

ARTICOLO ORIGINALE

## Insulina: 100 anni e non sentirli! Una terapia capace di rinnovarsi

**Insulin: 100 years but not over the hill! A treatment with potential for renewal**

**Marina Valenzano<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>S.C. Diabetologia ed Endocrinologia Territoriale, ASL CN1.

Corresponding author: [valenzano.marina@gmail.com](mailto:valenzano.marina@gmail.com)

### Abstract

Insulin is still a fundamental treatment for a number of patients with diabetes. A century after its discovery, new analogs are ready to become available and further enhance the molecule pharmacokinetics and pharmacodynamics, both in terms of sustained effect (for weekly basal insulin) and speed of action (for ultra-rapid analogs). Besides, smart pens and new devices will help with insulin administration, also providing digital support for dose calculation, injections tracking and analysis and, hopefully, being beneficial for the economy and the planet ecosystem. Finally, future research is oriented towards the development of oral insulin and smart, gluco-sensitive insulin. The story of insulin is still ongoing and much is yet to see.

**KEY WORDS** insulin; weekly basal insulin; ultra-rapid insulin; smart pen; smart insulin.

### Riassunto

L'insulina è ancora un trattamento fondamentale per molti pazienti con diabete. A un secolo dalla sua scoperta, nuovi analoghi sono in procinto di essere disponibili così da potenziare ulteriormente la farmacocinetica e la farmacodinamica della molecola, sia in termini di effetto sostenuto (per l'insulina basale settimanale) che di velocità d'azione (per gli analoghi ultrarapidi). Inoltre, penne intelligenti e nuovi dispositivi agevoleranno la somministrazione di insulina, fornendo anche supporto digitale per il calcolo della dose, il monitoraggio e l'analisi delle iniezioni e, si spera, saranno utili per l'economia e l'ecosistema del pianeta. Infine, la ricerca futura è orientata allo sviluppo dell'insulina orale e dell'insulina intelligente e gluco-sensibile. La storia dell'insulina è tuttora *in fieri* e riserverà ancora molte novità.

**PAROLE CHIAVE** insulina; insulina basale settimanale; insulina ultrarapida; penna intelligente; insulina intelligente.



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Valenzano M. Insulina: 100 anni e non sentirli! Una terapia capace di rinnovarsi. JAMD 25:97-104, 2022.

**DOI** 10.36171/jamd22.25.2.4

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** June, 2022

**Accepted** July, 2022

**Published** July, 2022

**Copyright** © 2022 M. Valenzano. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

**Funding** The Author received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Author declares no competing interests.

## Introduzione

A più di cento anni dalla sua scoperta, l'insulina resta un trattamento necessario per molti pazienti con diabete mellito (DM) (di cui sono circa 4 milioni le diagnosi note in Italia)<sup>(1)</sup>. Risulta anzi imprescindibile nei soggetti insulino-privi (diabete tipo 1 o DM1, pancreasectomizzati), nel diabete gravidico non adeguatamente controllato dalla dieta, in caso di emodialisi o di grave insufficienza epatica, ma è molto utile anche nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2) in condizioni di grave scompenso glicemico oppure nel caso di fallimento di altri tentativi farmacologici più innovativi. Da sola o in associazione, nel corso del 2020 l'insulina è stata assunta dal 28-33% circa dei pazienti italiani con DM2, percentuale in linea con quella del 2019, in era pre-pandemica<sup>(2)</sup>.

Le ultime linee guida nazionali ed internazionali per la cura del diabete mellito tendono tuttavia a ridimensionarne l'utilizzo, raccomandando la priorità nella scelta degli agonisti recettoriali del GLP1 (GLP1-RA), utilizzati al momento soltanto dal 10-15% dei pazienti con DM2, qualora sia necessario avviare una terapia iniettiva. I nuovi farmaci presentano infatti un profilo più favorevole in termini di rischio ipoglicemico, di aumento ponderale e cardiovascolare<sup>(3-5)</sup>. Inoltre, la disponibilità di GLP1-RA a durata d'azione settimanale può consentire una migliore aderenza all'auto-somministrazione e, contestualmente, una migliore qualità di vita.

Nonostante questo, la ricerca ed il progresso nell'ambito farmacologico proseguono anche per l'insulina che potrebbe, quindi, riconquistare almeno in parte le posizioni cedute alle nuove terapie e mantenere così salda la sua preminenza nella cura del diabete mellito, accanto alle altre molecole oggi disponibili.

Questa breve rassegna offre una sintesi delle ultime novità in tema di terapia insulinica, siano esse ancora in fase sperimentale o già disponibili sul mercato.

