



# Analoghi dell'insulina concentrata e loro ruolo nel trattamento del diabete

Gaetano Leto<sup>1</sup>, Raffaella Buzzetti<sup>1</sup>, Dorica Cataldo<sup>2</sup>,  
Marco Orsini Federici<sup>3</sup>, Antonella Corcos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma; <sup>2</sup>U.O.C. Diabetologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena; <sup>3</sup>Eli Lilly Italia S.p.A; Diabetes Business Unit

## INTRODUZIONE

Per molti anni, la concentrazione standard di insulina utilizzata nella maggior parte dei pazienti con diabete mellito è stata di 100 U/ml (1-2). Di recente, però, sono state sviluppate numerose nuove formulazioni concentrate di analoghi dell'insulina, con dosi unitarie di 200 oppure 300 U/ml (3-5) che sono disponibili in numerosi paesi. L'insulina lispro 200 U/ml è il primo analogo concentrato ad azione rapida ad arrivare sul mercato in Italia.

È importante che i medici siano consapevoli delle differenze tra le varie insuline concentrate e di come meglio utilizzarle nella pratica clinica. A questo scopo, questa review esamina il contesto storico delle insuline concentrate e perché vi sia stata una spinta a favore dello sviluppo di nuove insuline concentrate; fornisce una panoramica delle differenze tra tre nuove insuline concentrate attualmente disponibili e riassume i dati recentemente pubblicati per la più nuova di queste, l'insulina lispro 200 U/ml; discute, inoltre, il probabile ruolo delle insuline concentrate nella pratica clinica in Italia e prende in considerazione i futuri sviluppi nel campo delle insuline concentrate.

## METODI

Una ricerca sui database di PubMed, Google Scholar e ProQuest fino al 5 settembre 2016 ha portato alla identifi-

cazione di 104 articoli peer-reviewed potenzialmente importanti sulle insuline concentrate per questa review non sistematica. I termini della ricerca comprendevano "insulina concentrata", "degludec 200", "glargine 300", "lispro 200", e "Humalog 200" (oppure "humalog kwikpen"). Dopo la rimozione degli articoli in duplicato e la verifica dei contenuti, 13 articoli sono stati ritenuti importanti per questa review. Ulteriori articoli sono stati poi identificati nelle bibliografie delle pubblicazioni individuate con questa ricerca.

### FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID ([www.fad.siditalia.it](http://www.fad.siditalia.it)).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

**Per ulteriori informazioni: [www.fad.siditalia.it](http://www.fad.siditalia.it)**

## CONTESTO STORICO

Dall'avvento della terapia insulinica sono stati fatti numerosi progressi, come i miglioramenti nei metodi utilizzati per preparare l'insulina, lo sviluppo di analoghi dell'insulina, nuovi modi di somministrare la terapia insulinica e modifiche delle concentrazioni di insulina (6-7). In origine, l'insulina era disponibile soprattutto alla concentrazione di 40 U/ml (e in alcuni paesi anche di 80 U/ml) (8). In seguito è stata introdotta la concentrazione unitaria da 100 U/ml e nel tempo questa è diventata la concentrazione standard di insulina nella maggior parte dei paesi (9-11).

La standardizzazione a 100 U/ml era dovuta a numerosi motivi. In particolare, la disponibilità di differenti concentrazioni di insulina aumentava il rischio di errori nel dosaggio (11). Prima dell'avvento delle penne per insulina, il problema era accentuato dalla necessità di utilizzare siringhe segnate con graduazioni specifiche per la concentrazione di insulina da somministrarsi (12) ma più facilmente confondibili tra loro; in effetti, si sono verificati meno errori nel dosaggio con l'insulina da 100 U/ml rispetto alle altre concentrazioni (12). Altri motivi comprendevano l'aspettativa di volumi di iniezione inferiori, lo sviluppo di siringhe che potevano rilasciare piccoli volumi in modo accurato, e il fatto che molte penne per insulina erano state progettate per l'insulina da 100 U/ml (11-12). Il passaggio da 40 e 80 U/ml a 100 U/ml è stato completato con successo, essendo stato coadiuvato da importanti programmi formativi per il medico e per il paziente (9, 12-14).

Di recente, si è assistito ad una evoluzione verso lo sviluppo di formulazioni di analoghi dell'insulina a concentrazioni superiori a 100 U/ml. I motivi principali sono la necessità di ridurre il volume di insulina somministrata in ciascuna iniezione e, potenzialmente, il numero di iniezioni giornaliere (1). I fabbisogni di insulina nei pazienti con diabete mellito sono aumentati negli ultimi anni a causa dell'aumentata prevalenza di sovrappeso ed obesità e del conseguente aumento della resistenza all'insulina (15-16). Più di un terzo dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 necessita di una dose media di insulina basale pari a 60 o più unità (17), e la dose media di insulina ai pasti in Europa, negli USA e nel sud-est asiatico è più di 30 unità/die (18-22).

Per ottenere le dosi giornaliere di insulina sopraccitate, i pazienti devono iniettarsi grossi volumi di insulina 100 U/ml e possono necessitare un numero maggiore di iniezioni al giorno (23-24). Se una dose richiesta supera la capacità massima del dispositivo, sarà infatti necessaria più di una iniezione effettuata nello stesso momento per raggiungere la dose desiderata (23). Inoltre, gli operatori sanitari talvolta raccomandano che i pazienti suddividano una dose di insulina in due iniezioni quando la dose supera uno specifico volume/dose come 0.4 ml (40 unità) (25) oppure 0.5 ml (50 unità) (26-27). I benefici potenziali del suddividere un grosso volume di insulina comprendono un assorbimento più rapido, un minore dolore al sito dell'iniezione e una perdita inferiore di insulina dalla sede dell'iniezione (27).

I pazienti possono ritenere la somministrazione di grossi volumi o la pratica di iniezioni aggiuntive poco comodi e/o non convenienti e ciò può ridurre l'aderenza al trattamento (24, 28). Uno studio in Italia ha rilevato che, nei pazienti che utilizzano solo l'insulina basale, una delle principali barriere all'intensificazione del trattamento (mediante l'aggiunta di insulina in bolo o l'uso di insulina premiscelata) era la preoccupazione dell'aumentato numero di iniezioni e del dolore associato alle iniezioni (29).

