

il Diabete

Vol. 34, N. 1, maggio 2022



Cento anni dell'insulina: dalla scoperta al futuro

– RASSEGNE

23 gennaio 2022: 100 anni fa il miracolo della terapia insulinica che continua oggi

La terapia insulinica nel diabete mellito di tipo 2

100 anni dopo l'insulina: cosa ancora non sappiamo della sua secrezione nel diabete di tipo 2

– EDITORIALI

L'insulina alla luce delle nuove linee guida italiane per il trattamento del diabete di tipo 2: quando, in chi e perché?

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Aumento della biodisponibilità dell'insulina, somministrata per via orale, grazie a nuove nanoparticelle LDH-DCA-HA

– JOURNAL CLUB

– MEDICINA TRASLAZIONALE
Insuline oltre l'insulina

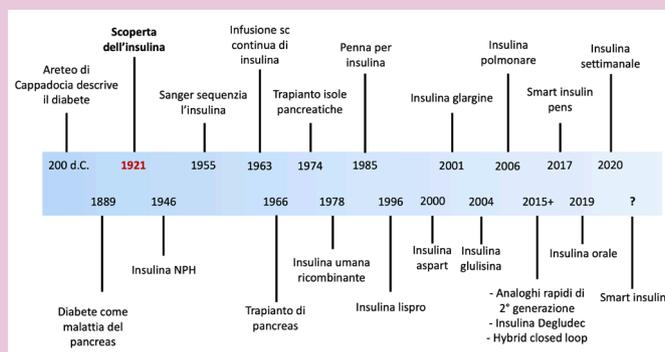
– AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE

La terapia con microinfusore: stato dell'arte

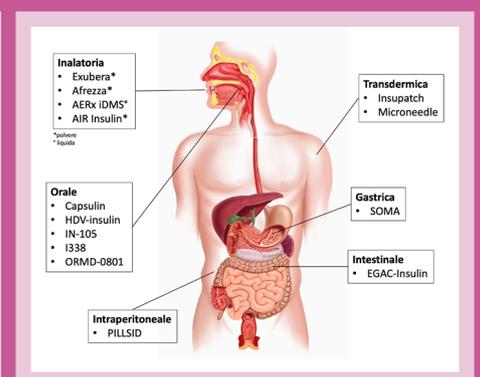
Il ruolo della tecnologia nella gestione del bambino e dell'adolescente con diabete di tipo 1



L. Thompson, affetto da DM1 e trattato per la prima volta al mondo con insulina, 1922



Pietre miliari della diabetologia



Principali vie di somministrazione alternative dell'insulina

il Diabete

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Massimiliano Cavallo (Terni, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Simona Frontoni (Roma)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Agostino Consoli (Chieti)

Presidente Eletto

Angelo Avogaro (Padova)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Gloria Formoso (Chieti-Pescara)

Consiglieri

Fabio Broglio (Torino)

Massimo Federici (Roma)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Raffaele Napoli (Napoli)

Massimiliano Petrelli (Ancona)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Anna Solini (Pisa)

Giovanni Targher (Verona)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2020-2022

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Francesco Purrello (Catania)

Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

- 1 **23 gennaio 2022: 100 anni fa il miracolo della terapia insulinica che continua oggi**
Geremia B. Bolli, Francesca Porcellati, Paola Lucidi, Carmine G. Fanelli
- 12 **La terapia insulinica nel diabete mellito di tipo 2**
Anna Toffalini, Alessandro Mantovani, Giacomo Zoppini
- 24 **100 anni dopo l'insulina: cosa ancora non sappiamo della sua secrezione nel diabete di tipo 2**
Gianfranco Di Giuseppe, Teresa Mezza, Francesca Cinti e Andrea Giaccari

– **EDITORIALI** A CURA DI SIMONA FRONTONI

- 38 **L'insulina alla luce delle nuove linee guida italiane per il trattamento del diabete di tipo 2: quando, in chi e perché?**
Matteo Monami

– **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

- 43 **Aumento della biodisponibilità dell'insulina, somministrata per via orale, grazie a nuove nanoparticelle LDH-DCA-HA**

45 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

– **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE** A CURA DI GIUSEPPE DEFEUDIS