## Analoghi settimanali

Lo sviluppo di analoghi dell'insulina in grado di offrire un effetto ipoglicemizzante di lunga durata nasce dall'esigenza di migliorare le criticità legate alla "basalizzazione", cioè agli schemi terapeutici volti a sostituire o implementare la secrezione tonica (costante) dell'ormone per garantire il controllo glicemico

durante la fase del digiuno. Tali criticità comprendono essenzialmente<sup>(6)</sup>:

- Il rischio di indurre ipoglicemia (valori inappropriatamente bassi, convenzionalmente inferiori a 70 mg/dl nel soggetto affetto da diabete mellito).
- L'inerzia nella decisione di avviare la terapia insulinica quando necessaria (si stima che nel 2020 fossero necessari valori medi di emoglobina glicata (HbA1c) superiori a 9% o 75 mmol/mol per indurre i diabetologi alla prima prescrizione di insulina).
- L'ottenimento di una titolazione (adeguamento della dose) insufficiente e quindi il mancato raggiungimento della dose piena oppure ottimale di insulina basale per il controllo della glicemia a digiuno, dato in parte ascrivibile alle difficoltà assistenziali e/o di istruzione del paziente ed in parte legato al già nominato rischio ipoglicemico.
- L'impatto sulla qualità di vita dei pazienti, costretti ad effettuare quotidianamente le iniezioni, ma anche l'automonitoraggio dei valori di glicemia capillare, entrambe pratiche che possono rivelarsi dolorose e/o invasive fino a comportare la sospensione o la cattiva gestione della terapia.

La disponibilità di analoghi settimanali dell'insulina potrebbe quindi contribuire ad alleviare il peso (nella letteratura anglosassone *burden*) della terapia e, contemporaneamente, consentire un miglioramento in termini di stabilità e riproducibilità dell'effetto intra- ed inter-individuale.

Ad oggi, due insuline settimanali (tra le molte studiate) hanno raggiunto fasi avanzate di sperimentazione e promettono quindi di divenire a breve una reale opzione terapeutica per i pazienti con DM (Tabella 1).

L'*insulina Efsitora* (LY3209590) è una "basal insulin - Fc" o BIF, cioè una proteina di fusione, ottenuta da una singola catena di insulina e la frazione cristallizzabile (Fc) di un'immunoglobulina umana IgG2 modificata. L'emivita dell'insulina risulta prolungata, poiché si serve dello stesso percorso di liberazione delle immunoglobuline endogene: una volta assorbite dalla membrana cellulare per micro-pinocitosi (la regione Fc lega il recettore di membrana delle vescicole acidificate), il complesso recettore-Fc è quindi riportato in superficie dagli endosomi, dove il pH extracellulare media il rilascio dell'immunoglobulina e, con essa, dell'insulina.

Nei trial di fase 2 (NCT03367377, NCT03736785, NCT04450394)<sup>(7-9)</sup> questa molecola è stata studiata in

**Tabella 1** | Dati a confronto per i due analoghi sperimentali ad azione settimanale: Efsitora e Icodec.

	<b>Efsitora (BIF)</b>	<b>Icodec</b>
Meccanismo	Rilascio protratto dalla sede di iniezione grazie alla fusione con immunoglobulina umana (modifica della farmacocinetica)	Persistenza in circolo per maggiore affinità di legame con albumina e minore con recettore, grazie ad acilazione e sostituzione aminoacidica (modifica della farmacodinamica)
Farmacocinetica	Picco di concentrazione: 4 giorni Emivita: 17 giorni	Picco di concentrazione: 16 ore Emivita: 196 ore (8 giorni)
Farmacodinamica	Durata d'azione: > 5 giorni Steady state: non disponibile	Durata d'azione: 7 giorni Steady state: 3-4 settimane
Studi di fase 3 in corso	QWINT-2 (DM2 naïve vs Degludec) <sup>(11)</sup> QWINT-3 (DM2 basalizzati) <sup>(12)</sup> QWINT-5 (DM1) <sup>(13)</sup> Studio su popolazione giapponese	ONWARDS 1 (DM2 naïve vs Glargine) <sup>(15)</sup> ONWARDS 2 (DM2 basalizzati) <sup>(16)</sup> ONWARDS 3 (DM2 naïve vs Degludec) <sup>(17)</sup> ONWARDS 4 (DM2 in multiniettiva) <sup>(18)</sup> ONWARDS 5 (DM2, titolazione con ausilio applicazione per smartphone) <sup>(20)</sup> ONWARDS 6 (DM1) <sup>(20)</sup>

soggetti con DM2, naïve o già in trattamento insulinico, in comparazione con l'insulina giornaliera lenta Glargine U100 o con l'ultra-lenta Degludec. La riduzione osservata nei valori di HbA1c è stata simile nei bracci di trattamento, a fronte di glicemie a digiuno (*fasting plasma glucose* o FPG) lievemente superiori per la molecola sperimentale ed un rischio ipoglicemico ridotto a 32 settimane, confermato dal monitoraggio glicemico continuo. Uno studio di fase 2 è stato completato anche per le persone con DM1 (NCT04450407)<sup>(10)</sup>. È quindi in fase di avvio il programma di studi di fase 3 "QWINT" che avrà il compito di valutare rischi e benefici della nuova molecola in campioni più ampi ed in ambito clinico. Lo studio QWINT-2<sup>(11)</sup>, con disegno randomizzato, in parallelo, *open-label* e di cui non è ancora stato avviato il reclutamento, valuterà l'azione della nuova insulina in soggetti con DM2 in trattamento con farmaci orali, rispetto alla basalizzazione con insulina Degludec. Il QWINT-3<sup>(12)</sup>, già attivo, invece, comporta lo *switch* da insulina Degudec a Efsitora. Si attende inoltre il QWINT-5, condotto su soggetti con DM1<sup>(13)</sup>.