Sebbene l'insulina umana regolare ad alta concentrazione (500 U/ml) sia disponibile sin dagli anni Cinquanta, essa è appropriata solo nei pazienti con grave resistenza insulinica che necessitano di più di 200 unità al giorno (30); pertanto potrebbero essere di interesse clinico ulteriori formulazioni concentrate. Sono attualmente disponibili nuovi prodotti di analoghi dell'insulina concentrata che possono fornire la stessa dose dell'insulina 100 U/ml in un minore volume di iniezione, limitando così il volume di ciascuna iniezione. Questo significa pure che le penne di dimensioni analoghe a quelle usate per le 100 U/ml possono contenere un numero maggiore di unità di insulina (1). Ciò ridurrà la frequenza dei passaggi tra le penne in uso e quelle nuove e potrà contribuire a ridurre lo spreco di insulina quando un quantitativo insufficiente di insulina rimane in una penna per la somministrazione di una dose piena (31).

## BIOEQUIVALENZA

Nel prendere in esame il ruolo delle nuove formulazioni di insulina e come queste possono essere integrate in modo

sicuro nella pratica clinica, è importante chiarire il concetto di bioequivalenza.

In base ai principi del “Committee for Medicinal Products for Human Use” (CHMP), farmaci contenenti lo stesso principio attivo sono considerati bioequivalenti se sono “farmaceuticamente equivalenti oppure se sono farmaceuticamente alternativi e le loro biodisponibilità dopo la somministrazione alla stessa dose molare oscillano all’interno di accettabili limiti predefiniti” (32). Per un nuovo prodotto a base di insulina che consiste in una riformulazione di una insulina già disponibile ed autorizzata, contenente lo stesso principio attivo preparato mediante lo stesso processo, l’approvazione si basa principalmente sulla dimostrazione di una equivalenza di biodisponibilità tra la nuova formulazione e quella originaria (32-33). Pertanto, per una nuova insulina concentrata che è stata concepita per essere interscambiabile con la rispettiva versione da 100 U/ml e fabbricata dallo stesso produttore, la bioequivalenza con la formulazione a più bassa concentrazione è dimostrata mediante studi comparativi di biodisponibilità per confermare che, con ogni probabilità, presenti un analogo profilo di efficacia e sicurezza (32-33).

In aggiunta ai dati di farmacocinetica, in certi casi, come quello dell’insulina, possono essere presentati anche dati di confronto di farmacodinamica (32).

### NUOVE INSULINE CONCENTRATE

Nuovi prodotti a base di insulina concentrata sono già disponibili in alcuni paesi e possono essere raggruppati nel modo seguente.

**Insuline concentrate non bioequivalenti.** Il nuovo analogo dell’insulina basale glargine 300 U/ml ne è un esempio (4, 34). L’insulina glargine 300 U/ml non è bioequivalente all’insulina glargine 100 U/ml, così come l’insulina regolare umana da 500 U/ml non è bioequivalente all’insulina regolare da 100 U/ml (30). Le formulazioni a più alta concentrazione di questi prodotti insulinici hanno una durata d’azione prolungata in confronto con le formulazioni da 100 U/ml e sono pertanto utilizzate in modo differente (1).

**Insuline concentrate bioequivalenti.** Esempi comprendono l’analogo dell’insulina basale degludec 200 U/ml (3, 35) e l’analogo dell’insulina prandiale lispro 200 U/ml (5).

**Tabella 1** ♦ Proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dell’insulina glargina 300 U/mL in confronto con l’insulina glargina 100 U/mL allo stadio stazionario (34)

	PARAMETRI FARMACOCINETICI				PARAMETRI FARMACODINAMICI		
	$C_{max}$ ( $\mu$ U/mL)	$AUC_{0-36}$ ( $\mu$ U·h/mL)	$T_{50\%}AUC_{0-36}$ (h) <sup>a</sup>	Swing <sup>a, b</sup>	$R_{max}$ (mg·kg/min) <sup>a</sup>	R- $AUC_{0-36}$ (mg/kg)	$T_{50\%}R-AUC_{0-36}$ (h) <sup>a</sup>
Insulina glargina 100 U/mL	23.4±8.4	438±167	10.9 (10-12)	1.8 (1.3-2.3)	3.2 (2.6-3.8)	2614±1182	11.0 (9-12)
Insulina glargina 300 U/mL	18.1±6.5	418±186	14.0 (12-15)	0.8 (0.6-1.0)	2.5 (1.8-3.4)	2432±1379	14.4 (11-16)
Rapporto tra trattamenti (IC al 90%)	0.78 (0.68-0.91)	0.93 (0.77-1.12)	2.05 (1.35-3.03) <sup>c</sup>	-	0.81 (0.68-0.97)	0.85 (0.70-1.03)	2.49 (1.05-4.77) <sup>c</sup>

I dati sono espressi come medie ± deviazione standard, se non diversamente indicato

a Mediana (range interquartile)

b  $(C_{max} - C_{24})/C_{24}$

c Mediana della differenza tra trattamenti (IC al 90% CI)

$AUC_{0-36}$  = area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo zero a 36 ore;  $C_{max}$  = massima concentrazione del farmaco; IC = intervallo di confidenza; R- $AUC_{0-36}$  = area sotto la curva della velocità di infusione del glucosio-tempo dal tempo zero a 36 ore;  $R_{max}$  = velocità massima di infusione del glucosio;  $T_{50\%}$  = tempo al 50%

I profili di farmacocinetica e farmacodinamica di queste formulazioni a concentrazione più elevata sono analoghi a quelli delle rispettive formulazioni da 100 U/ml e possono essere dunque utilizzate nello stesso modo nella pratica clinica (3, 5). Queste formulazioni sono state sviluppate per ridurre il volume di insulina che i pazienti hanno bisogno di iniettarsi e ridurre il potenziale spreco di insulina, il numero di passaggi tra penne pre-riempite e il numero di iniezioni necessarie.

### Insulina glargine

L'insulina glargine 300 U/ml non è bioequivalente all'insulina glargine 100 U/ml. In confronto con l'insulina glargine 100 U/ml, l'insulina glargine 300 U/ml ha un profilo di rilascio più graduale e prolungato, che determina un profilo farmacodinamico più piatto e più lungo (come dimostrato in pazienti con diabete di tipo 1 (Tab. 1) e di tipo 2) e può quindi ridurre il rischio di episodi ipoglicemici notturni (4, 34). L'insulina glargine precipita dopo iniezione sottocutanea e quindi si ri-dissolve lentamente dal deposito sottocutaneo. Il volume e quindi la superficie del deposito influisce sulla velocità di re-dissoluzione e quindi sulla cinetica di assorbimento: l'iniezione di una soluzione più concentrata forma un deposito con una superficie inferiore e porta a un profilo di rilascio più graduale (34).

