

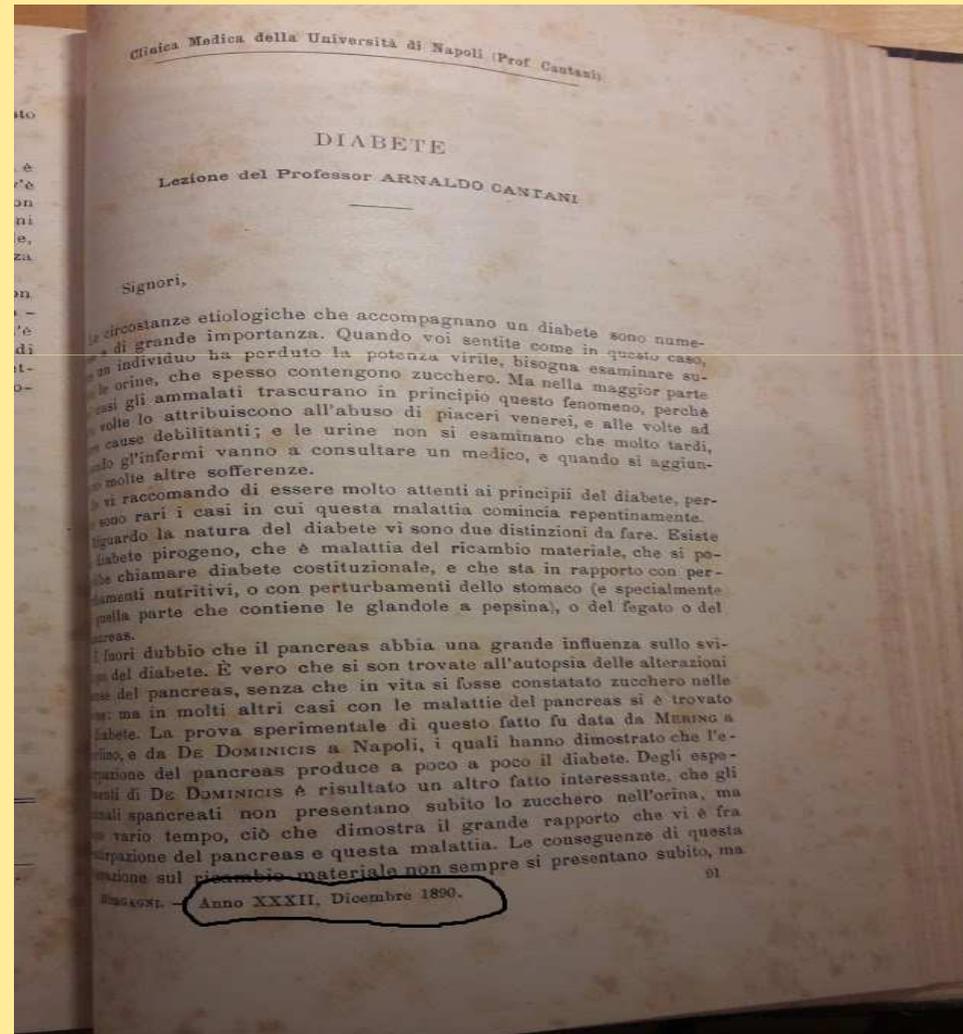


Il Diabete tra cure tradizionali e innovative

Dr. Claudio Molaioni
S.I.T. Diabetologia e Malattie Metaboliche
Area Vasta 1

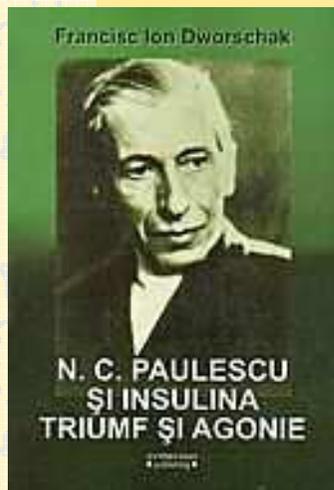


La Storia



La scoperta dell'insulina

1916: Nicolae Paulescu estrae dal pancreas una soluzione acquosa che, iniettata in un cane diabetico, normalizza i valori di glicemia nel sangue



1921: Frederick Grant Banting e Charles Herbert Best isolano l'isletina, oggi nota come insulina e ne testano l'effetto ipoglicemico nei cani diabetici. Nel 1923 ottengono il premio Nobel

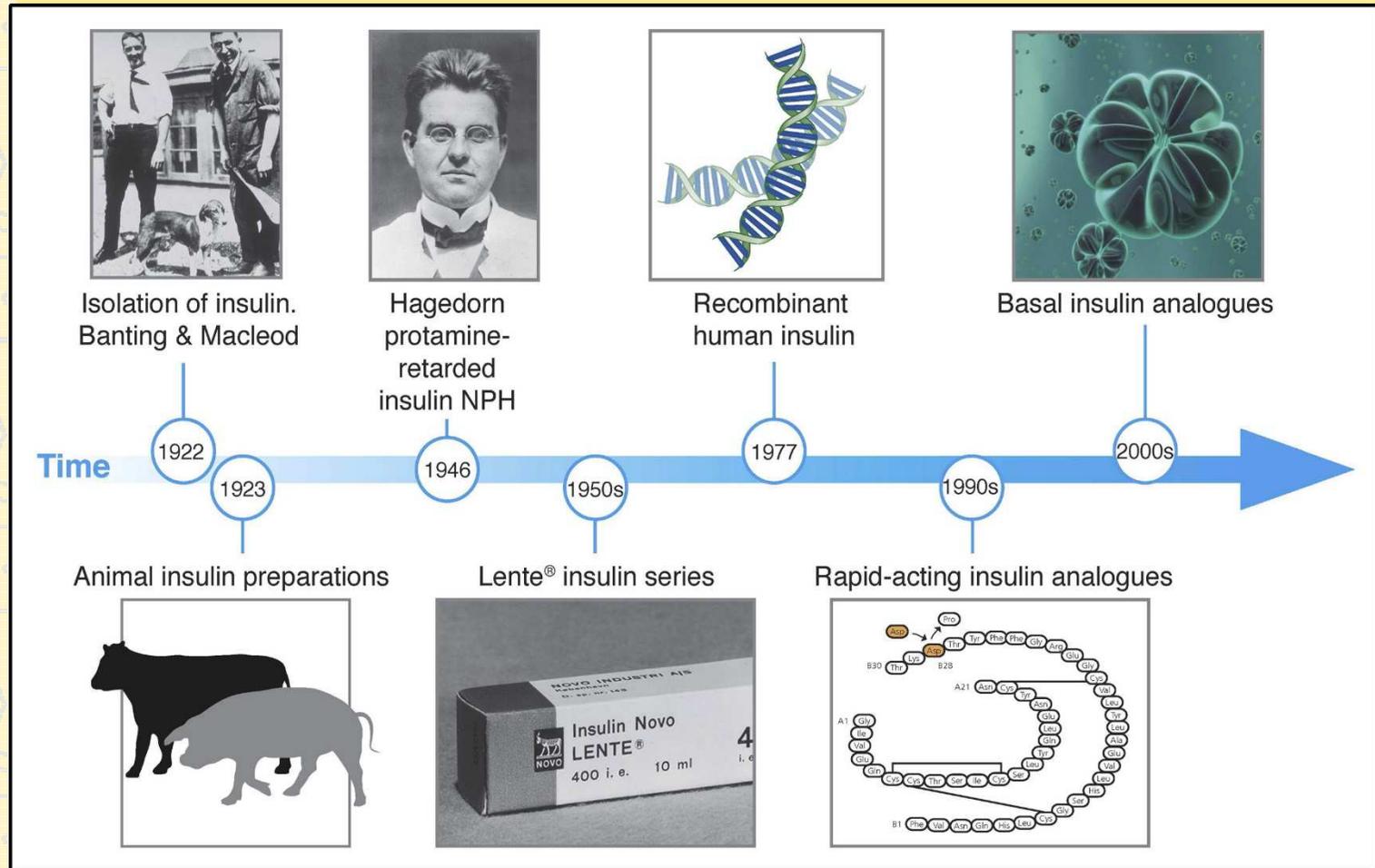




Cronologia della scoperta dei farmaci nel DM 2

- 1916/1922 scoperta dell'insulina
- 1936 insulina modificata
- 1942 Sulfaniluree
- 1950 Metformina
- 1990 Analoghi dell'insulina rapida (insulina umana DNAr)
- 1998 Glitazoni
- 2000 Glinidi
- **2005 Farmaci incretinici (DPPiVi + GLP1a)**
- **2012 SGLT2i**
- **2014 Nuove insuline basali (Degludec - Glargine 300)**
- **2016 Associazioni Insuline Basali + GLP1 (Xultophy – Suliqua)**
- **08/06/2018 Insulina ultrarapida (FiAsp)**