- 48 **Insuline oltre l'insulina**
Pierpaolo Falcetta, Monia Garofolo, Stefano Del Prato

– **AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE** A CURA DI GLORIA FORMOSO

- 61 **La terapia con microinfusore: stato dell'arte**
Daniela Bruttomesso
- 73 **Il ruolo della tecnologia nella gestione del bambino e dell'adolescente con diabete di tipo 1**
Andrea Scaramuzza, Valentino Cherubini, Fortunato Lombardo, Ivana Rabbone

GOLDEN CIRCLE



il Diabete

Vol. 34, N. 1, maggio 2022

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2022 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-069-6

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2201

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

23 gennaio 2022: 100 anni fa il miracolo della terapia insulinica che continua oggi

23 January 2022: one century of the miracle of insulin continuing today

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

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Sezione Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Università degli Studi di Perugia

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2201a>

ABSTRACT

It was January 23, 1922, when the first successful subcutaneous injection of a pancreatic extract, prepared by Banting and purified by Collip, was administered to Leonard Thompson, a young boy in diabetic ketoacidosis, at the Toronto General Hospital. That day is the birth of insulin therapy which over the years has saved tens of millions of lives of people. Animal extracted insulin has been continuously purified until human insulin and the insulin analogs have been obtained with the rDNA technique to substitute insulin according to physiology. Today basal-bolus insulin therapy in type 1 diabetes, and basal insulin in type 2 (possibly in combination with GLP-1 RA) remain the consolidated gold standards of insulin therapy in diabetes.

KEYWORDS

Insulin discovery, one hundred years insulin, insulin history, insulin evolution.

PREMESSA

Dopo più di 100 anni, la storia della scoperta dell'insulina e dell'inizio del suo uso nella terapia del diabete, è ancora in parte controversa. Ogni nuova trattazione dell'argomento, come questa, rischia di aggiungere ulteriore confusione ai fatti realmente accaduti. Una ricostruzione storica obiettiva diventa più credibile ovviamente se basata su documenti e riscontri, e deprivata di ogni personalismo da parte di chi la propone. Nel presente lavoro abbiamo cercato di seguire questi noti principi, ma non

abbiamo potuto consultare tutti gli affascinanti scritti dell'epoca, perché esistenti solo in cartaceo in remote biblioteche, e non scaricabili online. Abbiamo pertanto incrociato giudizi diversi di autori diversi, per meglio avere almeno un'idea se la narrazione di alcuni fatti sia condivisa e, in caso contrario, di capire quale poteva essere un giudizio storico equilibrato.

IL MIRACOLO

La parola "miracolo" per definire la terapia insulinica del diabete mellito di tipo 1 può sembrare forse esagerato, retorico, mediatico. Forse.

Certo, quando ad un genitore di oggi viene comunicata la diagnosi di diabete di tipo 1 del proprio bambino, e viene iniziata terapia insulinica, quel genitore non può accorgersi del miracolo. Vede suo figlio stare un po' meglio, o forse stare proprio come prima se la diagnosi è precoce come per fortuna spesso avviene. Ma se si potesse chiedere invece a un genitore di ieri, a un genitore che 100 anni fa osservò l'effetto dell'insulina sul figlio moribondo per chetoacidosi, allora la risposta sarebbe molto diversa. Quei genitori di ieri gridarono al miracolo, e mai parola fu più appropriata.

IL FATTO

Era 100 anni fa, quando il 23 gennaio 1922, in una corsia medica del Toronto General Hospital, il giovane Leo-

nard Thompson di 14 anni, in fin di vita per cheto-acidosi diabetica (DKA), veniva salvato dalla somministrazione sottocute (s.c.) di un estratto pancreatico animale, frutto della ricerca originale di Frederick Grant Banting e del direttore dell'istituto di Fisiologia dell'Università di Toronto, John J.R. MacLeod. C'era stato però il contributo fondamentale del biochimico James B. Collip che aveva provveduto a purificare l'estratto di Banting, che appena alcuni giorni prima, l'11 gennaio, non aveva funzionato sull'iperglicemia e la chetosi di Leonard Thompson, anzi si era verificata una reazione tossica preoccupante con febbre ed ascesso locale non settico. Collip riuscì a rimuovere molti dei contaminanti dell'estratto pancreatico di Banting, e il 23 gennaio l'estratto così purificato funzionò: l'iperchetonemia e l'iperglicemia di Leonard Thompson si ridussero in modo evidente. Da allora Leonard fu trattato con l'estratto pancreatico, che nel frattempo veniva continuamente purificato (Fig. 1). Nella narrazione dell'inizio della terapia insulinica il più delle volte il ruolo di Collip è quasi dimenticato o nominato marginalmente. E invece fu proprio lui a far sì che la gloria della scoperta andasse a Toronto e non a Berlino da Zülzer, o a Bucarest da Paulescu come vedremo.