La penna SoloSTAR® è stata modificata per rilasciare il numero appropriato di unità di insulina glargine 300 U/ml

in un terzo del volume rispetto all'insulina glargine 100 U/ml (36).

### Insulina degludec

L'insulina degludec è un'insulina basale ad azione ultra-prolungata che ha l'obiettivo di fornire un controllo stabile della glicemia con un rischio ridotto di ipoglicemia notturna (37). L'insulina degludec ha un alto peso molecolare (6104 g/mol) e si differenzia dall'insulina umana per il fatto che una catena laterale formata da un acido grasso di 16 atomi di carbonio ed un acido glutammico come spaziatore, ha sostituito la treonina nella posizione B30 (38-40). La lunga durata d'azione dell'insulina degludec è dovuta principalmente ad un ritardato assorbimento dal tessuto sottocutaneo dove, in conseguenza della sua struttura chimica, è in grado di formare dopo la somministrazione grossi assemblaggi solubili di multiesameri (38-40).

L'insulina degludec è disponibile in due formulazioni, 100 U/ml e 200 U/ml, che sono state sviluppate contemporaneamente. Nella formulazione da 200 U/ml, gli eccipienti sono stati modificati in modo tale da ottenere le stesse proprietà farmacologiche della formulazione da 100 U/ml (37). In uno studio in pazienti con diabete di tipo 1, i due prodotti si sono dimostrati bioequivalenti, con analoghi profili di farmacocinetica e farmacodinamica nelle 24 ore allo stato stazionario (3). In base a un'analisi post-hoc, gli intervalli di confidenza IC al 90% del rapporto tra i valori per l'insulina degludec 200 U/ml in confronto con la formulazione 100 U/ml allo stadio stazionario sia per l'area

**Tabella 2** ♦ Proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'insulina degludec 200 U/mL in confronto con l'insulina degludec 100 U/mL allo stadio stazionario (3)

	PARAMETRI FARMACOCINETICI		PARAMETRI FARMACODINAMICI
	$C_{max}$ (pmol/L)	$AUC_t$ (pmol·h/L)	R- $AUC_t$ (mg/kg)
Insulina degludec 100 U/mL	6568 (26)	112,358 (27)	2255 (48)
Insulina degludec 200 U/mL	6065 (37)	110,805 (33)	2123 (48)
Rapporto tra le medie LS (IC al 90%)	0.93 (0.84-1.02)	0.99 (0.91-1.07)	0.94 (0.86-1.03) <sup>a</sup>

I dati sono espressi come medie geometriche (% del coefficient di variazione), se non diversamente indicato a IC al 95%

$AUC_t$  = area sotto la curva concentrazione-tempo durante l'intervallo tra le dosi (0-24 ore);  $C_{max}$  = massima concentrazione del farmaco durante l'intervallo tra le dosi (0-24 ore); IC = intervallo di confidenza; LS = minimi quadrati; R- $AUC_t$  = area sotto la curva della velocità di infusione del glucosio-tempo durante l'intervallo tra le dosi (0-24 ore)

sotto la curva (AUC) concentrazione-tempo che per la concentrazione massima ( $C_{max}$ ) media nell'intervallo di dosi testate erano compresi nell'intervallo di bioequivalenza predefinito di 0.80-1.25 (Tab. 2).

Anche l'effetto sulla riduzione della glicemia è stato analogo per entrambe le formulazioni, con un rapporto per l'area sotto il profilo della velocità di infusione del glucosio tra le due formulazioni pari a 0.94 (IC al 90%, 0.86-1.03) nell'intervallo di dosi testate.

Pertanto, le due formulazioni di insulina degludec possono essere utilizzate allo stesso modo nella pratica clinica (3). Tuttavia, la formulazione da 200 U/ml permette la somministrazione fino a 160 unità con una sola iniezione (rispetto a 80 unità con la formulazione da 100 U/ml), ciò che contribuisce a ridurre i volumi di iniezione per i pazienti che assumono elevati dosaggi di insulina (3,37). Sono disponibili penne pre-riempite separate (FlexTouch®) per ciascuna delle due formulazioni; le penne sono predisposte per i differenti dosaggi e la finestra contadosi mostra il numero di unità di insulina per ciascuna iniezione indipendentemente dalla concentrazione (28).

### Insulina lispro

L'insulina lispro è un analogo dell'insulina ad azione rapida che si differenzia dall'insulina umana per il fatto che la prolina e la lisina nelle posizioni B28 e B29 sono invertite. Questo modifica il legame della parte C-terminale della catena B, riducendo la capacità di auto-combinazione nel formare dimeri e esameri (41). L'insulina lispro 200 U/ml è una formulazione maggiormente concentrata sviluppata come alternativa all'insulina lispro 100 U/ml per quei pazienti che assumono complessivamente più di 20 unità/die di insulina ai pasti (5). Oltre all'aumento della dose unitaria, l'insulina lispro 200 U/ml ha una concentrazione di zinco più elevata e un differente agente tampone rispetto all'insulina lispro 100 U/ml (5). Gli ioni zinco promuovono la formazione di esameri dell'insulina e quindi l'aumentato rapporto zinco/insulina migliora la stabilità e la velocità di degradazione della formulazione. Il nuovo tampone trometamina riduce il rischio di precipitazione del fosfato di zinco, che può verificarsi a causa dell'elevata concentrazione di zinco (5).