L'insulina Icodec, invece, rientra nella categoria degli analoghi acilati: molecole di insulina a doppia catena alle quali è stato aggiunto un acido grasso, in questo caso l'acido icosanedioico che conferisce maggiore stabilità ed un legame più saldo con l'albumina nel torrente ematico. L'insulina Icodec inoltre presenta la sostituzione di tre amminoacidi (A14, B16, B25) che ne riducono la degradazione enzimatica e l'affinità per il recettore e dunque la *clearance*, favorendo la persistenza in circolo e quindi l'azione dell'insulina. Non è quindi la farmacocinetica a rendere ragione della durata d'azione protratta della nuova insulina, ma la peculiare farmacodinamica.

In uno studio di fase 2 (NCT03751657)<sup>(14)</sup>, in soggetti con DM2 insulino-naïve, Icodec è stata confrontata con la giornaliera Glargine U100: i risultati sono simili in termini di riduzione di HbA1c, ma il tempo trascorso nel *range* di valori glicemici desiderati (TIR) è maggiore (valutazione con *flash glucose monitoring* nelle ultime due settimane di osservazione).

Il programma di studi di fase 3 "ONWARDS"<sup>(15-20)</sup> sembra avvalorare i risultati ottenuti. Infatti l'ONWARDS 1<sup>(15)</sup>, 2<sup>(16)</sup> e 6<sup>(20)</sup> sono già stati completati ed è stato raggiunto l'obiettivo di non inferiorità della nuova insulina Icodec in termini di riduzione dell'HbA1c, se paragonata alle giornaliere Glargine U100 e Degludec in pazienti affetti da DM2 e DM1. L'ONWARDS 3<sup>(17)</sup> e 4<sup>(18)</sup> valuteranno i medesimi effetti con l'aggiunta del mascheramento (in cieco) o nell'ambito della terapia multiniettiva, abbinando somministrazioni dell'analogo rapido Aspart ai pasti.

In futuro sarà necessario collocare l'indicazione all'utilizzo di queste nuove molecole e realizzare schemi di titolazione appropriati.

In merito all'indicazione, una recente revisione<sup>(6)</sup> ipotizza il medesimo impiego attualmente previsto per le insuline basali giornaliere, cosa che genererebbe una sorta di "competizione" con queste ultime. È lecito presupporre, comunque, che preferenza del paziente, problematiche di aderenza, di qualità di vita o di carico di lavoro per eventuali *care-giver* potranno indirizzare verso la formulazione settimanale, mentre l'esigenza di una maggiore flessibilità nelle dosi e nelle tempistiche di somministrazione (ad esempio per soggetti sportivi o turnisti) potrebbe suggerire il mantenimento dell'iniezione quotidiana.

Relativamente alle strategie di titolazione utilizzate negli studi clinici, per Icodec la modifica posologica

avveniva settimanalmente (con aggiunta di 21 UI), sulla base della glicemia pre-prandiale (80-130 mg/dl) e sono state necessarie 3-4 settimane per raggiungere la stabilità. Nel caso dell'insulina Efsitora sono stati utilizzati due diversi algoritmi, con target di glicemia basale più o meno stringenti. In ogni caso, sarà di fondamentale importanza l'istruzione dei diabetologi e dei pazienti, in particolar modo quelli già in trattamento insulinico, affinché familiarizzino con le dosi settimanali, ben più alte di quelle giornaliere (e, quindi, con la necessità di somministrazioni più elevate in un'unica iniezione), e con la correzione di eventuali ipoglicemie protratte nel tempo.

*In conclusione*, entrambe le nuove insuline settimanali che hanno raggiunto la fase 3 di sperimentazione hanno dimostrato profili d'azione favorevoli con una curva "piatta" ed una ridotta variabilità nel tempo. Efficacia e sicurezza del loro impiego clinico, nonché modalità di titolazione e maneggevolezza, devono ancora essere confermate dai programmi di studio in corso.

## Analoghi ultra-rapidi

Anche nell'ambito delle formulazioni ad azione rapida abbiamo recentemente assistito al perfezionamento degli analoghi già esistenti che sono quindi diventati "ultra-rapidi". Tra questi, l'insulina Faster Aspart è già stata adottata in Italia, mentre è attesa la commercializzazione dell'insulina ultra-rapida lispro (UrLi) (Tabella 2).

