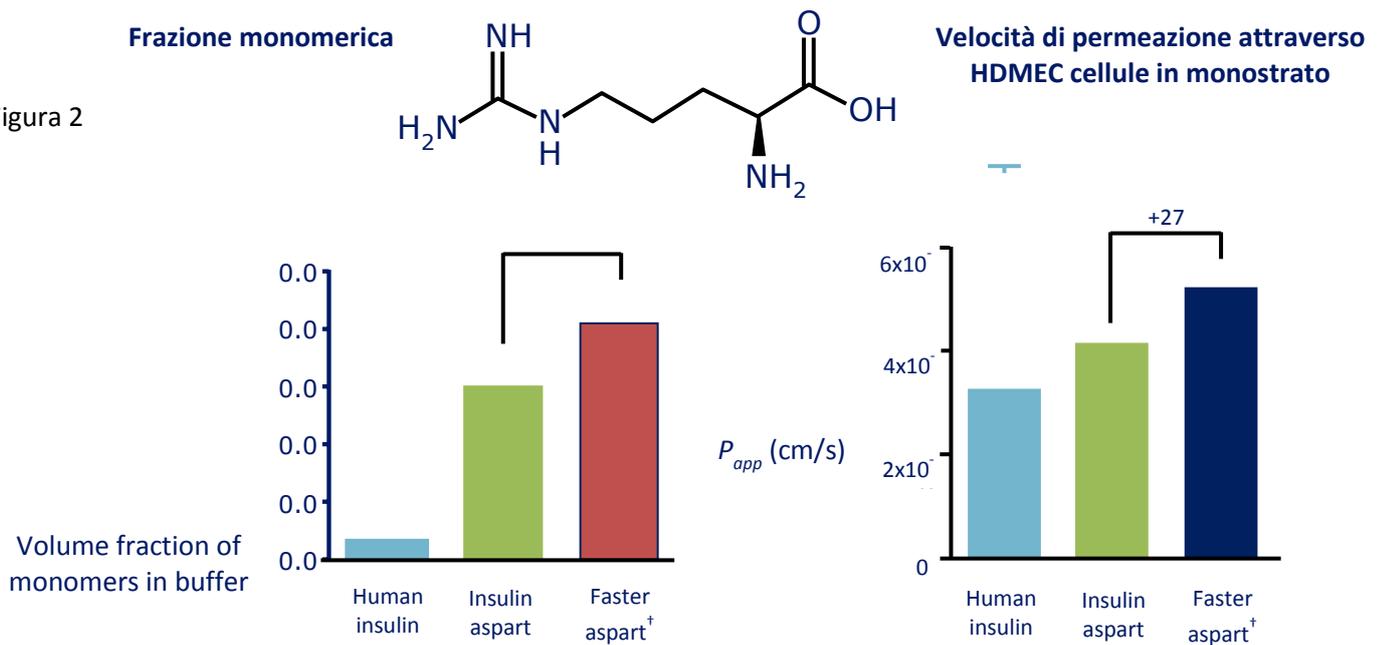
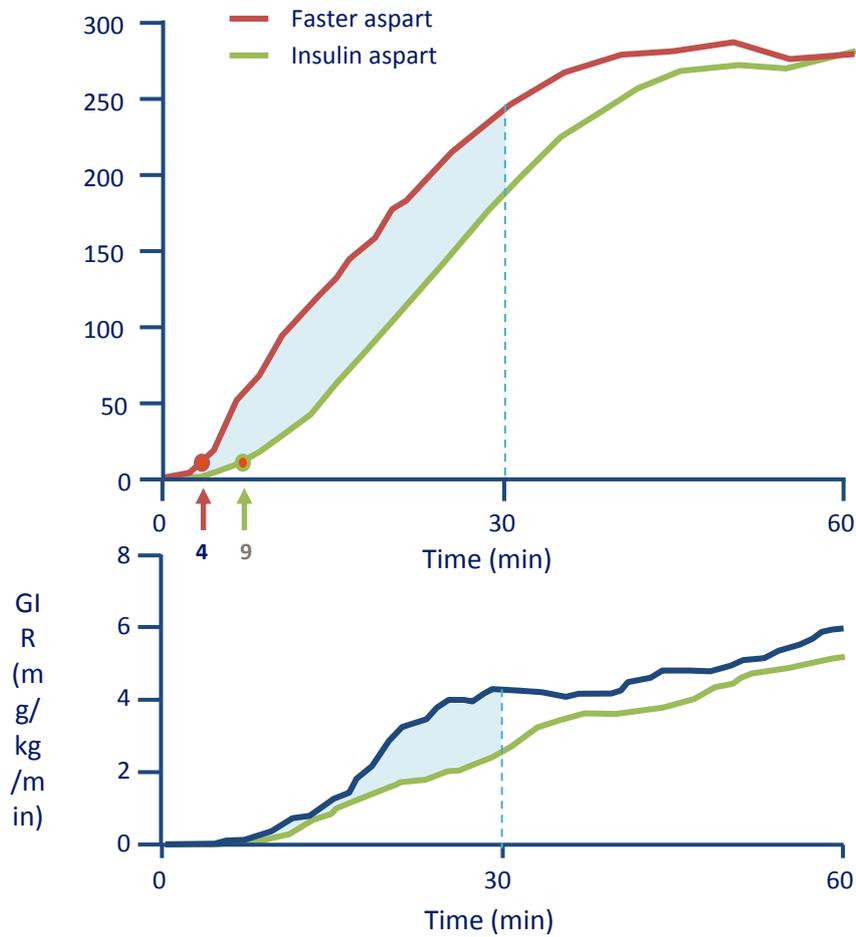


Figura 2



HDMEC, human dermal microvascular endothelial cells

Figura 3



Comparsa in circolo due volte più veloce, esposizione doppia all'insulina nei primi 30 minuti, 74% in più di azione nei primi 30 min

Tabella 1: Schema e risultati del programma di studi onset

onset 1

T1D (terapia insulinica multiiniettiva)
Faster aspart pre-meal & post-meal vs. insulina aspart

- Non-inferiorità nella riduzione dell'HbA1c rispetto ad aspart
- Differenza statisticamente significativa (meal-time) vs. insulina aspart
- Miglior controllo della PPG vs. insulina aspart 2h e 1h PPG
- Nessuna differenza statisticamente significativa sul tasso delle ipoglicemie totali

onset 2

T2D (terapia insulinica multiiniettiva)
Faster aspart vs. insulina aspart

- Non-inferiorità nella riduzione dell'HbA1c rispetto ad Aspart
- Incremento della 1-h PPG migliorato significativamente vs. insulina aspart
- Incremento della 2-h PPG migliorato non significativo vs. insulina aspart
- Nessuna differenza statisticamente significativa sul tasso delle ipoglicemie severe o confermate

onset 3

T2D
Faster aspart (terapia insulinica multiiniettiva) vs. insulina basale

- Superiorità nella riduzione dell'HbA1c e miglioramento statisticamente significativo nel controllo della PPG attraverso un algoritmo semplice gestito dal paziente in aggiunta all'insulina basale
- Un maggior numero di pazienti raggiunge i target di HbA1c e PPG
- Aumentato tasso di ipoglicemie statisticamente significativo

onset 4

T1D Pump
Studio di compatibilità
Faster aspart vs. insulina aspart

- Endpoint primario raggiunto: compatibilità in pompa di infusion con entrambe le insulin senza occlusioni del set di infusione confermate microscopicamente
- Nessun episodio di ipoglicemie severe