La lunga storia dell'insulina

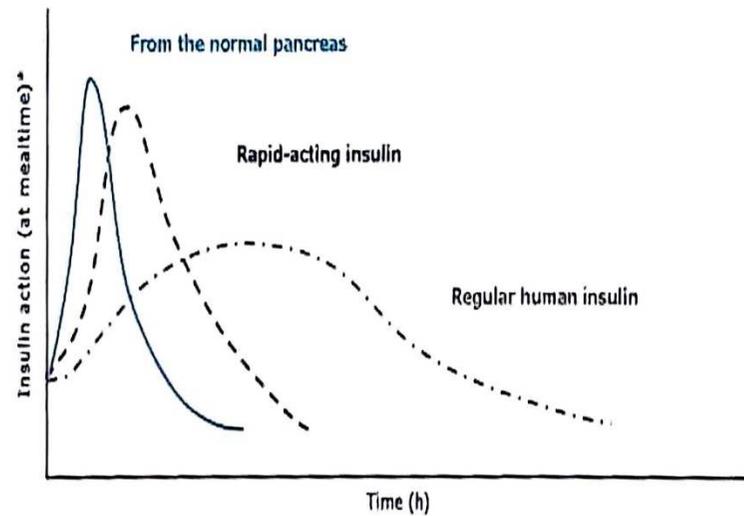


Le ultime nate

- **2014 Degludec**
- **09/06/2018 FASTER Aspart**

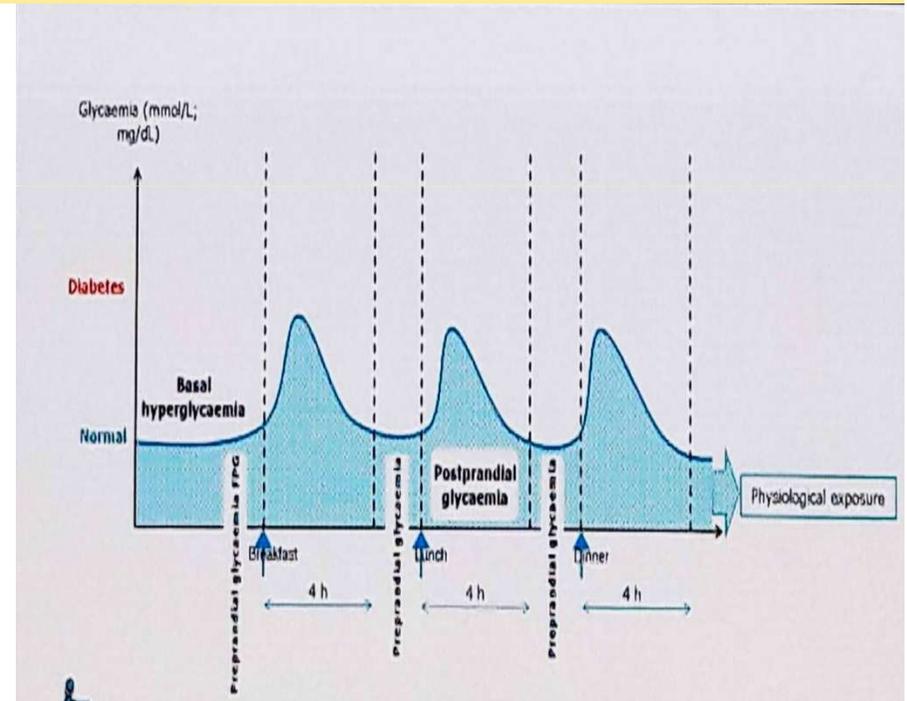


Alla ricerca dell'insulina perfetta



*Schematic representation
T1D, Type 1 diabetes, T2D, Type 2 diabetes

Adapted from Home. *Diabetes Care* 2015; 17: 1011-20



Caratteristiche Ideali di una insulina basale

Lunga durata

Agevole controllo della glicemia a digiuno con una sola iniezione giornaliera

FLESSIBILITA'

Stabilità giornaliera

Ridotto rischio di ipoglicemia

Ridotta Variabilità giorno per giorno

Ridotto rischio di ipoglicemia

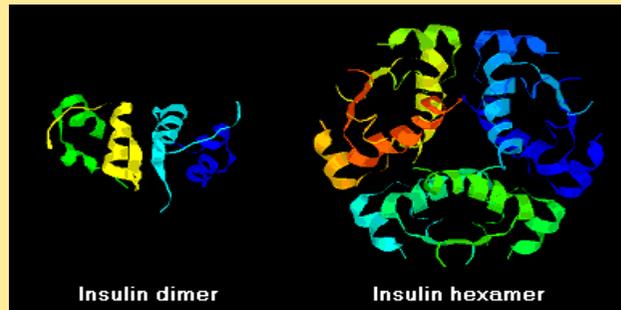
Titolazione sulla glicemia del mattino

FPG, fasting plasma glucose

Strategie di ritardo dell'assorbimento di insulina da deposito sottocutaneo

Modifiche della formulazione dell'insulina

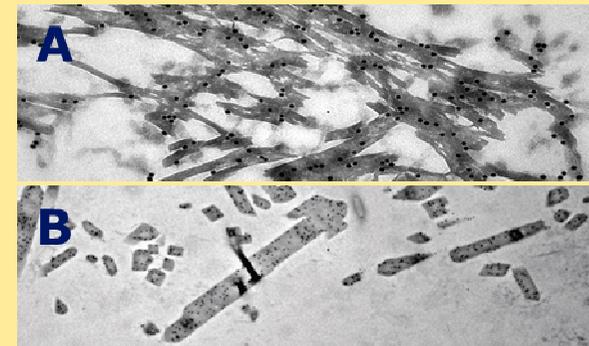
- Protamina
- Zinco
- Cobalto



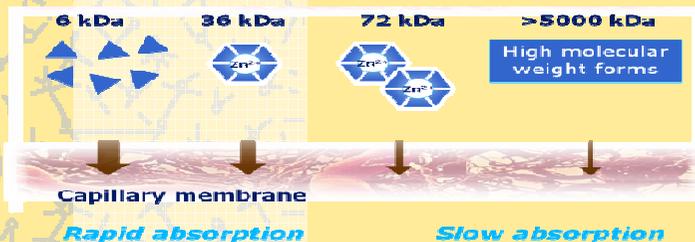
Modifiche della sequenza aminoacidica dell'insulina

- Shift pH isoelettrico
- acilazione

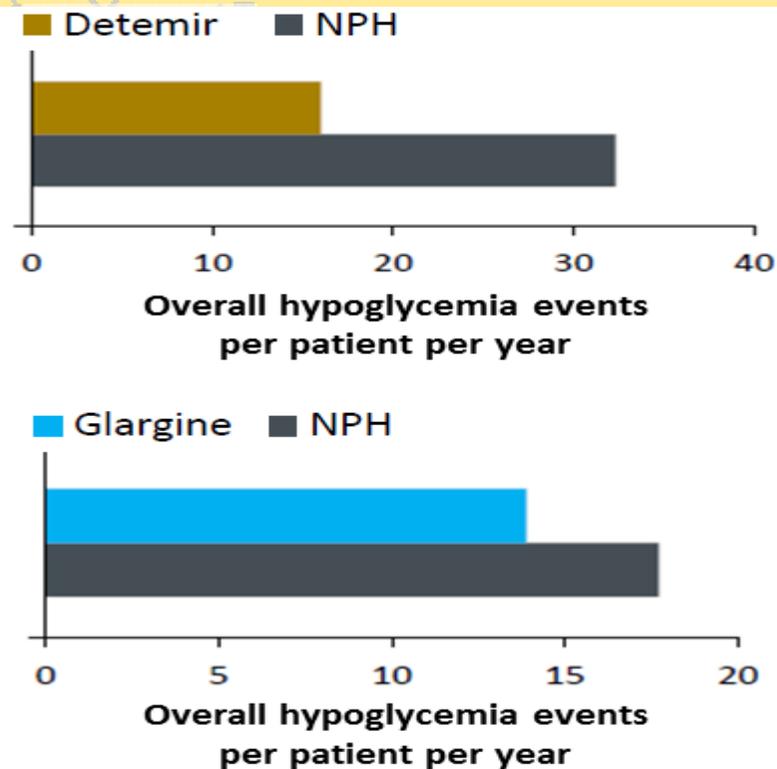
In vivo (pig s.c.)



- A. Insulin glargine precipitates**
- B. NPH crystals**



First-Generation Basal Insulin Analogues

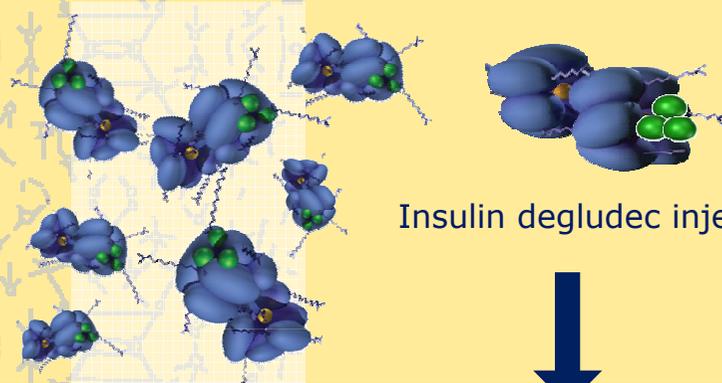


- First-generation basal insulins were associated with an improved PK/PD profile
- Hypoglycemia rates were significantly lower than with NPH
- Changed the landscape of insulin therapy for T2DM

Riddle MC, et al. *Diabetes Care*. 2003;26:3080-3086.
Phillis-Tsimikas A, et al. *Clin Ther*. 2006;28:1569-1581.