La necessità di migliorare la cinetica degli analoghi rapidi deriva dal desiderio di ottenere un migliore controllo della glicemia post-prandiale e, con essa, del già citato TIR 70-180 mg/dl, divenuto *outcome* di particolare interesse con l'avvento e la diffusione di sensori per il monitoraggio glicemico continuo, sempre più prestanti. La rilevazione continuativa dei valori di glucosio, infatti, ha posto in risalto ed ha consentito uno studio più approfondito dei picchi iperglicemici post-prandiali, spesso legati all'azione tardiva dell'insulina rapida che non riesce ancora a mimare perfettamente la fisiologica risposta pancreatica al pasto<sup>(21)</sup>.

*L'insulina Faster Aspart* è un'evoluzione dell'analogo esistente Aspart in cui la sostituzione dell'aminoacido Prolina con un Aspartato in posizione 28 del residuo C-terminale della catena B riduce la capacità della molecola di formare esameri, aumentandone la disponibilità. Inoltre, la Faster Aspart è resa più rapida dall'associazione con la niacinamide (vitamina B3), che ne accelera l'assorbimento, e con la L-arginina che ne aumenta la stabilità.

Nello studio di fase 3 ONSET 1<sup>(22)</sup>, la Faster Aspart è stata confrontata con l'analogo Aspart in pazienti con DM1, mettendo in evidenza un migliore controllo della glicemia post-prandiale ad un'ora (1h-PPG) (statisticamente significativo) e a due ore (2h-PPG) (senza raggiungimento della significatività statistica), se somministrata al momento del pasto. Risultati simili sono stati osservati nei pazienti con DM2 in terapia multiniettiva nello studio ONSET 2<sup>(23)</sup>.

**Tabella 2** | Dati a confronto per i due analoghi ultra-rapidi: Ultra-Rapid Lispro e Faster Aspart.

	<b>Ultra-Rapid Lispro</b>	<b>Faster Aspart</b>
Meccanismo	Aggiunta di terprostini e citrato ad analogo Lispro per migliorare l'assorbimento	Aggiunta di niacinamide e L-Arg ad analogo Aspart per migliorare assorbimento e stabilità
Farmacocinetica	Comparsa in circolo: 1 min Picco di concentrazione: 57 min	Comparsa in circolo 2,5 min Picco di concentrazione: 63 min
Farmacodinamica	Inizio d'azione: 20-30 min Picco d'azione: 2-2,9 ore Durata d'azione: 5-6,4 ore	Inizio d'azione: 20-30 min Picco d'azione: 1,5-2,2 ore Durata d'azione: 5 ore
Studi di fase 3	PRONTO-T1D PRONTO-T2D	ONSET 1 (DM1) ONSET 2 (DM2)
Approvazione FDA	2020 per adulti DM1 e DM2	2017 per adulti DM1 e DM2 2020 in età pediatrica
Utilizzo in gravidanza	Consentito da RCP (FDA, EMA)	Consentito da RCP (FDA, EMA) + Studio clinico ad hoc COPENFAST <sup>(29)</sup>
Utilizzo in microinfusore	Approvazione FDA 2021 PRONTO-pump study) <sup>(27)</sup> (compatibilità a sicurezza vs Lispro) PRONTO-pump-2 study) <sup>(28)</sup> (efficacia e sicurezza vs Lispro)	Approvazione FDA 2019 ONSET 5) <sup>(26)</sup> (efficacia e sicurezza vs Aspart)

L'analogo *Lispro* presenta invece un'inversione di due aminoacidi (Prolina e Lisina in posizione 28 e 29 del residuo c-terminale della catena B). Anche in questo caso si riduce la tendenza a formare esameri tra le molecole. L'evoluzione Ultra-Rapid *Lispro* abbina alla *Lispro* una prostaglandina, il terprostiniil, che determina vasodilatazione locale aumentando l'assorbimento della molecola, ed il citrato che aumenta la permeabilità vascolare.

Nel programma di studi "PRONTO", l'Ultra-Rapid *Lispro* ha dimostrato la miglior capacità di contenere le escursioni glicemiche post-prandiali (entrambe 1h- e 2h-PPG) rispetto alla *Lispro*, sia nel DM1 sia nel DM2<sup>(24,25)</sup>.

Inoltre, lo studio PRONTO-T1D<sup>(24)</sup>, condotto in soggetti con DM1, ha dimostrato l'efficacia degli analoghi ultra-rapidi nel mantenere il controllo della glicemia post-prandiale in modo simile agli analoghi rapidi se somministrati al momento del pasto, ma anche fino a 20 minuti dopo. Tuttavia, una maggiore riduzione della 1h-PPG e 2h-PPG con raggiungimento della significatività statistica, è stata ottenuta solamente con la somministrazione pre-prandiale.