Nonostante queste differenze nella formulazione, l'insulina lispro 200 U/ml è bioequivalente all'insulina lispro 100 U/ml. Questo è stato dimostrato in uno studio di clamp euglicemico in volontari sani, in accordo alle

normative vigenti in Europa per l'esecuzione degli studi di bioequivalenza (32). Secondo queste direttive, infatti, lo studio è stato eseguito con una metodica cross-over per escludere la variabilità inter-individuale (esposizione ad entrambe le molecole), su individui sani per ridurre la variabilità non legata alle differenze reali tra prodotti ma alle condizioni proprie della malattia (confounders). La curva di concentrazione plasmatica delle molecole in esame è stato il mezzo utilizzato per valutare tasso ed entità dell'assorbimento con parametri farmacocinetici pre-selezionati e limiti predefiniti di accettabilità delle differenze tra le due molecole. In questo studio gli IC al 90% del rapporto dei valori di AUC tra  $T_0$  (momento in cui viene iniettata l'insulina) e  $T_{last}$  (ultimo momento in cui è dosabile l'insulina plasmatica) e di  $C_{max}$  dell'insulina e la velocità massima di infusione del glucosio per l'insulina lispro 200 U/ml in confronto con 100 U/ml erano compresi nell'intervallo di bioequivalenza predefinito di 0.80-1.25 (Tab. 3) (5). Anche i profili medi della concentrazione sierica di insulina nel tempo e i profili medi della velocità di infusione del glucosio sono risultati analoghi per le due formulazioni nelle 8 ore dopo la somministrazione. Lo studio ha utilizzato volontari sani per ridurre la variabilità non correlata a potenziali differenze tra i prodotti in studio. Nel complesso, questo studio ha dimostrato che sia le proprietà farmacocinetiche (ad es.  $C_{max}$ , AUC e tempo alla  $C_{max}$ ) sia le proprietà farmacodinamiche (ad es. il glucosio totale infuso nel clamp e la velocità massima di infusione del glucosio) dell'insulina lispro 200 U/ml sono analoghe a quelle dell'insulina lispro 100 U/ml (Tab. 3) (5). L'insulina lispro 200 U/ml è particolarmente indicata per i pazienti che assumono dosi di insulina ai pasti superiori a 20 unità complessive, poiché il volume di iniezione è inferiore rispetto a quello della formulazione da 100 U/ml e i pazienti possono non avere la necessità di cambiare le penne pre-riempite con la stessa frequenza (5).

Una nuova versione della penna pre-riempita KwikPen® usata per l'insulina lispro 100 U/ml è stata specificamente sviluppata per la formulazione da 200 U/ml. L'insulina lispro 200 U/ml dovrebbe essere somministrata solo con questa penna pre-riempita KwikPen® da 200 U/ml e con nessun altro dispositivo. La nuova penna ha le stesse dimensioni della penna da 100 U/ml ma contiene un numero doppio di unità di insulina (600 unità rispetto a 300 unità). I pazienti selezionano il numero di unità da somministrare allo stesso modo che farebbero per la penna da 100 U/ml (5);

**Tabella 3** ♦ Proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'insulina lispro 200 U/ml in confronto con l'insulina lispro 100 U/ml (5)

	PARAMETRI FARMACOCINETICI				PARAMETRI FARMACODINAMICI	
	C <sub>max</sub> (pmol/l)	AUC <sub>0-tlast</sub> (pmol-h/l)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>½</sub> (h) <sup>c</sup>	G <sub>tot</sub> (g)	R <sub>max</sub> (mg/min)
Insulina lispro 100 U/ml	887 (34)	1940 (20)	0.75 (0.50-3.00) <sup>a</sup>	0.92 (0.25)	123 (30)	539 (27)
Insulina lispro 200 U/ml	819 (32)	1920 (20)	1.00 (0.50-3.00) <sup>a</sup>	0.83 (0.30)	125 (25)	544 (23)
Rapporto delle medie LS (IC al 90%)	0.933 (0.897-0.972)	0.990 (0.948-1.034)	0.250 (0.0000-0.250) <sup>b</sup>	-	1.1014 (0.961-1.070)	1.005 (0.958-1.054)

I dati sono espressi come medie geometriche (% del coefficiente di variazione), se non diversamente indicato

a Mediana (range)

b Differenza tra le medie LS (IC al 90%)

c Media aritmetica (deviazione standard)

AUC<sub>0-tlast</sub> = area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo zero all'ultima concentrazione misurabile; IC = intervallo di confidenza; C<sub>max</sub> = massima concentrazione del farmaco; G<sub>tot</sub> = glucosio totale infuso durante i test del clamp; LS = minimi quadrati; R<sub>max</sub> = velocità massima di infusione del glucosio; t<sub>max</sub> = tempo alla massima concentrazione del farmaco; t<sub>½</sub> = emivita di eliminazione

nessuna conversione di dosaggio infatti è necessaria tra le due formulazioni. Ad esempio, se il paziente normalmente assume 10 unità di lispro 100 U/ml, passando alla lispro 200 U/ml dovrà selezionare sempre 10 unità in quanto quello che cambia non è il numero delle unità da erogare (le due formulazioni sono bioequivalenti) ma la quantità di volume in cui le medesime unità sono erogate (con lispro 200 U/ml le stesse unità vengono erogate in metà volume di liquido rispetto a lispro 100 U/ml). Questa ridotta quantità di volume potrebbe essere associata a vantaggi meccanici nella pratica dell'iniezione e gestionali per la maggiore quantità di unità di insulina contenute a parità di volume nella penna. A questo proposito, occorre considerare che la riduzione del volume determina importanti vantaggi in termini di forza di scorrimento (Glide Force, ossia la misura dello sforzo richiesto per premere lo stantuffo della penna quando si eroga una dose di insulina). Uno studio ha infatti confermato che la penna preriempita con lispro 200 U/ml è associata ad una forza di scorrimento inferiore rispetto a quella da 100 U/ml (42). È stato dimostrato che la forza di scorrimento media, la forza di scorrimento massima e la variabilità della forza di scorrimento sono significativamente più basse con la penna da 200 U/ml rispetto a quella da 100 U/ml usando varie combinazioni di dose, di velocità dell'iniezione e di lume degli aghi. Per esempio,

per una iniezione di 30 unità con una velocità di iniezione di 9 unità al secondo, la forza di scorrimento massima è stata ridotta del 53% con la penna da 200 U/ml utilizzando un ago a parete sottile (BD Ultra-Fine 31G/5 mm) e del 30% utilizzando un ago a parete ultra-sottile (BD 31G parete ultra-sottile/5 mm) (42).