Insulin degludec: from injection to slow release from the subcutaneous depot



Insulin degludec injected

Phenol from the vehicle diffuses quickly, and hexamers link up via single side-chain contacts

Subcutaneous depot



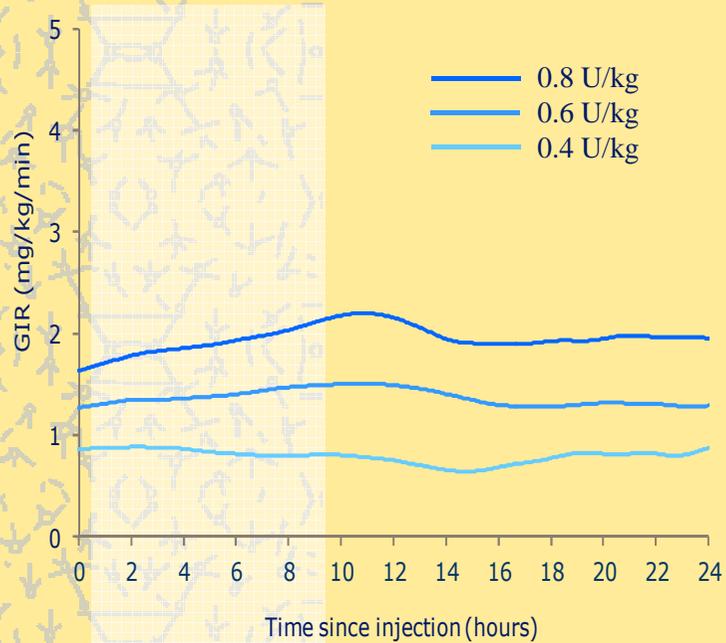
Long multi-hexamers assemble

Zinc diffuses slowly causing individual hexamers to disassemble, releasing monomers

Monomers are absorbed from the depot into the circulation

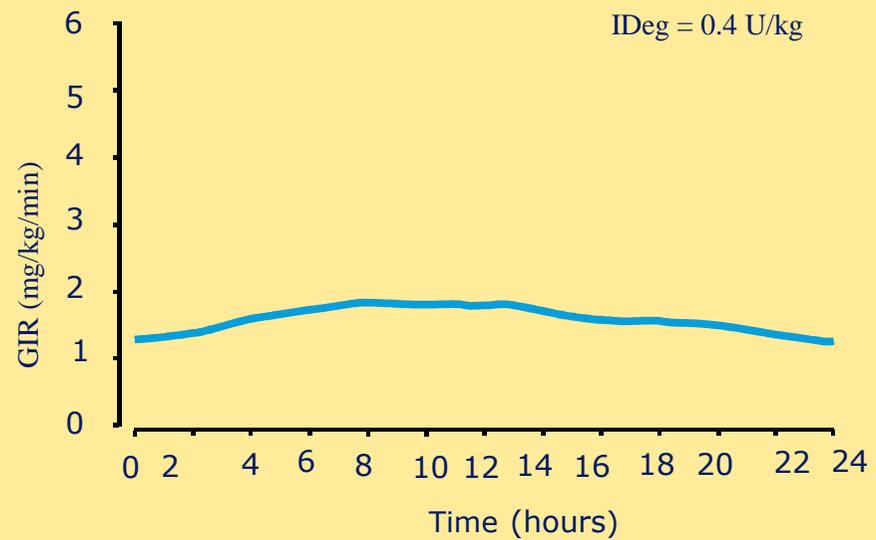


IDeg PD profile at steady state in T2DM and T1DM



T2DM

Nosek *et al.* ADA 2011; 49-P LB;
Nosek *et al.* *Diabetologia* 2011;54(Suppl. 1):S429 (1055-P) (NN1250-1987)

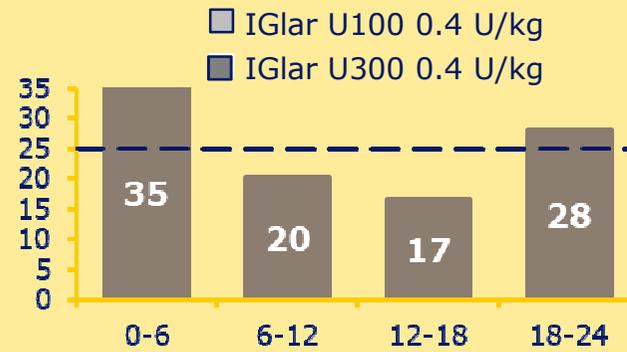
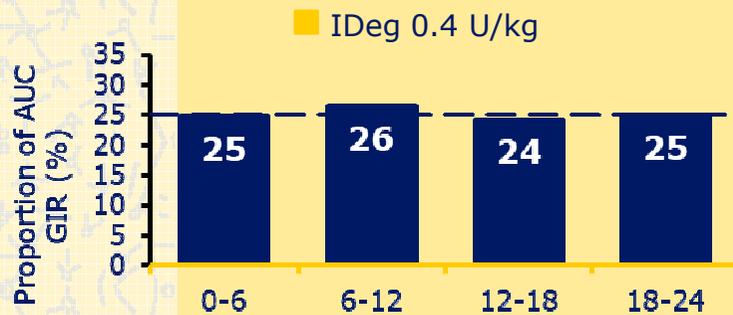


T1DM

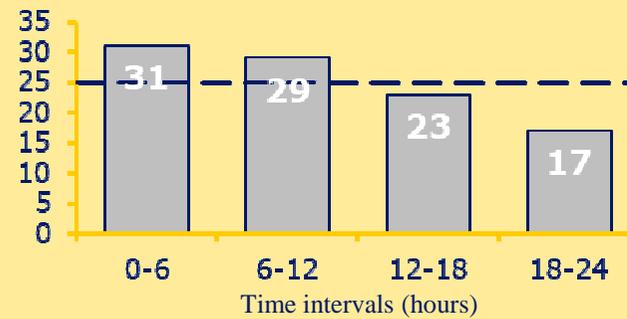
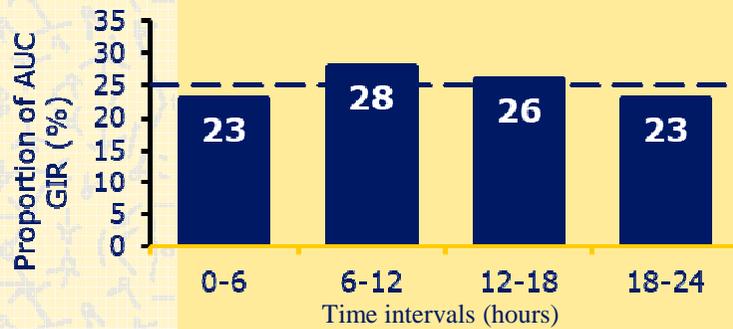
Heise *et al.* ADA 2011; 37-P LB;
Heise *et al.* *Diabetologia* 2011;54(Suppl. 1):S425 (1046-P) (NN1250-1993)

Distribution of glucose lowering activity over 24 hrs

4227



1993 Heise



Proportion of effect in 6-hour time intervals across one dosing interval (%)

Patients with T1D (n=66)

AUC, area under the curve; GIR, glucose infusion rate; IDeg, insulin degludec; IGLar U100, insulin glargine U100; T1D, type 1 diabetes

1993; Heise et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2015;11:1193-201