Il panorama delle esperienze di ricerca sulle insuline rapide rimane comunque eterogeneo e di difficile interpretazione, a causa delle diverse strategie di titolazione utilizzate, della concomitante adeguata o inadeguata basalizzazione e dei dubbi riguardo alla riproducibilità nella vita reale delle osservazioni raccolte in condizioni sperimentali con il pasto misto liquido.

Permangono alcune limitazioni nell'utilizzo degli analoghi ultra-rapidi nell'ambito dell'infusione continua sottocute (microinfusori). *Faster Aspart* ha ricevuto l'approvazione da parte della *Food And Drug Administration* (FDA) nel 2019<sup>(26)</sup>, a seguito dei risultati riportati dallo studio ONSET 5<sup>(26)</sup>, mentre per *UrLi* si è atteso il compimento degli studi di fase 3 PRONTO-pump<sup>(27)</sup> e PRONTO-pump-2<sup>(28)</sup>. Da segnalare, per entrambe le ultra-rapide, un aumento della sostituzione dei set di infusione (sostituzioni extra rispetto a quelle previste di routine, forse imputabili a cristallizzazione, occlusione o reazione locale non direttamente registrate tra gli eventi avversi) e, nel caso di *UrLi*, una maggiore tendenza alle reazioni infiammatorie nel sito di infusione<sup>(21)</sup>.

Similmente, sono ancora limitate le evidenze in ambito pediatrico e nel trattamento del diabete gravidico, situazione in cui, tuttavia, il controllo della 1h-PPG riveste un ruolo di particolare importanza. Nel caso della *Faster Aspart*, il trial clinico Copen-

Fast (studio di confronto con *Aspart*, randomizzato, in aperto)<sup>(29)</sup> è attualmente in fase di reclutamento e si prefigge l'obiettivo di valutare l'effetto dell'ultra-rapida in termini di *outcome* glicemici, materni e neonatali in donne affette da DM1 o DM2 in gravidanza. Lo studio prevede anche l'arruolamento di pazienti portatrici di microinfusore e di sistemi per il monitoraggio continuo del glucosio.

In conclusione, gli analoghi ultra-rapidi già disponibili in commercio consentono di migliorare il controllo di glicemia post-prandiale, seppur a parità di effetto sulla riduzione dei valori di HbA1c, glicemia a digiuno e glicemia media e sulla comparsa di eventi avversi (ipoglicemie) rispetto ai tradizionali analoghi rapidi. Alcune evidenze sono già disponibili anche per l'utilizzo in popolazioni speciali, come le donne in gravidanza o gli utilizzatori di microinfusore.

## Stiloiniettori

Il successo della terapia insulinica non è soltanto figlia della scienza farmacologica, ma anche, in un certo senso, di quella che può essere definita "arte" della somministrazione. Ne sono particolarmente consapevoli le generazioni che hanno vissuto il passaggio dall'utilizzo di fiale e siringhe alle cosiddette penne (più precisamente stiloiniettori) pre-riempite di insulina. Queste ultime hanno permesso di affinare la precisione e la riproducibilità nella somministrazione delle unità internazionali del farmaco, di ridurre il dolore dell'iniezione e favorire quindi l'aderenza alla cura da parte dei pazienti.

Il progresso tecnologico, però, non si ferma ai miglioramenti nella "meccanica" della somministrazione di insulina, ma guarda oggi alla digitalizzazione dei dispositivi. Nell'era dell'*Internet Of Things* (l'internet delle cose: oggetti dotati di sensori, in grado di registrarne l'attività, e di integrazione con la rete, in grado di connettere i dispositivi e condividere i dati attraverso internet), anche le penne di insulina si fanno sempre più *smart* o "intelligenti", dotandosi di tecnologia NFC (*near field communication*) o *Bluetooth* per connettersi<sup>(30)</sup>. I vantaggi, già raggiunti o potenziali, sono facilmente intuibili (Tabella 3).

Ad oggi esistono due diversi approcci per rendere una penna di insulina intelligente: la modifica dello stiloiniettore in toto o la realizzazione di cappucci o altri dispositivi che possono essergli abbinati. Naturalmente non devono essere dimenticate le piattaforme virtuali ed i *software* necessari per l'analisi e la relazione dei dati inviati dai nuovi dispositivi: senza

**Tabella 3** | Confronto tra stiloiniettore tradizionale a perdere e Smart Pen ingegnerizzata ricaricabile.

	Stiloiniettore classico	Smart Pen
Precisione nell'erogazione	Sì, anche mezze UI	Sì, anche mezze UI
Memoria della quantità erogata	No	Sì
Memoria della tempistica	No	Sì
Tracciamento conservazione	No	Sì
Impatto ecologico	Materiale a perdere, non riciclabile	Riutilizzabile con cartucce di insulina potenzialmente riciclabili
Batterie	No	No (durata almeno di un anno)
Connessione con altri dispositivi	No	Sì (ad es. <i>app</i> per <i>smartphone</i> )
Report e statistiche	No	Sì (con <i>software</i> dedicati)
Possibilità di impostare allarmi	No	Sì ( <i>app</i> per <i>smartphone</i> )
Calcolatore di bolo	No	Sì (con <i>software</i> o <i>app</i> )

di essi, buona parte delle funzioni aggiuntive sarebbe preclusa all'utente ed anche, nel caso in cui si desidera condividere il dato, al professionista sanitario.