Figura 1 ♦ Leonard Thompson, la prima persona con diabete mellito di tipo 1 trattata con insulina al mondo, il 23 gennaio 1922

Leonard Thompson visse fino al 1935, quando morì per polmonite.

Il 23 gennaio 1922 è il primo successo nell'uomo, poi confermato. È la prima, è la numero 1 di milioni di vite salvate in seguito. In questo giorno del 2022 si festeggia il primo secolo dello straordinario successo dell'uso dell'insulina. Il 24 gennaio 2022 è iniziato il secondo secolo di questa era, che ci attendiamo sarà ancora più positivo del primo per le persone con diabete che necessitano di terapia insulinica. È il 23 gennaio il giorno, la data da ricordare, è il 23 gennaio la "festa" del diabete, quando finalmente finisce l'incubo della malattia "incurabile" e il dramma dell'insulino-deficienza che non si poteva trattare se non con il digiuno, per poi comunque morire o per mancanza dell'insulina, o di fame e cachessia.

LA ALTRE DATE

Nelle tante celebrazioni di quella che impropriamente è chiamata "la scoperta" dell'insulina, il centenario non viene mai conteggiato dal 23 gennaio 1922, ma da altre date. La più romantica è quella del 30 ottobre 1920, perché quella notte un insonne Frederick G. Banting, alle 2 del mattino seguente, si alza dal letto e annota l'idea geniale, innovativa, che sarà il *breakthrough* per ottenere il suo estratto pancreatico nell'estate 1921 (1). Poi c'è la data già citata, l'11 gennaio 1922, cioè la prima iniezione dell'estratto pancreatico di Banting a Leonard Thompson, ma quella fu un fallimento, un'esperienza non diversa da altre precedenti caratterizzate da qualche risultato e molte delusioni, come quelle di Georg Ludwig Zülzer (1). Poi c'è "l'estate 1921", cioè la stagione degli esperimenti di Banting nei cani, che dimostrarono l'efficacia del suo estratto. Ma anche qui gli esperimenti di Banting non furono una novità in assoluto, parecchi altri ricercatori avevano già raggiunto risultati simili negli animali parecchi anni prima (1).

CELEBRIAMO I 100 ANNI DELL'USO TERAPEUTICO DELL'INSULINA, NON DELLA "SCOPERTA" DELL'INSULINA

Tutti sono convinti che a Toronto sia stata "scoperta" l'insulina 100 anni fa. E non è stata forse la stessa Commissione del Premio Nobel che nell'assegnare il meritatissimo riconoscimento a Frederick G. Banting e a John J.R.

MacLeod nel 1923, ha scritto nella motivazione del premio per la fisiologia e medicina “...per la scoperta dell’insulina...”? E il bel libro-romanzo di Michael Bliss (1) che racconta l’avvincente saga di Toronto, non si intitola forse “The discovery of insulin” che lui, storico canadese, attribuisce enfaticamente e totalmente ai canadesi? E le celebrazioni del centenario dell’insulina di questi anni, non parlano sempre dei “100 anni della scoperta dell’insulina”? In realtà l’inizio della terapia insulinica nell’uomo ha una data certa, il 23 gennaio 1922 a Toronto. Invece la scoperta dell’insulina avviene in una data precedente, anzi in date precedenti e certamente non a Toronto. Il “principio della secrezione interna del pancreas”, poi chiamato “insulina”, fu dapprima a lungo ipotizzato e poi ampiamente dimostrato nell’animale, grazie al lavoro di tanti ricercatori diversi nell’arco di decenni fra il 1880 e il 1921. Sì, la festa dei 100 anni è per l’uso dell’insulina nella terapia del diabete mellito, che cominciò con il trattamento della DKA, e poi con la sua prevenzione, per “allargarsi” infine attorno al 1990 al concetto moderno di terapia intensiva con target quasi-normoglicemia per la prevenzione a lungo termine della micro- e macroangiopatia (2-4). Mentre ricordiamo con grande riconoscenza il contributo canadese all’inizio della terapia insulinica, non dobbiamo dimenticare i tanti ricercatori che prima dei canadesi avevano scoperto l’insulina e reso alla fine possibile il miracolo di Toronto.