La riduzione della forza di scorrimento osservata con la penna da 200 U/ml può essere di aiuto per i soggetti con varie alterazioni della funzionalità delle mani e anche per i pazienti che praticano più iniezioni giornaliere di insulina con dosaggi elevati. Questo è stato confermato da uno studio che ha rilevato che i pazienti (o i loro assistenti) che necessitavano di più di 20 unità al giorno di insulina prandiale preferivano la penna da 200 U/ml rispetto a quella da 100 U/ml (43). I partecipanti (106 pazienti con diabete tipo 1 e 2 già in terapia insulinica) eseguivano iniezioni simulate con i due tipi di penna a due differenti dosi e dovevano poi compilare un questionario di gradimento. Tra i 90 pazienti che avevano espresso una preferenza chiara, 80 hanno preferito la penna da 200 U/ml e 10 quella da 100 U/ml (p<0.0001). Le caratteristiche principali che hanno contribuito alla preferenza per la penna da 200 U/ml erano il quantitativo totale di insulina nella penna, la facilità di pressione del tasto di iniezione, la quantità di liquido iniettato e la facilità globale di utilizzo della penna (43).

## LA TERAPIA INSULINICA IN ITALIA

Attualmente, circa 3,5 milioni di adulti in Italia soffrono di diabete mellito (44). Ci si aspetta che la prevalenza del diabete in Europa aumenterà dal 9.1% nel 2015 al 10.7% a partire dal 2040 (44). Il diabete mellito di tipo 2 è associato con l'obesità e più del 10% degli uomini italiani e più del 9% delle donne italiane erano risultati obesi in un'indagine del 2005 (45). In considerazione del trend a livello globale, la prevalenza dell'obesità è, da allora, molto probabilmente aumentata e continuerà ad aumentare.

Nonostante la disponibilità di linee guida nazionali sul trattamento del diabete (Associazione Medici Diabetologi/Società Italiana di Diabetologia - Standard Italiani per la cura del diabete (46)), in Italia un buon controllo glicemico viene raggiunto solo in un terzo dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (47).

Il diabete comporta un sostanziale aggravio economico. È stato stimato che per il Sistema Sanitario Nazionale Italiano il costo totale diretto del diabete nel 2012 ammontava a più di 9 milioni di Euro e rappresentava quasi il 10% del totale del costo del servizio sanitario. I farmaci contribuivano al 30% dei costi associati al diabete (48).

La prevalenza della prescrizione di insulina nei bambini e negli adolescenti con diabete mellito di tipo 1 in Italia è pari a 1.1 per 1000 soggetti; gli analoghi dell'insulina sono il tipo di insulina più comunemente prescritto (49). Circa il 96% di questi giovani pazienti riceve l'insulina ai pasti e più del 65% insulina basale a lunga durata d'azione (49).

Il numero di pazienti in Italia a cui viene prescritta l'insulina è in aumento (50-51). Tra il 2005 e il 2011, la percentuale di pazienti in Italia nei quali la terapia insulinica è stata iniziata utilizzando l'insulina basale o ai pasti (con o senza farmaci antidiabetici orali concomitanti) è aumentata dal 6.1% al 21.1%, e la percentuale che utilizza la sola insulina rapida (con o senza farmaci antidiabetici orali concomitanti) è aumentata dal 18.1% al 23.9% (50). Uno studio su pazienti naive al trattamento ai quali sono stati prescritti farmaci antidiabetici nell'Italia meridionale ha rilevato che le prescrizioni di insulina in monoterapia sono aumentate dall'11% nel 2010 al 15% nel 2012 (51). Nel 2011, l'analogo dell'insulina basale più comunemente prescritto è stato l'insulina glargine (80.7%) e gli analoghi dell'insulina ad azione rapida più comunemente prescritti sono stati l'insulina aspart (45.7%) e l'insulina lispro (33.6%) (50).

In totale, circa il 39% dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 in Italia è trattato con insulina (47), più comunemente con l'insulina basale o ai pasti (48%) (52). In una recente indagine su pazienti italiani con diabete di tipo 2 trattati con la sola insulina basale, il 70% non faceva iniezioni più di una volta al giorno e il 30% faceva iniezioni due o più volte al giorno (29). Più della metà di questi pazienti (58%) ha espresso esitazioni sull'intensificazione del trattamento, soprattutto a causa dell'aumentato numero di iniezioni giornaliere (44%) e del dolore/disagio associato con le iniezioni (23%) (29). Questo suggerisce che metodi per ridurre la frequenza o il volume delle iniezioni di insulina sarebbero apprezzati dai pazienti.

### Analoghi dell'insulina concentrata in Italia

L'insulina lispro 200 U/ml è il primo dei nuovi analoghi dell'insulina concentrata ad azione rapida ad essere stato lanciato in regime di rimborsabilità sul mercato in Italia, seguito dall'analogo ad azione basale glargine 300 U/ml, da poco anch'esso disponibile in regime di rimborsabilità sul mercato italiano. Ci attendiamo che, in seguito, anche altre preparazioni concentrate si renderanno disponibili, come degludeg 200 U/ml.

In Europa, l'insulina glargine 300 U/ml è autorizzata per il trattamento del diabete mellito solo negli adulti (53), mentre l'insulina degludec 200 U/ml è approvata per l'utilizzo sia nei bambini sia negli adulti (38). Entrambe sono somministrate una volta al giorno e possono essere combinate con l'insulina rapida ai pasti. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, queste insuline basali possono essere combinate anche con i farmaci antidiabetici orali. L'insulina glargine 300 U/ml non è interscambiabile con l'insulina glargine 100 U/ml e il passaggio dall'una all'altra formulazione può richiedere una modifica della dose (53). L'insulina degludec 200 U/ml può essere scambiata con l'insulina degludec 100 U/ml senza modificare la dose; tuttavia, le penne per le due formulazioni utilizzano incrementi della dose differenti (incrementi rispettivamente di 2 e 1 unità) (38). Le indicazioni in Europa per questi due prodotti insulinici sono analoghe a quelle negli USA, ma negli USA l'insulina degludec è approvata solo per uso negli adulti (39, 54).