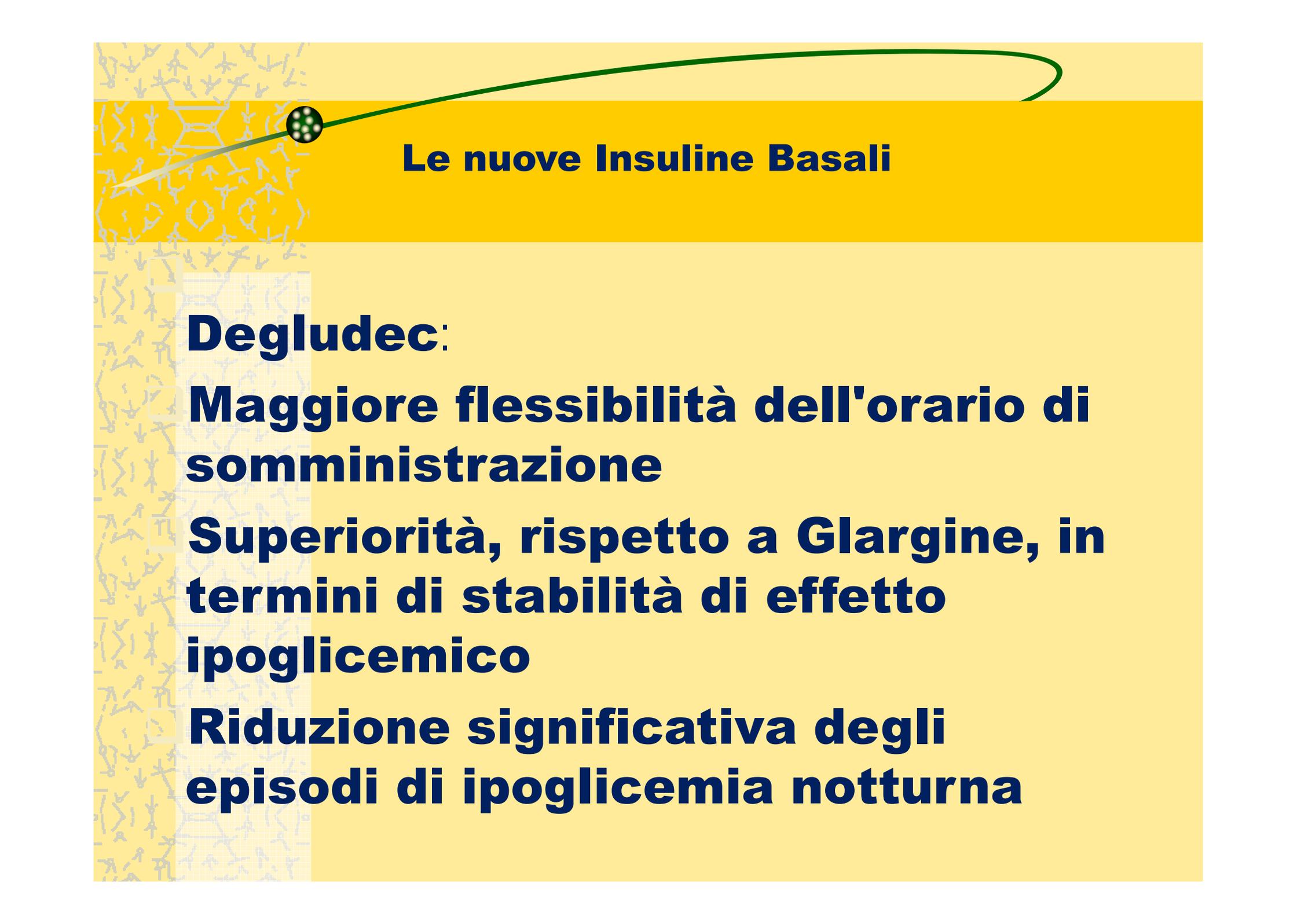




Le nuove insuline basali

Degludec è un'insulina basale ultra-lenta con la caratteristica di formare nel sottocute, multi-esameri stabili e solubili che formano un deposito nel tessuto sottocutaneo.

La graduale separazione di monomeri dai multi-esameri porta ad un lento e continuo assorbimento dell'insulina degludec dal sottocute nella circolazione, che induce un effetto ipoglicemizzante uniforme e stabile.



Le nuove Insuline Basali

Degludec:

Maggiore flessibilità dell'orario di somministrazione

Superiorità, rispetto a Glargine, in termini di stabilità di effetto ipoglicemico

Riduzione significativa degli episodi di ipoglicemia notturna

Caratteristiche Ideali di una insulina rapida

Rapidità di azione

Ridotto rischio di iperglicemia precoce

Breve durata

Ridotto rischio di ipoglicemia tardiva

Stabilità

Possibilità di titolazione con la conta dei CHO

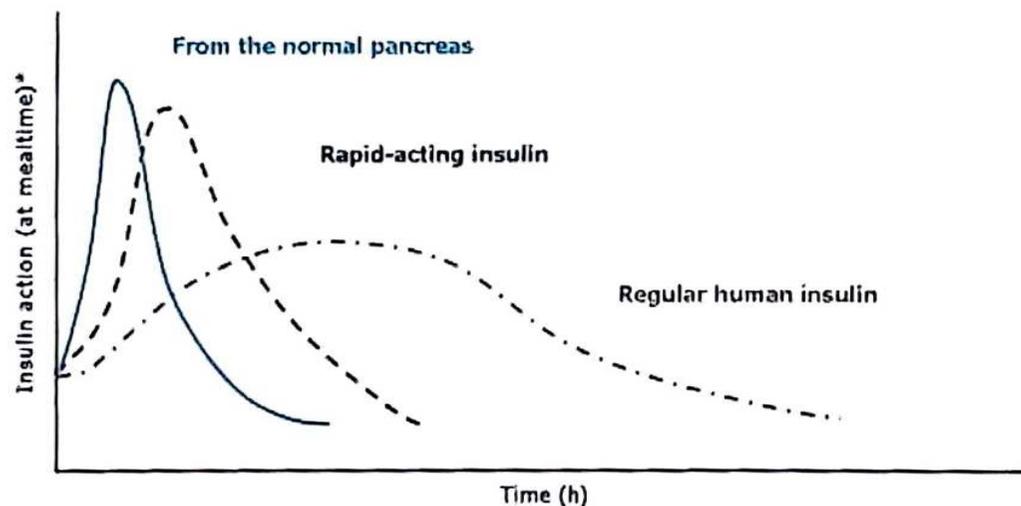
FPG, fasting plasma glucose

Gli analoghi rapidi

Product	Adults	Infusion SC+IV	Children (6 y-o)	Kidney failure	Children (>2 y-o)	Liver Impairment	Pregnant women	Elderly
Aspart ¹	X	X	X	X	X (>1 y)	X	X SPC: Prospective data (RCT)	X Indication validated by a PK/PD study
Lispro ²	X	X	X	X	X	X	X Retrospective data	X No dedicated study
Glulisine ³	X	X Incom- patibility with Glucose and Ringer's solution	X	X	No authori- zation	No study	No data	X No dedicated study

	Duration of vial conservation	Maximal T° for vial conservation (after opening)
Aspart¹	30 MONTHS	4 WEEKS AT 30° C
Lispro²	24 MONTHS	4 WEEKS AT 30° C
Glulisine³	24 MONTHS	4 WEEKS AT 25° C

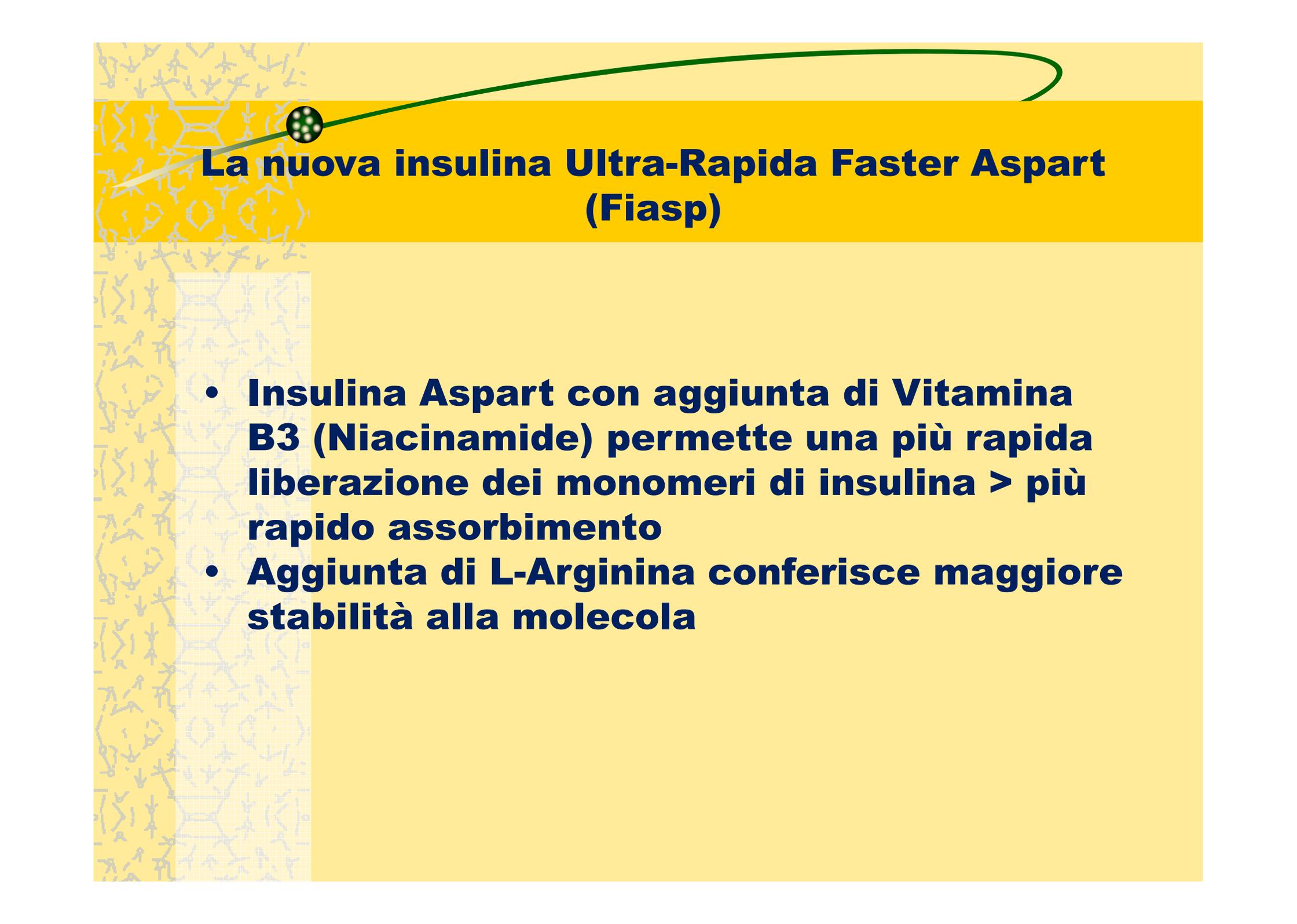
Meccanismo di azione simile



*Schematic representation
T1D, type 1 diabetes, T2D, type 2 diabetes

Adapted from Home. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 1011-20

**Picco di azione ritardata e durata eccessiva
rispetto alla secrezione
insulinica fisiologica**



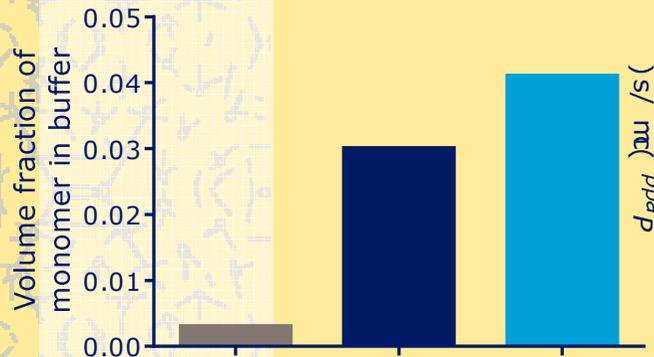
La nuova insulina Ultra-Rapida Faster Aspart (Fiasp)