I primi prototipi di stiloiniettori (o loro componenti) ingegnerizzati sono già arrivati a conquistare il mercato americano ed europeo che si prevede in esplosione entro il 2027.

Attualmente sono infatti disponibili la NovoPen Echo® (Novo Nordisk, Bagsværd, Danimarca), acquistabile anche in Italia, e l'InPen™ (Medtronic, Dublino, Irlanda) acquistabile su internet dietro prescrizione medica. Entrambe consentono di erogare da 0,5 a 30 UI in singola dose, con incrementi di 0,5 UI. La prima è compatibile con analogo Aspart e Faster Aspart, aghi da 4-6-8 mm ed è disponibile nei colori blu e rosso (per differenziarne il contenuto o l'appartenenza). È dotata di uno schermo elettronico che mostra la quantità dell'ultima dose erogata in numeri arabi e le ore trascorse dall'ultima somministrazione (corrispondenti al numero di tacche sul *display*)<sup>(31)</sup>.

La seconda esiste in due versioni, compatibili l'una con analogo Lispro e l'altra con gli analoghi Aspart e Faster Aspart, ed in tre colori (blu, grigio e rosa). L'InPen™ fa già parte a pieno titolo degli stiloiniettori di seconda generazione in quanto dialoga mediante *Bluetooth* con l'apposita applicazione per *smartphone* (compatibile con le versioni IOS 10 o Android 6 o più avanzate). Grazie a questo abbinamento è in grado di fornire avvisi e allarmi relativi ad eventuali dosi di insulina dimenticate ed alla scadenza del farmaco, così come altri funzioni aggiuntive che possono essere implementate dall'utilizzo contestuale del sensore glicemico o di un glucometro connesso, come ad esempio il calcolo del bolo da somministrare. L'FDA ne ha approvato l'utilizzo (unitamente al *software*) nel 2020<sup>(32)</sup>.

Altre SmartPen sono in fase di sviluppo, come ad esempio la NovoPen® 6, la NovoPen Echo® Plus (Novo Nordisk, Bagsværd, Danimarca), la Tempo Pen™ e la Tempo Smart Button™ (Eli Lilly, Indianapolis, Indiana, USA), tuttavia mancano ancora gli studi clinici randomizzati necessari a confermarne il beneficio e la superiorità nell'ambito dell'uso clinico. Certamente non mancano già da ora le evidenze in merito alle somministrazioni dimenticate (dal 20 al 45% dei pazienti, a seconda delle casistiche, con ovvie ricadute sul compenso glicemico)<sup>(33)</sup> ed alle difficoltà nell'operare il calcolo del bolo, problemi che potrebbero essere affrontati e probabilmente facilmente risolti dai nuovi dispositivi<sup>(34)</sup>.

## Nuove formulazioni e conclusioni

Il sogno di unificare terapia insulinica e facilità di somministrazione non è mai svanito (a partire dai suoi primi passi, mossi già nel 1923, pochi anni dopo la sua scoperta!), anzi, è divenuto oggetto di molteplici ricerche che non hanno ancora trovato applicazione, ma che continuano ad affascinare la comunità scientifica.

La somministrazione per via orale, rappresenta ancora una sfida, sebbene sia già stata vinta nell'ambito dei GLP1-RA, peptidi originariamente soltanto iniettivi, con la molecola di semaglutide. Si nutrono quindi nuove speranze anche per la terapia insulinica che potrebbe avvalersi di diverse strategie. Una di queste consiste nel proteggere l'insulina dalla degradazione nel suo transito gastro-enterico, mediante l'incapsulamento all'interno di nanoparticelle<sup>(35)</sup> (inferiori a 200-300 nm) resistenti all'acidità

ed all'azione proteolitica degli enzimi pepsina e cepsina. Il farmaco potrebbe essere quindi rilasciato a livello intestinale in condizioni di pH neutro. A questo punto, tuttavia, un'ulteriore barriera all'assorbimento dell'insulina è rappresentata dallo strato mucoso che riveste gli enterociti e che risulta refrattario alle molecole con carica positiva. Sempre le nanoparticelle, se idrofiliche ed elettricamente neutre, possono però rivestire l'insulina per consentirne il passaggio attraverso lo strato di muco. Occorrono infine attivatori di permeabilità per facilitare il trasporto paracellulare della molecola direttamente nel torrente ematico oppure l'endocitosi da parte di recettori di membrana. Le nanoparticelle studiate per questi scopi possono essere di natura lipidica oppure polimeri, naturali o sintetici, molecole interamente inorganiche o connesse da ligandi organici a formare strutture cristalline. Tuttavia, la maggior parte di queste soluzioni per ora ha fallito prima di raggiungere l'impiego clinico e richiede cautela prima di sdoganarne la sicurezza per l'uso in ambito biologico.