In Europa, l'insulina lispro 200 U/ml è approvata per l'utilizzo negli adulti con diabete che necessitano dell'insulina prandiale per il mantenimento della normale omeostasi del glucosio e per l'iniziale stabilizzazione del

diabete (55). La preparazione da 200 U/ml è bioequivalente all'insulina lispro 100 U/ml e le due formulazioni possono essere utilizzate in maniera analoga nell'ambito clinico; i pazienti possono essere passati dall'una all'altra formulazione senza necessità di aggiustare la dose. Sia le penne da 100 U/ml che quelle da 200 U/ml rilasciano l'insulina in incrementi di 1 unità e i pazienti selezionano il numero di unità necessarie in maniera analoga con entrambe le penne. L'insulina lispro 200 U/ml dovrebbe essere somministrata solo con questa penna pre-riempita KwikPen® da 200 U/ml e con nessun altro dispositivo. Il riassunto europeo delle caratteristiche del prodotto raccomanda che l'insulina lispro 200 U/ml sia riservata per il trattamento dei pazienti che necessitano di dosi giornalieri di insulina ad azione rapida (ai pasti) superiori a 20 unità complessivamente (55). Questo limite è mirato ad evitare sprechi di insulina; infatti, il periodo di validità della penna una volta aperta è di 28 giorni, per cui, per evitare di dover buttare insulina dopo questo periodo, il paziente deve consumare almeno 2 unità di insulina al giorno per consumare tutta l'insulina nel periodo di validità della penna. Questo suggerimento non è presente nelle informazioni per i prescrittori negli USA (56). Inoltre, sempre in relazione al consumo medio giornaliero di insulina, a differenza dell'autorizzazione in Europa, l'autorizzazione negli USA permette l'utilizzo dell'insulina lispro sia nei bambini sia negli adulti (56).

In Italia, preparazioni di insulina concentrata saranno utilizzate in conformità con le autorizzazioni europee. Nel complesso, ci aspettiamo che siano molto utili nei pazienti con necessità elevata di insulina, poiché la penna contiene un numero maggiore di unità di insulina, che riduce le frequenti sostituzioni tra le penne, e il volume di ciascuna iniezione sarà inferiore a quello delle preparazioni di insulina da 100 U/ml.

## IL FUTURO DELLE INSULINE CONCENTRATE

Il numero di pazienti con diabete mellito di tipo 2 è in aumento a livello globale (44). I conseguenti costi sanitari sono anch'essi in aumento (57). Il controllo della glicemia spesso non viene ottenuto: una review sistematica ha fatto osservare che un livello di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) <7.0% (53 mmol/mol) era raggiunto solo nel 44.5% (range 19.2-70.5) dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (58). Pertanto, i pazienti possono avere la necessità di au-

mentare le dosi di insulina per raggiungere un controllo adeguato (17, 19, 59). È noto che la scarsa persistenza e compliance al trattamento antidiabetico sono associate ad esiti più sfavorevoli (60-62). Inoltre, molti pazienti sono preoccupati per l'iniezione di insulina, specie riguardo al dolore e alla frequenza delle iniezioni, e questo può compromettere l'aderenza al trattamento (29, 63-64). Le nuove insuline concentrate possono contribuire positivamente alla gestione del paziente. L'effetto di riduzione del volume di iniezione e della frequenza possono aiutare a migliorare la compliance e la persistenza alla terapia. Inoltre, le insuline concentrate possono favorire la riduzione degli sprechi di insulina connessi al passaggio tra penne/siringhe (31). Uno studio recente ha rilevato che, quando in una penna vi è un quantitativo insufficiente di insulina per completare la dose, i pazienti possono assumere uno dei tre seguenti atteggiamenti: a) non assumere la dose intera; b) somministrare due iniezioni separate; c) somministrare la dose intera con una nuova penna (non utilizzando, quindi, l'insulina rimasta nella vecchia penna) (31). Nello stesso studio è stato riportato che un terzo dei pazienti che assumeva più di 20 unità al giorno di insulina ai pasti, trovandosi di fronte ad una penna con un quantitativo insufficiente di insulina per completare la dose, somministrava la dose intera con una nuova penna, scartando dunque una penna contenente ancora insulina (31). Le penne che contengono insulina concentrata riducono la frequenza dei passaggi tra penne.

Le insuline rapide concentrate potranno svolgere un ruolo molto importante nello sviluppo delle tecnologie per la terapia insulinica; la miniaturizzazione dei microinfusori, come già avvenuto per le patch pump, è uno dei passi essenziali per una maggiore accettazione da parte dei pazienti di questi devices e per lo sviluppo di un pancreas artificiale realmente portabile. La miniaturizzazione passa anche attraverso la riduzione dei reservoir di insulina e quindi si associa alla necessità di eseguire con più frequenza la sostituzione o il riempimento dello stesso con potenziali aggravii in termini di gestione da parte del paziente o di costi. Le insuline concentrate garantendo le stesse unità di insulina in un volume di liquido ridotto potrebbero aiutare a risolvere o ridurre queste problematiche.

Guardando avanti, oltre alle insuline concentrate già disponibili, ve ne sono molte altre in sviluppo, compreso

un derivato dell'insulina lispro ad una concentrazione di 500 U/ml che ci si aspetta dimostri un potente effetto come bolo prandiale senza gli effetti basali osservati con l'insulina regolare da 500 U/ml (65); e un preparato di insulina aspart ad una concentrazione di 500 U/ml che è in fase precoce di sviluppo (1).

## CONCLUSIONI

Le nuove insuline concentrate forniscono ulteriori opzioni terapeutiche per i pazienti con diabete mellito. L'insulina glargine 300 U/ml ha una durata d'azione prolungata rispetto all'insulina glargine 100 U/ml. Poiché queste formulazioni di insulina glargine non sono bioequivalenti, non sono direttamente interscambiabili e possono essere necessari aggiustamenti della dose. Al contrario, l'insulina degludec 200 U/ml e l'insulina lispro 200 U/ml sono bioequivalenti alle rispettive formulazioni da 100 U/ml. La penna da 200 U/ml contiene un numero di unità di insulina doppio ed ha le stesse dimensioni delle formulazioni da 100 U/ml. Le penne per entrambe le concentrazioni mostrano le stesse unità di insulina a parità di dose in quanto quello che varia è il volume in cui l'insulina viene erogata, per cui non è necessario effettuare calcoli di conversione della dose quando si passa a una formulazione di insulina concentrata bioequivalente. Questi analoghi dell'insulina concentrata bioequivalenti sono particolarmente appropriati per i pazienti che possono trarre beneficio da volumi di iniezione ridotti, poiché la concentrazione più elevata comporta un volume di iniezione minore; per alcuni pazienti questo si traduce in un numero inferiore di iniezioni rispetto all'utilizzo di penne per l'insulina da 100 U/ml. Inoltre, la riduzione del volume si associa ad altri importanti vantaggi, quali una minore forza di scorrimento durante l'erogazione della dose e una riduzione degli sprechi di insulina che fanno seguito al passaggio tra penne/siringhe. Pertanto, gli analoghi dell'insulina concentrata possono essere d'aiuto nella gestione della terapia insulinica del paziente diabetico.