- **Insulina Aspart con aggiunta di Vitamina B3 (Niacinamide) permette una più rapida liberazione dei monomeri di insulina > più rapido assorbimento**
- **Aggiunta di L-Arginina conferisce maggiore stabilità alla molecola**

La vitamina B3 aumenta la dissociazione monomerica e il tasso di permeabilità endoteliale di insulina aspart

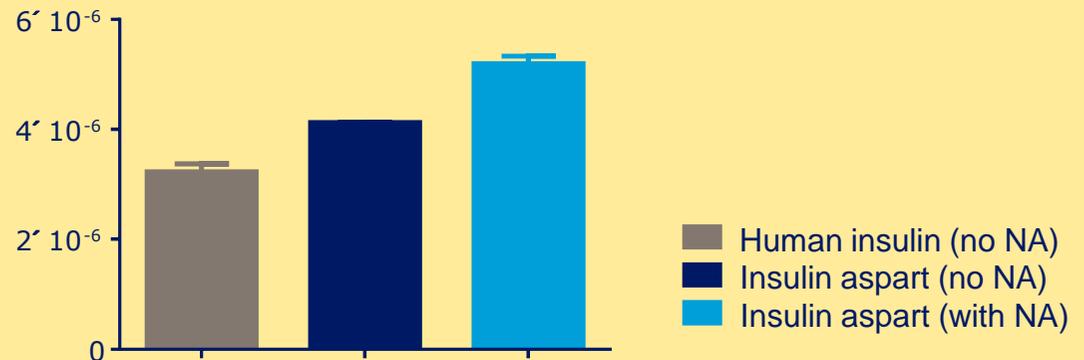
Dissociazione monomerica

+35%



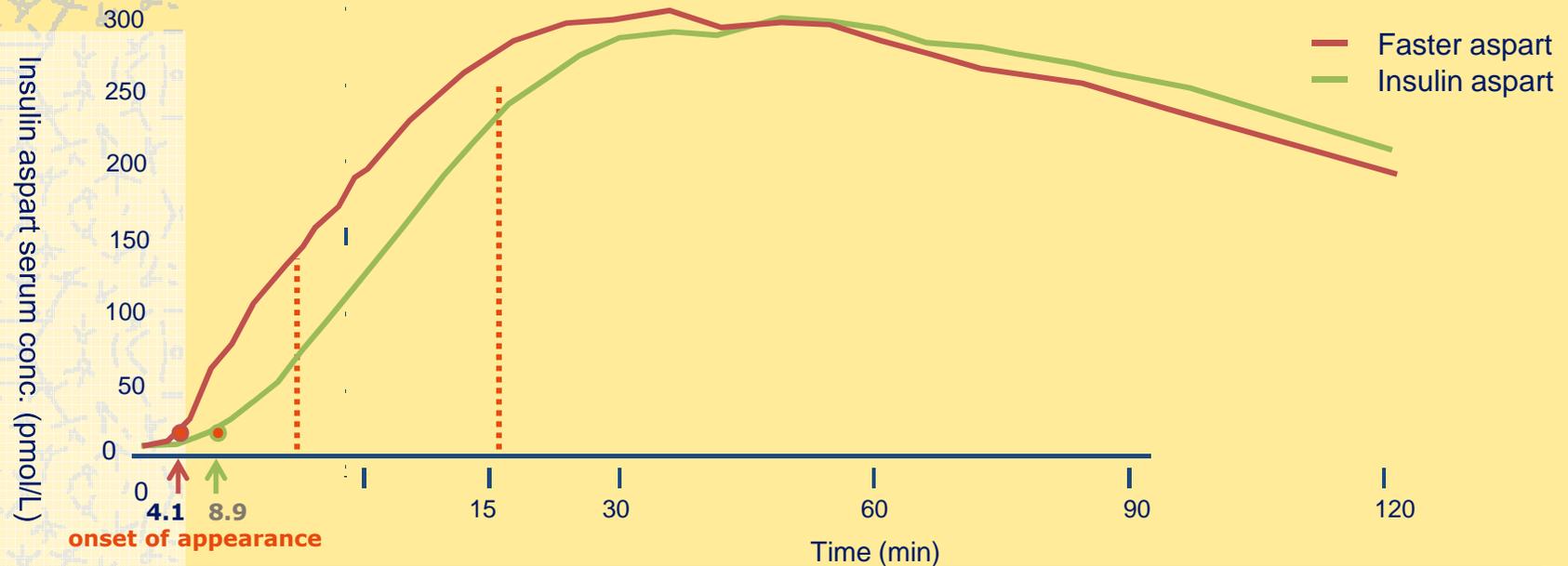
Tasso di permeabilità endoteliale in cellule HDMEC

+27%



NA: niacinamide, HDMEC: human dermal microvascular endothelial cells
Buckley ST *et al.*, ATTD 2016 (ATTD-0083)

Insulina aspart ad azione rapida Dati di farmacocinetica

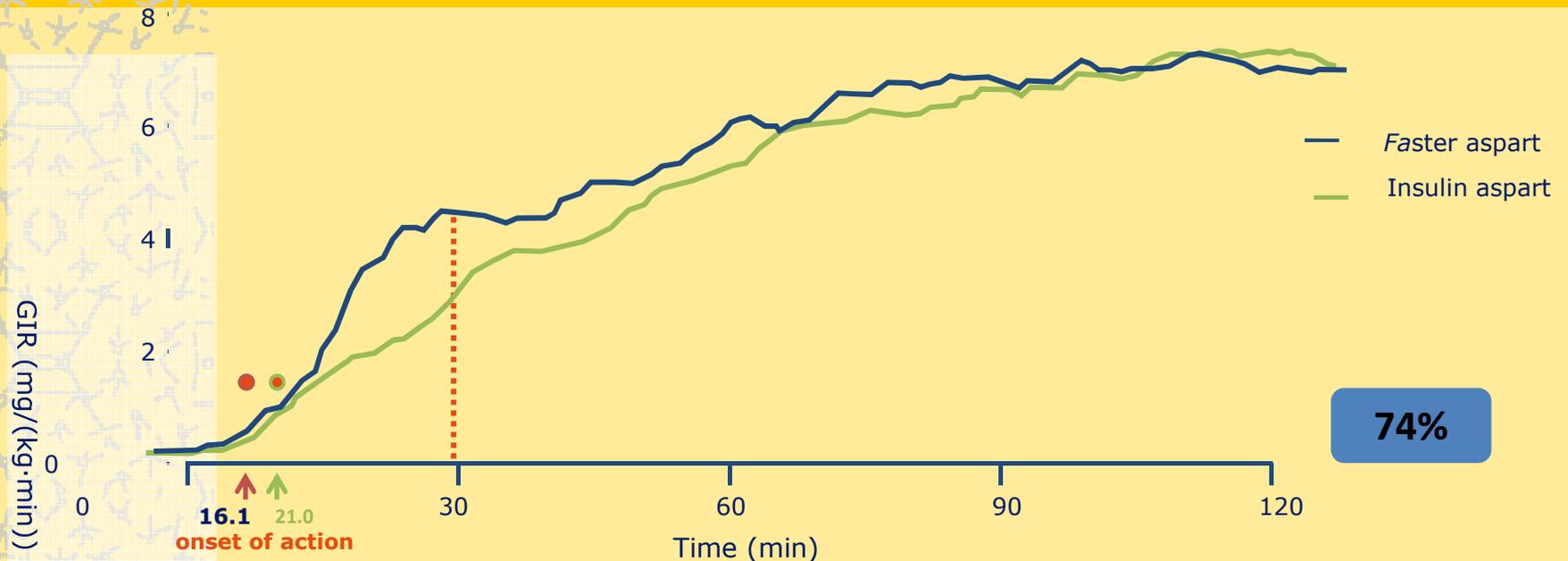


Insulina aspart ad azione rapida è comparsa nella circolazione circa 4 minuti dopo la somministrazione. La **comparsa dell'insulina** è stata **2 volte più rapida** (corrispondente a 5 minuti prima), il tempo alla concentrazione massima del 50% è stato 9 minuti **più breve** con **Insulina aspart ad azione rapida** rispetto a insulina aspart, con una **quantità di insulina disponibile** 4 volte superiore durante i primi 15 minuti e **due volte superiore durante i primi 30 minuti**. L'esposizione totale di insulina è stata sovrapponibile tra **Insulina aspart ad azione rapida** e insulina aspart.

Heise T et al. *Diabetes* 2016;65(S1); Heise T et al. *Clin Pharmacokinet* 2017; RCP Fast Insulin Aspart

Insulina aspart ad azione rapida

Dati di farmacodinamica



L'insorgenza di azione è risultata 5 minuti più rapida con **Insulina aspart ad azione rapida** rispetto a insulina aspart. L'effetto ipoglicemizzante massimo di **Insulina aspart ad azione rapida** è stato ottenuto tra 1 e 3 ore dopo l'iniezione. L'effetto ipoglicemizzante durante i primi 30 minuti è risultato maggiore (1.74 [1.47;2.10]95% IC) con **Insulina aspart ad azione rapida** rispetto a insulina aspart. L'effetto ipoglicemizzante totale e massimo sono risultati sovrapponibili tra **Insulina aspart ad azione rapida** e insulina aspart.