LA LUNGA STORIA CHE HA PORTATO ALLA SCOPERTA DELL’INSULINA E ALLA SUA APPLICAZIONE NELL’UOMO

Il quadro clinico della sindrome poliurica del diabete è stato noto per millenni. Areteo di Cappadocia coniò il termine “diabete” già un secolo prima di Cristo. Ma è solo nel 1678 che Thomas Willis descrive il sapore dolce delle urine di persone con poliuria (diabete), e aggiunge il termine “mellito”. Devono passare altri 100 anni prima che nel 1776 Matthew Dobson scopra che è il glucosio a dare il sapore dolce alle urine delle persone con diabete (5). La prima segnalazione sui rapporti fra diabete mellito e pancreas è di Thomas Cawley che nel 1788 osserva calcoli e danno pancreatico all’autopsia di un paziente con diabete (5).

La ricerca accelera nella seconda metà dell’Ottocento. Nel 1869 uno studente di medicina a Berlino, Paul Langhe-

rans descrive nella propria tesi di laurea i risultati della sua ricerca sull’istologia del pancreas, condotta sotto la guida del patologo Rudolph Virchow. Langherans (Fig. 2) osserva qualcosa di sconosciuto, la presenza di agglomerati di cellule immersi nel tessuto pancreatico, cellule con caratteristiche diverse da quelle pancreatiche (“isole”) (5). Langherans ovviamente non può immaginare di avere già identificato per la prima volta la sede cellulare della produzione di insulina nelle isole che da allora avrebbero portato il suo nome.



Figura 2 ♦ Paul Langherans, che per primo descrisse le insule pancreatiche nel 1869 che portano oggi il suo nome

Pochi anni dopo, nel 1890, Joseph von Mering con l’aiuto dello studente Oskar Minkowski osserva la comparsa di poliuria glicosurica dopo asportazione del pancreas di un cane (5). Ma furono ancora i patologi a richiamare l’attenzione sui rapporti fra pancreas e diabete. Eugene L. Opie (Fig. 3) descrive nel 1901 le lesioni degenerative jaline a carico delle insule pancreatiche trovate all’autopsia di persone con diabete (6).

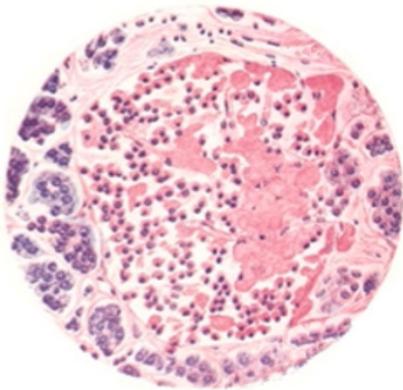


Figura 3 ♦ Eugene L. Opie (alto) nel 1901 descrive la degenerazione ialina di insule pancreatiche (basso) all'autopsia di una persona con diabete (6)

Queste fondamentali osservazioni di Opie, che oggi suonano di tanta modernità a sottolineare il danno beta-cellulare e il deficit di secrezione insulinica nella patogenesi del diabete mellito di tipo 2, portarono allora alla certezza che le insule pancreatiche avessero un ruolo chiave per l'omeostasi glicemica. Si intuì che le insule producevano un principio che regola il metabolismo dei carboidrati (“la secrezione interna del pancreas”), e che la comparsa del diabete mellito fosse la conseguenza di un deficit di questo ormone a causa di lesioni degenerative delle insule. È allora che cominciano i primi tentativi di estrarre dal pancreas e dalle sue insule il “principio della secrezione interna”, al quale viene dato il nome “insulina” già molti anni prima della conferma della sua esistenza. È il belga Jean de Meyer, che la chiama in lingua francese *in-*

suline (5), quasi contemporaneamente al padre dell'endocrinologia moderna, Sir Edward Albert Sharpey-Shafer, lo scopritore dell'adrenalina, che la chiama in inglese *insulin* nel 1910 e 1916 (5, 7-8).