## RINGRAZIAMENTI

Gli Autori desiderano ringraziare Katherine Croom e Caroline Spencer (Rx Communications, Mold, Regno Uni-

to) per l'assistenza nella preparazione di questo articolo, sovvenzionata da Eli Lilly and Company.

## BIBLIOGRAFIA

1. Segal AR, El Sayed N. Are you ready for more insulin concentrations? *J Diabetes Sci Technol* 9: 331-338, 2015.
2. Lamos EM, Younk LM, Davis SN. Concentrated insulins: the new basal insulins. *Ther Clin Risk Manag* 12: 389-400, 2016.
3. Korsatko S, Deller S, Koehler G, et al. A comparison of the steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of 100 and 200 U/mL formulations of ultra-long-acting insulin degludec. *Clin Drug Investig* 33: 515-521, 2013.
4. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD; EDITION 1 Study Investigators. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and meal-time insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 37: 2755-2762, 2014.
5. de la Peña A, Seger M, Soon D, et al. Bioequivalence and comparative pharmacodynamics of insulin lispro 200 U/mL relative to insulin lispro (Humalog®) 100 U/mL. *Clin Pharmacol Drug Dev* 5: 69-75, 2016.
6. Tibaldi JM. Evolution of insulin development: focus on key parameters. *Adv Ther* 29: 590-619, 2012.
7. McCall AL, Farhy LS. Treating type 1 diabetes: from strategies for insulin delivery to dual hormonal control. *Minerva Endocrinol* 38: 145-163, 2013.
8. Sheldon J, Hill DM, Brearley BF, et al. Insulin: U40, U80, or U100. *Br Med J* 2:1319, 1976.
9. Cartwright BJ, Gerlis LS, Owens C, Baksi AK, Kassimi N. Will the change to U100 insulin affect diabetic control? *Lancet* 1: 828-829, 1983.
10. Hartman LJ. Changing to U100 insulins. *Aust Fam Physician* 9: 636-641, 1980b.
11. Bürgi U, Egger M, Teuscher A. [Switzerland changes from U-40 to U-100 insulin]. *Schweiz Med Wochenschr* 118: 1125-1129, 1988.
12. Hartman LJ. U100 insulin and the general practitioner. *Aust Fam Physician* 9: 464-468, 1980a.
13. Home PD, Tunbridge WM. The changeover to U100 insulin in the United Kingdom. *Neth J Med* 31: 191-199, 1987.
14. Costa B, Estopá A, Borrás J, Sabaté A, Páez F. [Drug consumption in diabetes mellitus (V)]. *Pharmacoeconomics*

- and the acceptance of the hospital changeover to insulin U100. Group for the Study of Diabetes in Tarragona]. *Med Clin (Barc)* 106: 481-485, 1996.
15. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 384: 766-781, 2014.
  16. Watson L, Wilson BP, Alsop J, Kumar S. Weight and glycaemic control in type 2 diabetes: what is the outcome of insulin initiation? *Diabetes Obes Metab* 13: 823-831, 2011.
  17. Rodbard HW, Gough S, Lane W, Korsholm L, Bretler DM, Handelsman Y. Reduced risk of hypoglycemia with insulin degludec versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes requiring high doses of basal insulin: a meta-analysis of 5 randomized begin trials. *Endocr Pract* 20: 285-292, 2014.
  18. Aagren M, Luo W, Moës E. Healthcare utilization changes in relation to treatment intensification with insulin aspart in patients with type 2 diabetes. Data from a large US managed-care organization. *J Med Econ* 13: 16-22, 2010.
  19. Holleman F, Schmitt H, Rottiers R, Rees A, Symanowski S, Anderson JH. Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. The Benelux-UK Insulin Lispro Study Group. *Diabetes Care* 20: 1827-1832, 1997.
  20. Bebakar WM, Lim-Abraham MA, Jain AB, Seah D, Soewondo P. Safety and effectiveness of insulin aspart in type 2 diabetic patients: results from the ASEAN cohort of the A1chieve study. *Diabetes Res Clin Pract* 100 Suppl(1): S17-23, 2013.
  21. Miao R, Wei W, Baser O, Xie L. Real world outcomes of adding rapid-acting insulin versus switching to analog premix insulin among US patients with type 2 diabetes treated with insulin glargine. *Patient Prefer Adherence* 7: 951-960, 2013.
  22. Reaney M, Cypriak K, Tentolouris N, Jecht M, Cleall S, Petzinger U, Koivisto V. Resource utilisation and clinical data before and after switching between short-acting human insulin and rapid-acting insulin analogues in patients with type 2 diabetes: the SWING study. *Diabetes Res Clin Pract* 97(2): 231-241, 2012.
  23. Lane WS, Cochran EK, Jackson JA, et al. High-dose insulin therapy: is it time for U-500 insulin? *Endocr Pract* 15: 71-79, 2009.
  24. Eby EL, Zagar AJ, Wang P, et al. Healthcare costs and adherence associated with human regular U-500 versus high-dose U-100 insulin in patients with diabetes. *Endocr Pract* 20: 663-670, 2014.
  25. Hansen B, Kirketerp G, Ehlers G, Nordentoft E, Hansen G. Evidence-based clinical guidelines for injection of insulin for adults with diabetes mellitus. 2nd edition. Danish Nurses Organization, 2007.
  26. Mayfield JA, White RD. Insulin therapy for type 2 diabetes: rescue, augmentation, and replacement of beta-cell function. *Am Fam Physician* 70(3): 489-500, 2004.
  27. La Croix NM, Hensbergen JF, Vos CJ, Steuten LM. The administration of insulin with the insulin pen. Eerste Associatie van Diabetes Verpleegkundigen (EADV), Utrecht, 2008.
  28. Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care* 36: 2536-2542, 2013.
  29. Bøgelund M, Vega-Hernandez G, Nicoziani P, Montagnoli R. Patient perspective on convenience and intensification of insulin treatment in type 2 diabetes in Italy. *Value Health* 18: A612-3, 2015.
  30. Reutrakul S, Wroblewski K, Brown RL. Clinical use of U-500 regular insulin: review and meta-analysis. *J Diabetes Sci Technol* 6: 412-420, 2012.
  31. van Brunt K, Corrigan SM, Pedersini R, Warga J. Cross-sectional survey study to understand behaviours, thoughts and perceptions of mealtime insulin usage in patients with type 1 and type 2 diabetes [poster PDB96]. ISPOR 18th Annual European Congress, 7-11 November 2015, Milan, Italy.
  32. CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the investigation of bioequivalence). European Medicines Agency, London, 2010. Available from: <http://www.ema.europa.eu> [Accessed 20 November 2015].
  33. CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on non-clinical and clinical development