AUC, area under the curve; CI, confidence interval; GIR, glucose infusion rate

Heise T et al. *Diabetes* 2016;65(S1):A239; Heise T et al. *Clin Pharmacokinet* 2017; RCP Fast Insulin Aspart



Proprietà farmacologiche

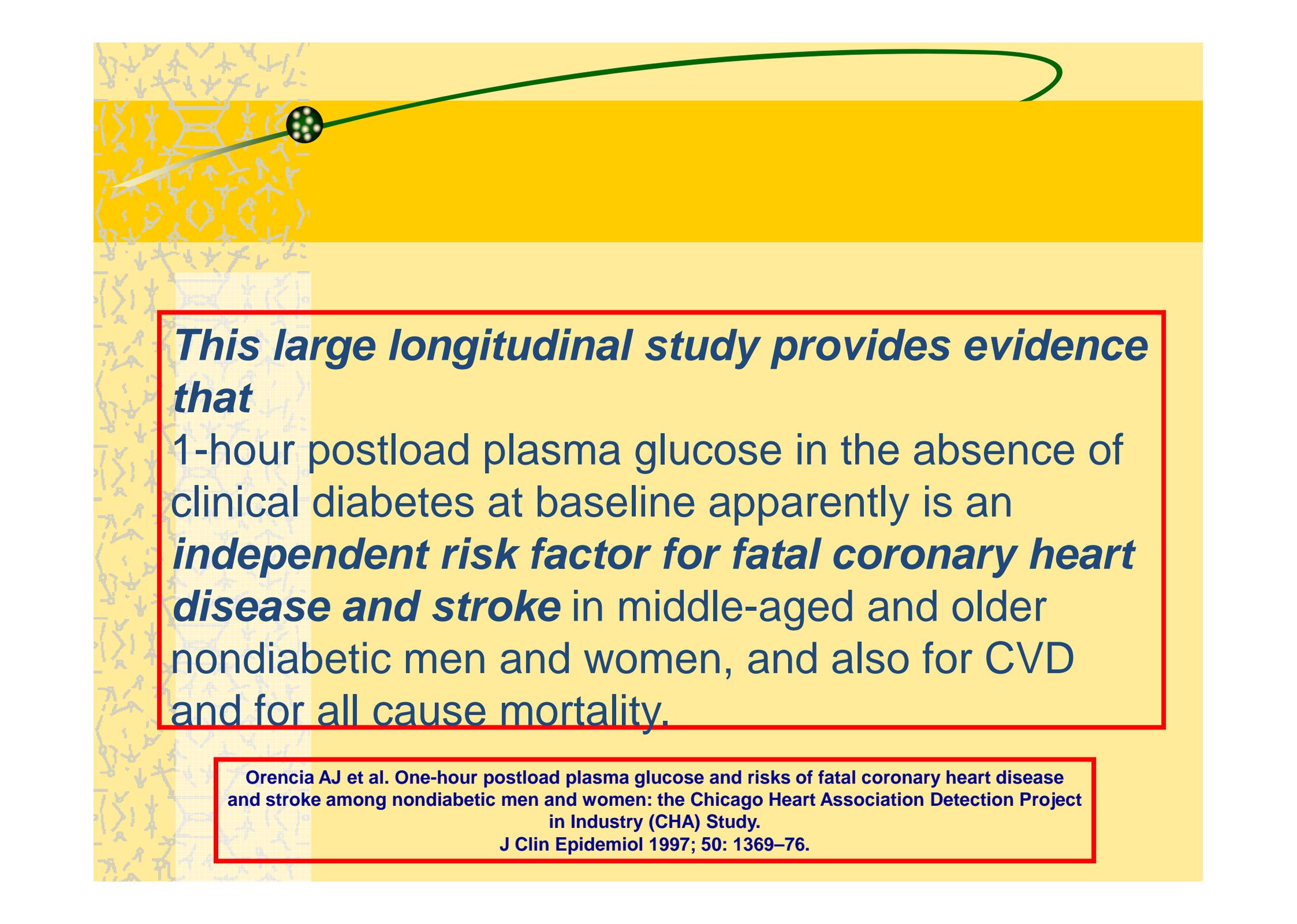
- **Comparsa in circolo 2 volte più veloce**
- **Quantità di insulina disponibile in circolo 2 volte maggiore nei primi 30 minuti**
- **Effetto ipoglicemizzante maggiore del 74% nei primi 30 minuti per interruzione precoce della gluconeogenesi/glicogenolisi epatica glucagone mediata**



Deleterious mechanisms of 1h hyperglycaemia OGTT/PP: possible mechanisms

- **Oxidative stress:**
 - higher at higher levels of glycaemia
 - induces endothelial dysfunction
- **Endothelial dysfunction**
 - is directly correlated to the level of glycaemia reached during OGTT and “glucose spike”
 - is a stronger predictor of CIMT.
 - is worse at 1h than at 2h (OGTT and meals).
- **Inflammation and thrombosis** activation, follow the same pattern of endothelial dysfunction as during acute hyperglycaemia.

1. Ceriello A et al. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; **26**: 285-92. 2. Giacco F et al. *Diabetes* 2015; **64**: 3273–84. 3. Ceriello A, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; **82**: 262–7. 4. Ceriello A et al. *Diabetes* 1995; **44**: 924–8.



This large longitudinal study provides evidence that

1-hour postload plasma glucose in the absence of clinical diabetes at baseline apparently is an independent risk factor for fatal coronary heart disease and stroke in middle-aged and older nondiabetic men and women, and also for CVD and for all cause mortality.

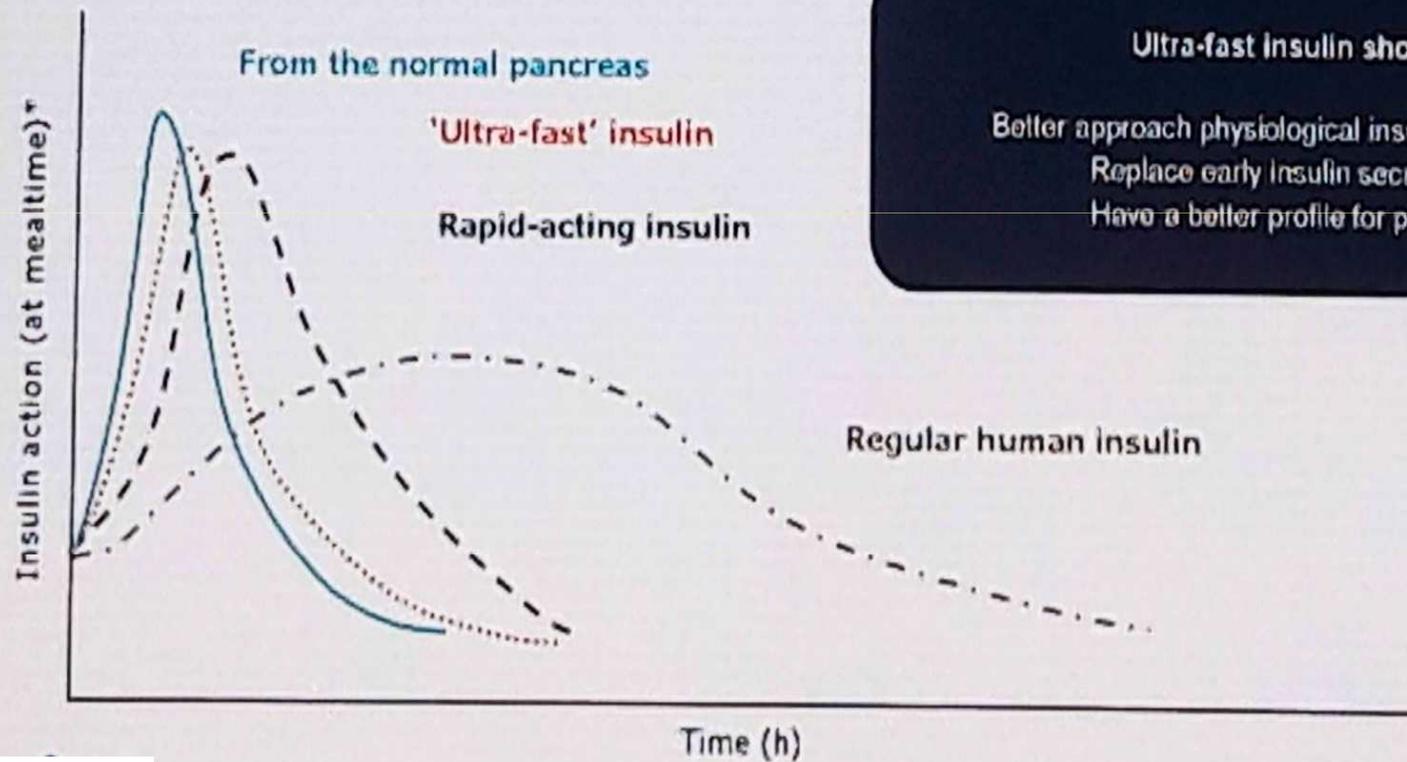
Orencia AJ et al. One-hour postload plasma glucose and risks of fatal coronary heart disease and stroke among nondiabetic men and women: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry (CHA) Study.
J Clin Epidemiol 1997; 50: 1369–76.

Strandberg TE et al. One-hour glucose, mortality, and risk of diabetes: a 44-year prospective study in men. Arch Intern Med 2011; 171: 941–3.