Sono tanti i tentativi di estrazione del “principio della secrezione interna” dal pancreas che oggi vengono ricordati fra la fine dell'Ottocento e l'inizio del Novecento, anche in Italia (7). Émile Gley verifica l'ipotesi di Gustave-Édouard Laguesse (9) che le insule di Langherans secernono una sostanza che controlla il metabolismo del glucosio, e ottiene un estratto pancreatico di cui dimostra l'efficacia già prima del 1900, ma pubblica il risultato solo nel 1922 (10), dopo la pubblicazione di Banting e Best. John Rennie e Thomas Fraser ad Aberdeen, Scozia, somministrano (sia per via orale che s.c.) un preparato ricco di insule di pancreas di pesce a cinque persone con diabete, ma senza successo (5).

Georg L. Zülzer a Berlino mette a punto una tecnica di estrazione alcolico-salina di pancreas animale, e nel 1908 inietta il suo estratto in alcuni pazienti con diabete (Fig. 4).



Figura 4 ♦ Georg L. Zülzer, il primo ricercatore a condurre studi sistematici sulla somministrazione di un estratto pancreatico animale in persone con diabete dal 1908 al 1914

I risultati sono incerti per efficacia, Zülzer valutava solo la risposta clinica alla somministrazione dell'estratto, perché non era in grado di misurare la glicemia per la mancanza a quel tempo di un micrometodo analitico. L'estratto di Zülzer causava reazioni tossiche per le tante

impurità (5). Oskar Minkowski si interessa comunque al lavoro di Zülzer e manda il suo collaboratore J. Forschbach ad acquisire la metodica per poterla replicare nella clinica di Breslau. Ma Forschbach non fa certo un piacere a Zülzer quando, nel suo rapporto a commento degli esperimenti in cani e in persone con diabete, sottolinea di più gli effetti tossici dell'estratto pancreatico che il beneficio della pur dimostrata riduzione dell'iperglicemia, e ne sconsiglia la prosecuzione dell'uso nell'uomo (5, 11). Ma Zülzer continua a lavorare, e migliora l'efficienza e la purezza del suo estratto, e lo brevetta nel 1912 con il nome di *Acomatol* (12). Zülzer lavorava con il supporto di una ditta di Berlino (Shering), ed era aiutato nel fondamentale processo della purificazione dell'estratto da Camille Reuter, un chimico della ditta Roche, come racconta oggi Viktor Jörgens, già Executive Director dell'EASD per decenni, in una serie di ricerche storiche, esaltando il contributo tedesco ed europeo nel settore (13-14). Zülzer aveva anche concluso un contratto con la Hoffmann-La Roche, ma quest'ultima ben presto interruppe la collaborazione, forse anche a causa delle opinioni negative di Forschbach. E quando nel 1914 Zülzer sembra aver finalmente messo a punto la purificazione del suo estratto grazie anche al lavoro di Reuter (13-14), viene richiamato dall'esercito tedesco in occasione della prima guerra mondiale, il suo laboratorio è requisito per esigenze militari e le ricerche si interrompono (13-14). Finita la guerra Zülzer non potrà più riprendere le ricerche. Per le sue origini ebraiche è perseguitato dal regime nazista che nel frattempo era salito al potere, i beni gli vengono confiscati e decide di emigrare a New York, dove esercita come medico, e dove poi morirà nel 1949.

Ernest Scott a Chicago lavora ad una tesi sperimentale, e ripercorre le tappe di altri. Osserva la comparsa di diabete post-pancreasectomia nel cane e dimostra che un estratto acquoso del pancreas ne riduce la glicemia e la glicosuria. John J.R. MacLeod che a quel tempo lavorava all'Università di Chicago, non apprezza i risultati, e Scott abbandona Chicago e le ricerche. La sua tesi viene pubblicata dal direttore del laboratorio Carlson nel 1912 (15). Israel Kleiner fece esperimenti simili al Rockefeller Institute di New York, e li pubblicò nel 1919 (16). Descrive l'effetto transitorio della riduzione della glicemia di un'iniezione e.v. di estratto pancreatico, ma si sorprende di osservare una riduzione della glicosuria (Kleiner pensava che l'iperglicemia si sarebbe corretta con l'aumento della

glicosuria). Kleiner attribuisce la riduzione della glicosuria ad un "effetto tossico renale transitorio" dell'estratto pancreatico (!).