Un altro approccio consisterebbe nell'ingerire un iniettore dotato di micro-ago<sup>(36)</sup>, capace di rilasciare insulina ad azione rapida attraverso la parete gastrica, direttamente nel circolo portale. Permangono comunque notevoli ostacoli relativi alla farmacocinetica ed alla farmacodinamica dell'ormone introdotto per tale via, nonché riguardo alle dosi necessarie per un trattamento efficace.

Infine, le ben note difficoltà di gestione della terapia insulinica non si limitano alla via di somministrazione, ma investono anche la titolazione o adeguamento della dose in relazione all'andamento glicemico. Di conseguenza, se da un lato le penne si fanno intelligenti, l'insulina non è da meno. Le *Smart Insulin* del futuro dovranno essere gluco-sensibili, cioè capaci di auto-regolarsi in base ai valori della glicemia. I ricercatori sperano di raggiungere questo obiettivo modificando l'ormone in modo tale che possa cambiare conformazione e quindi modulare il legame con il recettore, primo passo nella via di segnale che media l'azione dell'insulina<sup>(37)</sup>. La molecola dovrebbe quindi presentarsi in forma chiusa ed aprirsi all'abbraccio del recettore soltanto all'aumentare della concentrazione ematica di glucosio. Si tratta, almeno per ora, di studi in fase pre-clinica, su modelli animali, ma la FDA ha autorizzato anche la possibilità di studio su modelli computerizzati (cioè con simulazioni matematiche o "in silico").

Possiamo quindi concludere che la storia, ormai centenaria, dell'insulina non è affatto conclusa e che molti sono gli sforzi in atto per garantirle un futuro ricco di novità, allo scopo di renderla più adeguata e gradita ai pazienti per i quali rimane ancora necessaria.

## Bibliografia

1. Inglese SA Seconda indagine civica sul diabete. Disuguaglianze, territorio, prevenzione, un percorso ancora lungo. Rapporto ARNO Diabete 2021.
2. Manicardi A et al. Annali AMD 2021. Diabete tipo 2. Edizioni Idelson-Gnocchi 2022.
3. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 44:S111–s24, 2021.
4. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Diabetologia* 63:221–228, 2020
5. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) – la terapia del Diabete Mellito di tipo 2. Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida. Roma, 26 luglio 2021
6. Rosenstock J, Del Prato S. Basal weekly insulins: The way of the future! *Metab Clin Exp* 126:154924, 2022
7. Heise T, Chien J, Beals J, Benson C, Klein O, Moyers JS, et al. Basal insulin Fc (BIF), a novel insulin suited for once weekly dosing for the treatment of patients with diabetes mellitus. *J Endocr Soc*. 5 (A329-A), 2021.
8. Frias JP, Chien J, Zhang Q, Chigutsa E, Landschulz W, Wullenweber P, et al. Once weekly basal insulin fc (BIF) is safe and efficacious in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) previously treated with basal insulin. *J Endocr Soc* 5:A448-A9. 2021.
9. A Phase 2 Study of LY3209590 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04450394*. <https://www.clinicaltrials.gov> aggiornato a giugno 2022.
10. A Study of LY3209590 in Participants With Type 1 Diabetes. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04450407*. <https://www.clinicaltrials.gov> aggiornato a giugno 2022.
11. A Study of LY3209590 Compared to Degludec in Adults With Type 2 Diabetes Who Are Starting Basal Insulin for the First Time (QWINT-2). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05362058*. <https://www.clinicaltrials.gov> aggiornato a giugno 2022.
12. A Study of LY3209590 Compared With Insulin Degludec in Participants With Type 2 Diabetes Currently Treated With Basal Insulin (QWINT-3). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05275400*. <https://www.clinicaltrials.gov> aggiornato a giugno 2022.
13. Garza M for th DiaTribe Foundation disponibile on line su <https://diatribe.org> aggiornato a giugno 2022.
14. A Research Study to Compare Insulin 287 Once a Week to Insulin Glargine (100 Units/mL) Once a Day in People With Type 2 Diabetes. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03751657*. <https://www.clinicaltrials.gov> aggiornato giugno 2022.