Concluded that:

“Diabetes and mortality risk is associated with elevated 1-hour glucose level. The risk was independent of traditional CV risk factors, and it was accentuated when combined with BMI. The obvious need is to ***compare 1-hour glucose with fasting and 2-hour postload glucose levels as well as Hb A1c*** in a similar setting and in various populations”.

Insulina Ultrarpida : un ulteriore passo verso una somministrazione fisiologica



Ultra-fast insulin should:

- Better approach physiological insulin secretion in T1D
- Replace early insulin secretion in T2D
- Have a better profile for pump therapy

*Schematic representation
T1D, type 1 diabetes; T2D, type 2 diabetes

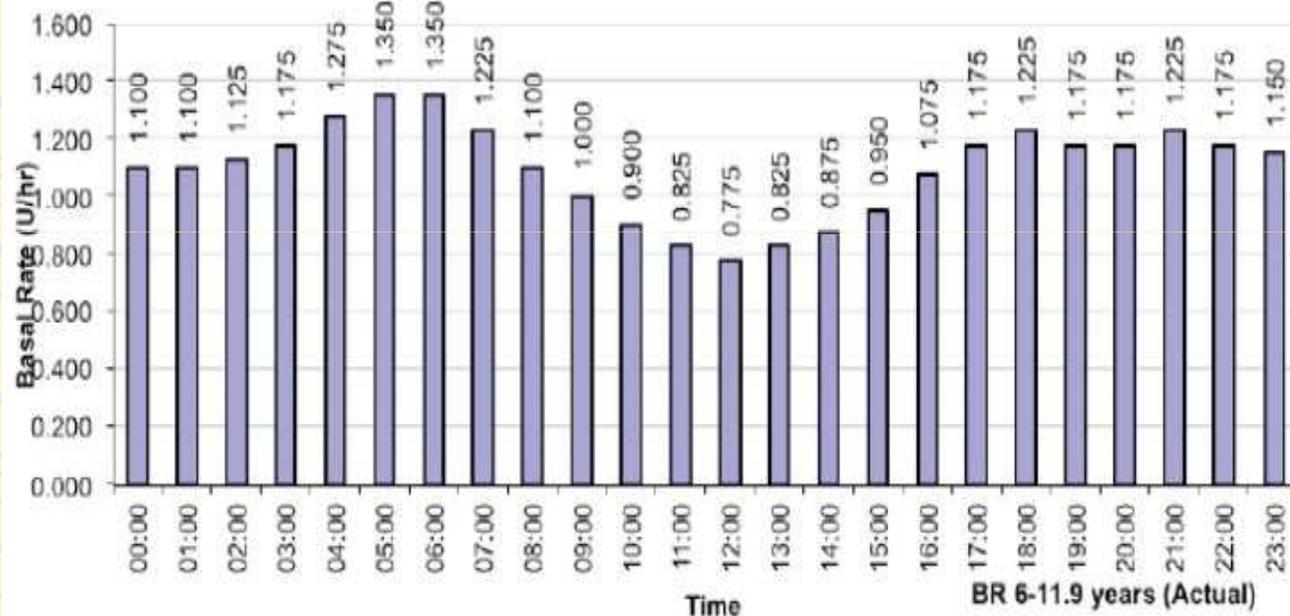
Adapted from Horne. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 1011-20

L'ultimo passo verso una secrezione più fisiologica: i microinfusori di insulina e i sensori CGM





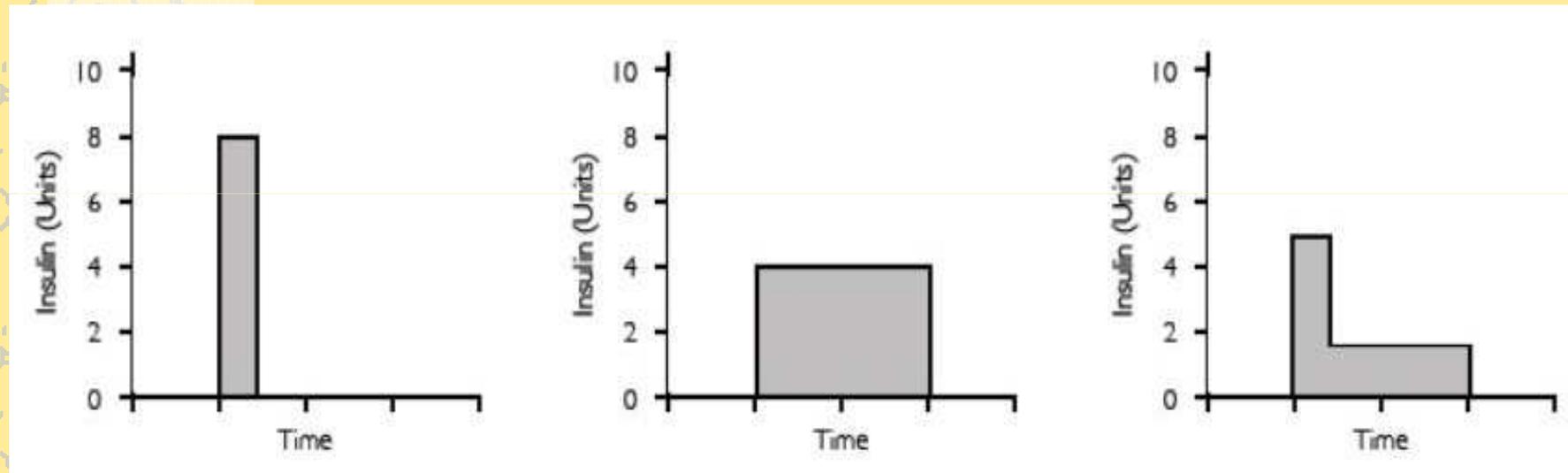
Vantaggi del microinfusore vs terapia multiiniettiva



- **Impostazione di un profilo basale orario modificabile dall'utente a seconda delle necessità**



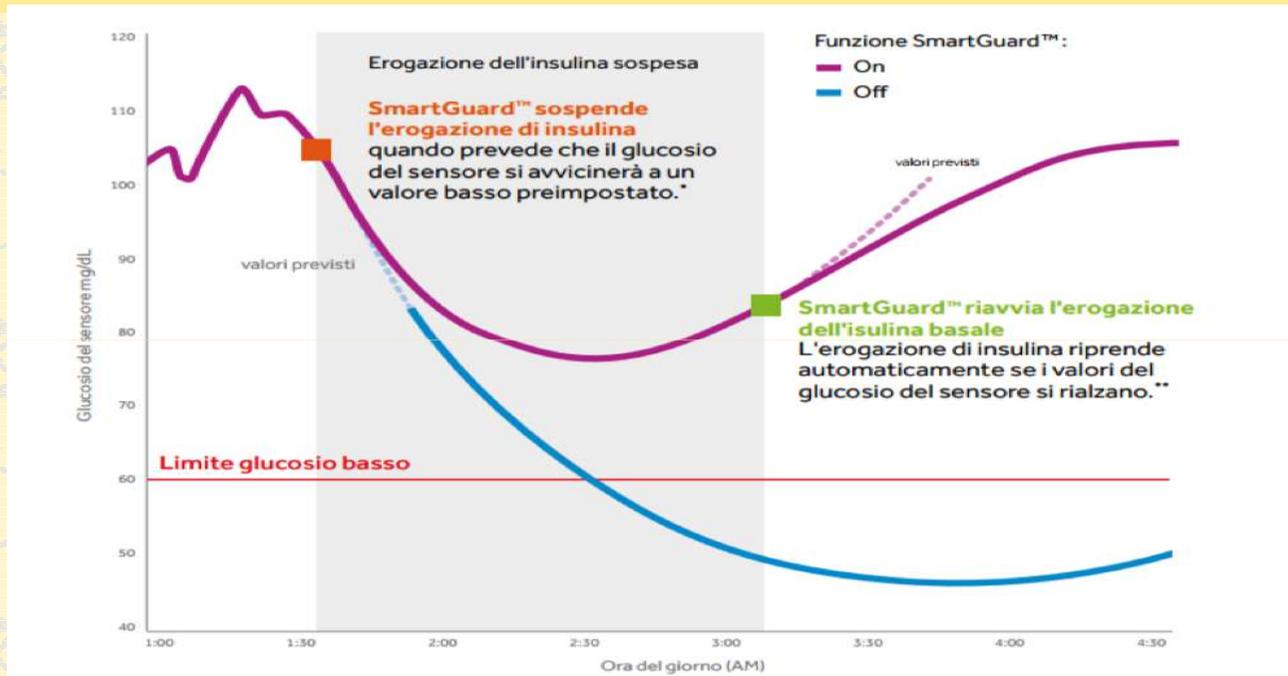
Vantaggi del microinfusore vs terapia multiinieettiva



**Possibilità di eseguire boli di insulina rispondenti alle necessità nutrizionali: bolo rapido – bolo onda quadra
bolo onda doppia**