Nicolae Constantin Paulescu (Fig. 5) pubblica vari lavori scientifici, ma il più completo è quello dell'agosto 1921, nel quale riporta i risultati dei suoi studi sul cane (17).



Figura 5 ◆ Nicolae Constantin Paulescu

Paulescu aveva compiuto i suoi studi a Parigi. Nel 1891 era diventato interno all'Hôtel Dieu Hospital e si era laureato nel 1897, cominciando a lavorare presso l'Hôpital Notre-Dame Perpétuel Secours sotto la guida di Étienne Lanceraux, che aveva sostenuto l'origine pancreatico del diabete già prima dell'esperimento di Von Mering e Minkowski, e che aveva proposto la distinzione fra diabete "magro" e diabete "grasso". Paulescu torna a Bucarest nel 1900, e nel 1916 esegue esperimenti nel cane, poi interrotti a causa della prima guerra mondiale. Riprende il lavoro nel 1921 e pubblica, sempre 1921 in lingua francese, una chiara dimostrazione dell'efficacia del suo estratto pancreatico non solo nel ridurre iperglicemia e glicosuria, ma anche l'iperchetonemia e la chetonuria, e l'azoturia, anticipando il concetto moderno dell'azione insulinica non solo sul metabolismo dei carboidrati, ma anche su quello lipidico e proteico (17). Paulescu brevetta il suo estratto nel 1922 (*pancréine*). L'estratto di Paulescu necessitava però di un processo di purificazione, e di produzione

su larga scala, ma Paulescu non riuscì in questo intento, e non trasferì mai l'utilizzo nell'uomo. Nel 1923, quando il premio Nobel fu assegnato a Banting e MacLeod con la motivazione "...per la scoperta dell'insulina...", Paulescu protestò presso la Commissione per essere stato del tutto ignorato, e per il fatto sorprendente che Banting e Best nella loro pubblicazione (18) avevano fatto un'affermazione falsa scrivendo che il suo estratto non modificava la glicemia. Paulescu non ottenne mai risposta. Dopo la sua morte (1931), i suoi connazionali, ma non solo, hanno proseguito le battaglie per rivendicare il suo importante ruolo scientifico nel conseguimento dell'estratto pancreatico (19). È possibile, anzi probabile, che il forte anti-darwinismo e anti-semitismo (20) abbiano reso Paulescu invisibile alla comunità e lo abbiano condannato all'oblio scientifico, come sostenuto nel 1966 da Jan Murray (21), e più recentemente da De Leiva et al. (11).

COSA AVVENNE A TORONTO NEL 1920-22

Il successo del 23 gennaio 1922 a Toronto fu la coronazione del lavoro di quasi un anno e mezzo di Frederick G. Banting (Fig. 6) e colleghi. Banting era un giovane chirurgo ortopedico che viveva a London, Ontario, dove esercitava attività privata, ma era sostanzialmente disoccupato.



Figura 6 ♦ Frederick Grant Banting

Nell'ottobre 1920, Banting aveva avuto un incarico presso la locale London Western University come esercitatore in chirurgia ed anatomia. Nel preparare una lezione per studenti di fisiologia sul metabolismo dei carboidrati, la domenica del 30 ottobre 1920 Banting passa molte ore a leggere un articolo del patologo Moses Barron. Barron descriveva il riscontro autoptico di un raro caso di litiasi del Wirsung accompagnata da atrofia di tutto il pancreas esocrino mentre, in contrasto, le insule di Langerhans erano rimaste intatte in una persona che non aveva sviluppato diabete (22). Banting rimane come folgorato da questa lettura, e gli viene l'illuminazione di indurre sperimentalmente una degenerazione del pancreas esocrino previa legatura dei dotti, per poter mantenere intatta la parte endocrina, le insule, e poter quindi più facilmente estrarre il "prodotto della secrezione interna".