15. A Research Study to Compare Two Types of Insulin, a New Insulin, Insulin Icodec and an Available Insulin, Insulin Glargine, in People With Type 2 Diabetes Who Have Not Used Insulin Before (ONWARDS 1). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04460885. <https://www.clinicaltrials.gov> aggiornato giugno 2022.
16. A Research Study to Compare Two Types of Insulin, a New Weekly Insulin, Insulin Icodec and an Available Daily Insulin, Insulin Degludec, in People With Type 2 Diabetes Who Use Daily Insulin (ONWARDS 2). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04770532. <https://www.clinicaltrials.gov> aggiornato giugno 2022.
17. A Research Study to Compare Two Types of Insulin, a New Insulin, Insulin Icodec and an Available Insulin, Insulin Degludec, in People With Type 2 Diabetes Who Have Not Used Insulin Before (ONWARDS 3). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04795531. <https://www.clinicaltrials.gov> aggiornato giugno 2022.
18. A Research Study to Compare Two Types of Insulin, a New Weekly Insulin, Insulin Icodec and an Available Daily Insulin, Insulin Glargine, Both in Combination With Mealtime Insulin, in People With Type 2 Diabetes Who Use Daily Insulin and Mealtime Insulin (ONWARDS 4). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04880850. <https://www.clinicaltrials.gov> aggiornato giugno 2022.
19. A Research Study to Compare a New Weekly Insulin, Insulin Icodec Used With DoseGuide App, and Daily Insulins in People With Type 2 Diabetes Who Have Not Used Insulin Before (ONWARDS 5). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04760626. <https://www.clinicaltrials.gov> aggiornato giugno 2022.
20. A Research Study to Compare a New Weekly Insulin, Insulin Icodec, and an Available Daily Insulin, Insulin Degludec, Both in Combination With Mealtime Insulin in People With Type 1 Diabetes (ONWARDS 6). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04848480. <https://www.clinicaltrials.gov> aggiornato giugno 2022.
21. Wong EY, Kroon L. Ultra-rapid-acting insulins: How fast is really needed? *Clin Diab J* 39(4): 415-423, 2021.
22. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al. Fasting insulin aspart improves glycemic control in basalbolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). *Diabetes Care* 40:943-950, 2017.
23. Bowering K, Case C, Harvey J, et al. Faster aspart versus insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: the onset 2 trial. *Diabetes Care* 40:951-957, 2017.
24. Klaff L, Cao D, Dellva MA, et al. Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: results from the 26-week PRONTO-T1D study. *Diabetes Obes Metab* 22:1799-1807, 2020.
25. Blevins T, Zhang Q, Frias JP, Jinnouchi H; PRONTO-T2D Investigators. Randomized double-blind clinical trial comparing ultra rapid lispro with lispro in a basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: PRONTO-T2D. *Diabetes Care* 43:2991-2998, 2020.
26. Klonoff DC, Evans ML, Lane W, et al. A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fastacting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). *Diabetes Obes Metab* 21:961-967, 2019.
27. Bode BW, Garg SK, Norwood P et al. Compatibility and Safety of Ultra Rapid Lispro with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Patients with Type 1 Diabetes: PRONTO-Pump Study. *Diabetes Technol Ther* 23(1):41-50, 2021.
28. Warren M, Bode B, Jang I et al. Improved postprandial glucose control with ultra rapid lispro versus lispro with continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes: PRONTO-Pump-2. *Diab Obes Metab* 23:1552-1561, 2021.
29. Norgaard SK, Mathiesen ER, Norgaard K et al. CopenFast trial: Faster-acting insulin Fiasp versus insulin NovoRapid in the treatment of women with type 1 or type 2 diabetes during pregnancy and lactation - a randomised controlled trial. *BMJ Open* 11:e045650, 2021.
30. Sangave NA, Aungst T, M Patel DK. Smart Connected Insulin Pens, Caps, and Attachments: A Review of the Future of Diabetes Technology. *Diab Spectr* 32(4):378-384, 2019.
31. NovoPen Echo® Guida per l'uso disponibile su <https://www.novonordisk.ch> aggiornato a giugno 2022.
32. InPen™ User Guide and Safety informations disponibile su <https://www.medtronicdiabetes.com> aggiornato a giugno 2022.
33. Robinson S, Newson RS, Liao B. Missed and Mistimed Insulin Doses in People with Diabetes: A Systematic Literature Review. *Diab Tech Ther* 23(12), 2021.
34. Adolfsson P, Hartvig NV, Kass A et al. Increased Time in Range and Fewer Missed Bolus Injections After Introduction of a Smart Connected Insulin Pen. *Diab Tech Ther* 22(10):709-718, 2020.
35. Li Y, Zhang W, Zhao R, Zhang X. Advances in oral peptide drug nanoparticles for diabetes mellitus treatment. *Bioactive Materials* 15:392-408, 2022.
36. Abramson A, Revsgaard Frederiksen M, Vegge A et al. Oral delivery of systemic monoclonal antibodies, peptides and small molecules using gastric auto-injectors. *Nature Biotechnology* 40:103-109, 2022.
37. Chen Y-S, et al. Insertion of a synthetic switch into insulin provides metabolite-dependent regulation of hormone-receptor activation. *Proc Natl Acad Sci* 118(30):e2103518118, 2021.