- of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues). European Medicines Agency, London, 2015. Available from: <http://www.ema.europa.eu> [Accessed 28 February 2016].
34. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 Units mL<sup>-1</sup> provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL<sup>-1</sup>. *Diabetes Care* 38: 637-643, 2015.
  35. Bode BW, Chaykin LB, Sussman AM, et al. Efficacy and safety of insulin degludec 200 U/ml and insulin degludec 100 U/ml in patients with type 2 diabetes (Begin: Compare). *Endocr Pract* 20: 785-791, 2014.
  36. Klonoff D, Nayberg I, Thonius M, et al. Accuracy and injection force of the Gla-300 injection device compared with other commercialized disposable insulin pens. *J Diabetes Sci Technol* 10: 125-130, 2015.
  37. Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 53: 787-800, 2014.
  38. Novo Nordisk Ltd. Tresiba 200 units/mL pre-filled pen (FlexTouch): summary of product characteristics. Novo Nordisk, Gatwick, April 2015.
  39. Novo Nordisk Inc. Tresiba: insulin degludec injection. Prescribing information. Novo Nordisk, Plainsboro, September 2015.
  40. Nasrallah SN, Reynolds LR. Insulin degludec, the new generation basal insulin or just another basal insulin? *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 5: 31-37, 2012.
  41. Howey DC, Bowsler RR, Brunelle RL, Woodworth JR. [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes* 43: 396-402, 1994.
  42. Rees TM, Lennartz AH, Ignaut DA. A comparison of glide force characteristics between 2 prefilled insulin lispro pens. *J Diabetes Sci Technol* 9: 316-319, 2015.
  43. Wang T, Conrad KA, van Brunt K, Rees TM. Attributes influencing insulin pen preference among caregivers and patients with diabetes who require greater than 20 units of mealtime insulin. *J Diabetes Sci Technol* 10: 923-931, 2016.
  44. IDF (International Diabetes Federation). IDF Diabetes Atlas, 7th edition. Available from: <http://www.idf.org> [Accessed 10 December 2015].
  45. WOF (World Obesity Federation). Adult overweight and obesity in the European Union (EU28) based on measured height and weight. Available from: <http://www.worldobesity.org/resources/obesity-data-repository/resources/tables>. [Accessed 25 November 2015].
  46. AMD/SID (Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana di Diabetologia (SID) - Standard Italiani per la cura del diabete mellito) 2016. Available from: [http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida\\_e\\_raccomandazioni/](http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida_e_raccomandazioni/) [Accessed 12 August 2016].
  47. Stone MA, Charpentier G, Doggen K, et al.; GUIDANCE Study Group. Quality of care of people with type 2 diabetes in eight European countries: findings from the Guideline Adherence to Enhance Care (GUIDANCE) study. *Diabetes Care* 36: 2628-2638, 2013.
  48. Grimaccia F, Kanavos P. Cost, outcomes, treatment pathways and challenges for diabetes care in Italy. *Global Health* 10: 58, 2014.
  49. Neubert A, Hsia Y, de Jong-van den Berg LT, et al. Comparison of anti-diabetic drug prescribing in children and adolescents in seven European countries. *Br J Clin Pharmacol* 72: 969-977, 2011.
  50. Ceriello A, Baccetti F, Di Bartolo P, et al. Focus su: Avvio della terapia insulinica dal 2005 al 2011: approcci prescriptive e outcome dell'assistenza. *Le Monografie degli Annali, Associazione Medici Diabetologi, Rome*, 2014.
  51. Rafaniello C, Arcoraci V, Ferrajolo C, et al. Trends in the prescription of antidiabetic medications from 2009 to 2012 in a general practice of Southern Italy: a population-based study. *Diabetes Res Clin Pract* 108: 157-163, 2015.
  52. Phan T, Boutmy E, Coulombel N. A cross-sectional study on insulin treatments and glycemic control in type 2 diabetes in France, Italy, Germany, UK and Spain. *Value Health* 18: A599, 2015.
  53. Sanofi. Toujeo 300 units/ml solution for injection in a pre-filled pen: summary of product characteristics. Sanofi, Guildford, July 2015.
  54. Sanofi-Aventis. Toujeo (insulin glargine injection) U300: prescribing information. Sanofi-Aventis, Bridgewater, September 2015.
  55. Eli Lilly and Company Limited. Humalog 200 units/ml KwikPen, solution for injection in pre-filled pen: summary of product characteristics. Eli Lilly and Company Limited, Basingstoke, September 2014.
  56. Lilly USA. Humalog (insulin lispro injection) prescribing information. Lilly USA, LLC, Indianapolis, November 2015.

57. Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The economic costs of type 2 diabetes: a global systematic review. *Pharmacoeconomics* 33: 811-831, 2015.
58. Pinchevsky Y, Butkow N, Chirwa T, Raal FJ. Glycaemic, blood pressure and cholesterol control in 25 629 diabetics. *Cardiovasc J Afr* 26: 188-192, 2015.
59. Meneghini LF. Intensifying insulin therapy: what options are available to patients with type 2 diabetes? *Am J Med* 126(9 Suppl 1): S28-37, 2013.
60. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 27: 1218-1224, 2004.
61. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. Lancet* 350: 1505-1510, 1997.
62. Goebel-Fabbri AE, Fikkan J, Franko DL, Pearson K, Anderson BJ, Weinger K. Insulin restriction and associated morbidity and mortality in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 31: 415-419, 2008.
63. Zambanini A, Newson RB, Maisey M, Feher MD. Injection related anxiety in insulin-treated diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 46: 239-246, 1999.
64. Aronson R. The role of comfort and discomfort in insulin therapy. *Diab Tech Ther* 14: 741-747, 2012.
65. Phillips NF, Hua QX, Wan ZL, et al. Ultra-concentrated insulins: design and pre-clinical validation of rapid-acting U-500+ insulin analog formulation. *Diabetes* 61(Suppl 1): LB51, 2012.