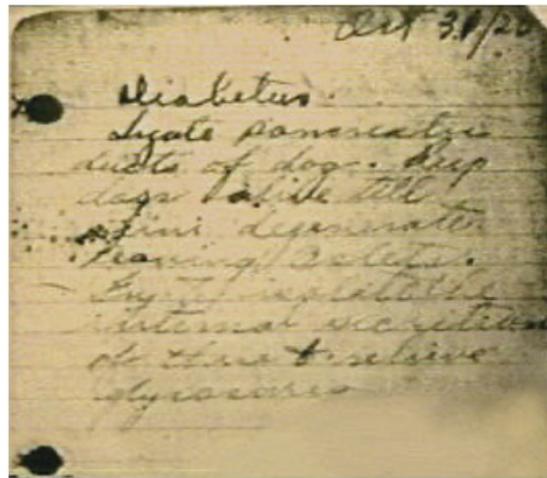


Figura 7 ♦ Scritto originale di Banting. In una notte insonne, alle 2 del mattino del 31 ottobre 1920, dopo aver letto l'articolo di Moses Barron. Banting scrive *Diabetes - Ligate pancreatic ducts of dogs. Keep dogs alive till acini degenerate leaving islets. Try to isolate the internal secretion of these to relieve glykosurea*

Questa sarà la base del progetto di ricerca che Banting presenterà a John J.R. MacLeod, e che poi attuerà con successo nell'estate 1921.

È questo il momento magico di Banting, è questa l'idea che lo porterà al successo del 23 gennaio 1922. Ma ci sono tappe intermedie da percorrere e ostacoli da superare. Banting si presenta al professor John J.R. MacLeod, che si era trasferito da Chicago per dirigere l'istituto di Fisiologia dell'Università di Toronto - a quel tempo un'autorità nel campo diabetologico - e gli espone la sua "idea". MacLeod

rimane scettico, ma questa volta è interessato al progetto, al contrario di quanto era successo anni prima con Scott, e mette a disposizione di Banting spazi e risorse. Quando Banting inizia la sperimentazione sui cani nell'estate 1921, ha anche l'aiuto di uno studente, Charles H. Best che rinuncia alle vacanze estive per lavorare con lui. Best ha solo un modesto ruolo tecnico, esegue gli ordini di Banting, ma misura la glicemia, a quei tempi una metodica complessa e non alla portata di tutti ricercatori. Soprattutto, Best sarà sempre al fianco di Banting, solidale con lui anche quando i rapporti con MacLeod si deteriorano (1). Banting inizia il lavoro nel giugno 1921, guidato dai consigli di Macleod, rende diabetico un cane dopo pancreatectomia, mentre in un altro cane lega i dotti pancreatici, e induce atrofia del pancreas. Successivamente asporta il pancreas atrofizzato e ottiene il suo estratto con "il principio della secrezione interna" che inietta nel cane diabetico. Banting osserva una chiara riduzione della glicemia.

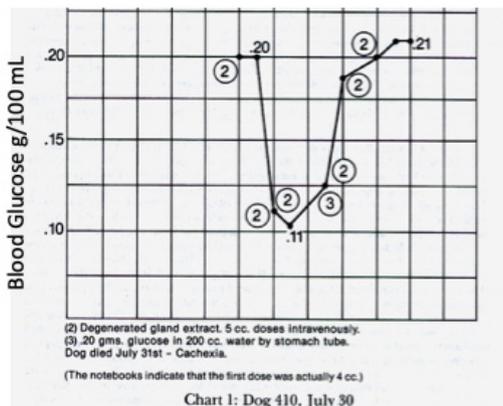


Figura 8 ♦ Primo esperimento in un cane diabetico post-pancreatectomia di Frederick G. Banting nell'estate 1921. L'iniezione e.v. dell'estratto pancreatico riduce transitoriamente l'iperglicemia. Da Bliss M. (1)

Nell'autunno 1921 Banting ha già molte conferme dell'efficacia del suo estratto in cani diabetici post-pancreatectomia, e si prepara all'iniezione nell'uomo, ma non gli viene dato il permesso di effettuare personalmente la somministrazione (1). L'11 gennaio 1922 l'estratto di Banting viene iniettato a Leonard Thompson, ma senza successo. L'arrivo del biochimico James B. Collip è providenziale per il processo di purificazione e il 23 gennaio 1922 l'estratto purificato ha successo in Leonard Thompson.