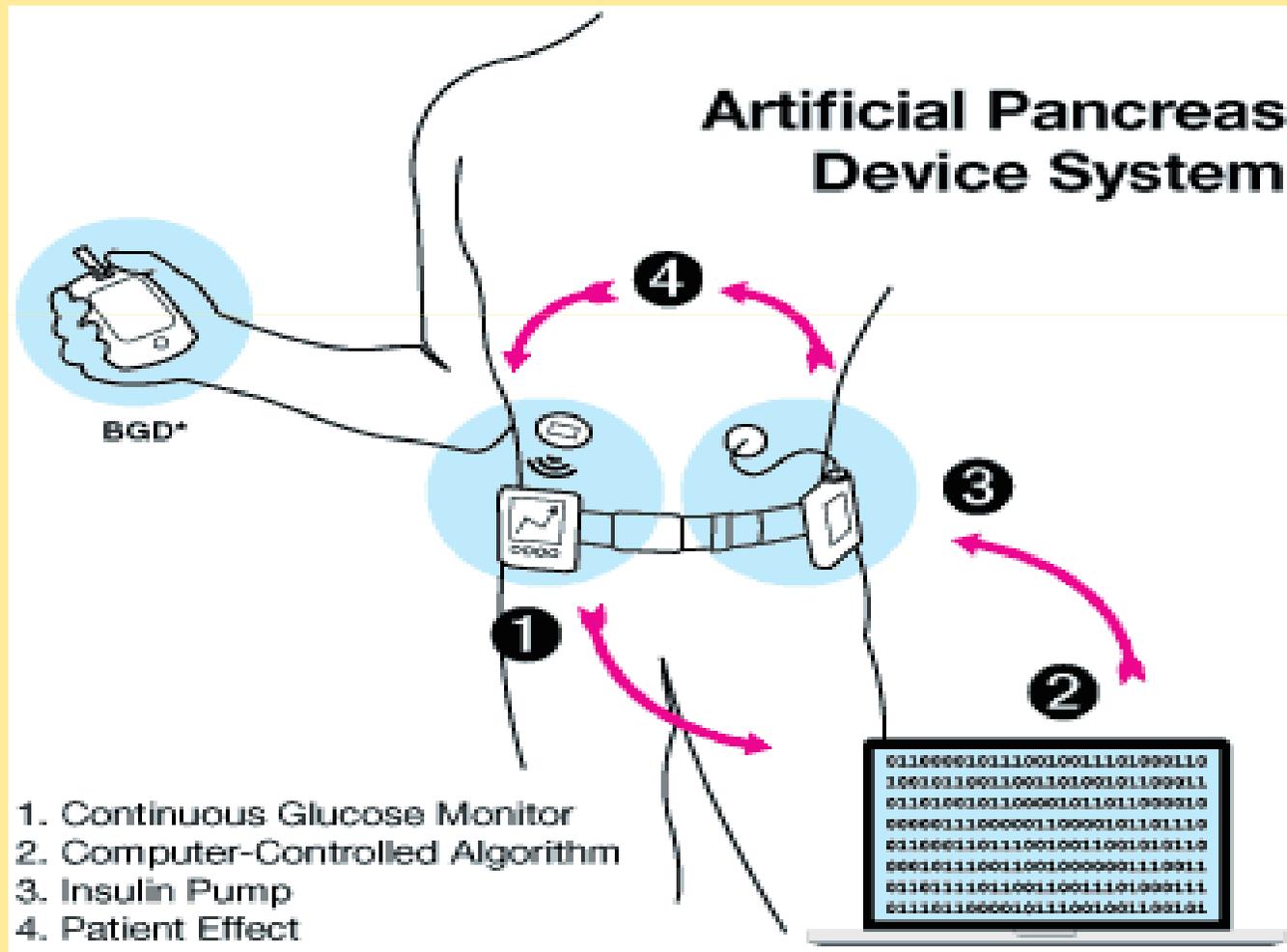


Vantaggi del microinfusore vs terapia multiiniettiva



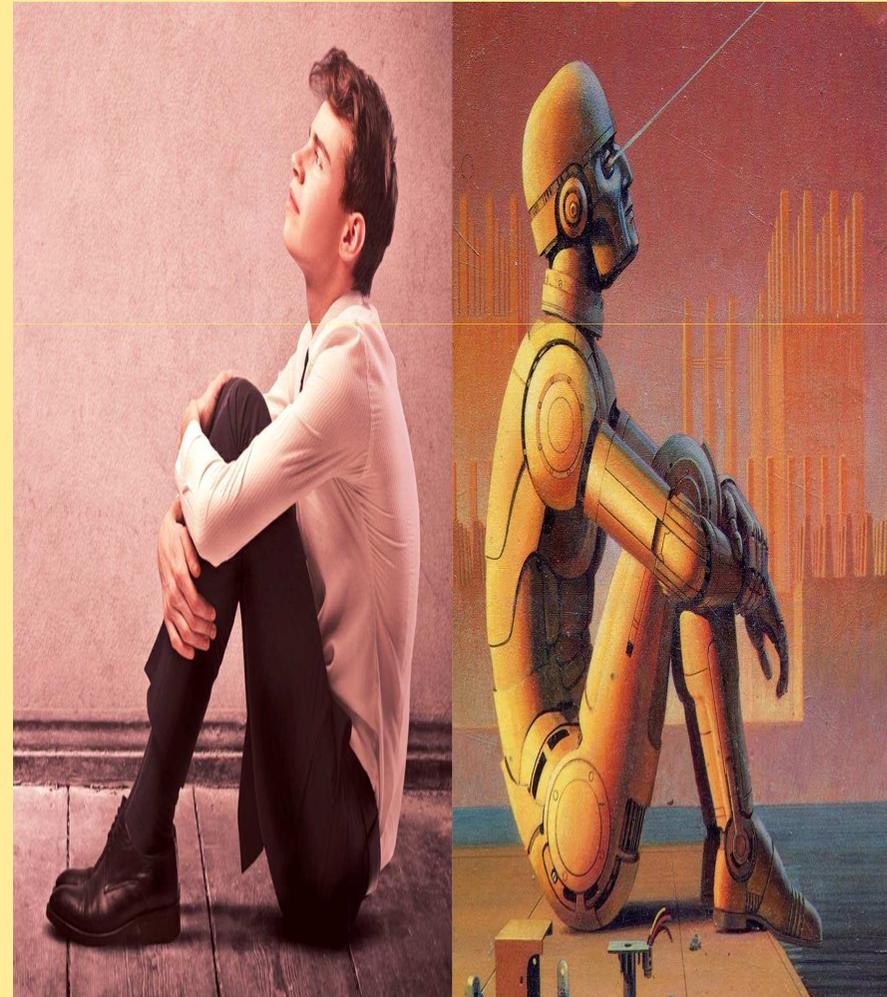
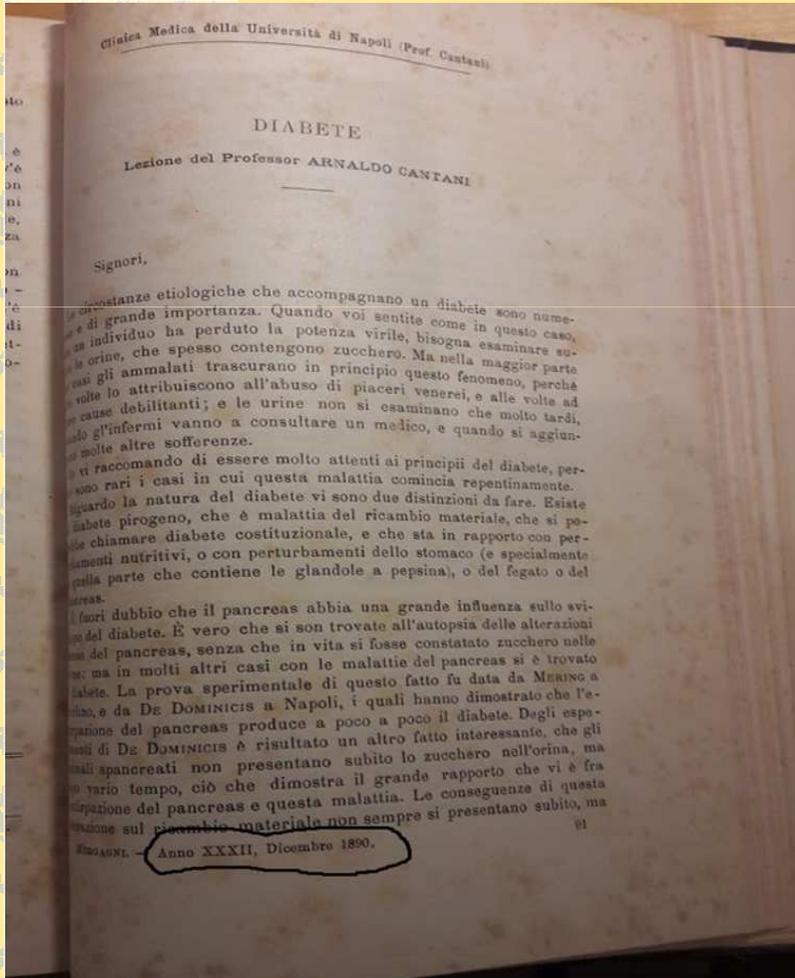
Possibilità di controllo glicemico 24 hr con sensore CGM che permette di inviare allarmi al paziente e comunicare con il microinfusore per sospensione automatica in caso di ipoglicemia (funzione smart-guard)

Il Futuro: Il Pancreas Artificiale





Quale futuro per i malati di diabete?





La realtà è talmente varia, vasta, imprevedibile, inusitata e complessa da non essere totalmente, definitivamente ed ottimisticamente inquadrabile, determinabile e oggettivabile e che il metodo o i metodi di conoscenza si rapportano unicamente a modelli interpretativi, ipotetici e, magari, statisticamente probabili e comunque incessantemente ed inevitabilmente soggetti alla “falsificabilità” (K. Popper)



Grazie per l'attenzione