LA GLORIA A TORONTO, IL PREMIO NOBEL E LE CONTESTAZIONI

Nel 1923 viene assegnato il premio Nobel per la fisiologia e medicina a Frederick G. Banting, e John J.R. MacLeod per "la scoperta dell'insulina" (Fig. 9). Banting, una personalità non facile, che aveva da tempo deteriorato i rapporti con il direttore MacLeod, si sentì defraudato della scoperta ritenendo (ma a torto) che MacLeod non avesse avuto un ruolo importante nel successo dell'ottenimento dell'estratto e della terapia insulinica da lui iniziata. Banting divise polemicamente il premio con Charles H. Best. Da parte sua, MacLeod divise il premio con James B. Collip, una decisione che oggi giudichiamo quanto mai opportuna per onorare il ruolo chiave di colui che rese possibile il successo nell'uomo dell'estratto di Banting.



Figura 9 ♦ Il premio Nobel fu assegnato nel 1923 per "la scoperta dell'insulina" a Frederick G. Banting e John J.R. MacLeod (centro). Banting lo divise con Charles H. Best (destra), e MacLeod con James B. Collip (sinistra)

La gloria dei ricercatori di Toronto per il Nobel conseguito fu disturbata dalle proteste di coloro che prima di Banting avevano dimostrato l'efficacia del loro estratto: Zülzer, Scott, Kleiner, oltre al già citato Paulescu. Tutti costoro avevano già "scoperto" l'insulina, tutti costoro avevano già dimostrato l'efficacia del loro estratto pancreatico nell'animale e nell'uomo, anche se nessuno, prima dei ricercatori di Toronto, l'aveva poi applicata con successo all'uomo.

Fece bene la Commissione Nobel a dare il premio a Banting, che aveva avuto l'idea originale e l'aveva perseguita con grande ostinazione fino al successo, e a MacLeod che non solo aveva dato credito all'improbabile progetto dello sconosciuto e inesperto ricercatore Banting, ma che lo aveva anche aiutato grazie alla sua esperienza con suggerimenti tecnici per gli esperimenti. Ma la Commissione

Nobel si dimenticò di Collip, senza il lavoro del quale l'estratto di Banting non avrebbe avuto successo nell'uomo, e sarebbe finito in un vicolo cieco, un po' come nel caso di Zülzer.

E la Commissione Nobel, poi, fece male a dare il premio con la motivazione "per la scoperta dell'insulina". A Toronto non fu scoperta l'insulina, l'insulina era stata già scoperta da molti altri già citati sopra. A Toronto, l'insulina fu, prima, "riscoperta" e poi applicata con successo all'uomo. È stato questo secondo passaggio quello originale, quello innovativo, che ha cambiato la storia dell'endocrinologia e della medicina per sempre.

La Commissione Nobel, nel dare il premio ai canadesi, avrebbe dovuto usare la motivazione "...per invenzione della terapia insulinica", e contemporaneamente, avrebbe dovuto istituire un altro premio "per la scoperta dell'insulina" per i tanti ricercatori che avevano già fatto la scoperta in precedenza.

PERCHÉ IL MIRACOLO È SUCCESSO A TORONTO, NEL NORD-AMERICA E NON IN EUROPA?

Molti ricercatori avevano ottenuto un estratto pancreatico da animali, sia pure con risultati incostanti per efficacia, e sempre gravato da reazioni tossiche a causa delle tante impurità. Questo fu il caso di Zülzer in Germania, e anche quello di Paulescu in Romania. Anche l'estratto di Banting a Toronto aveva un'efficacia incostante e causava reazioni tossiche, come dimostrò la prima somministrazione a Leonard Thompson l'11 gennaio 1922. Eppure, alla fine, il "miracolo" si verificò a Toronto e non in Europa.

La prima guerra mondiale ebbe certamente un forte impatto negativo sulla ricerca in Europa. Zülzer in Germania e Paulescu in Romania furono entrambi richiamati come medici militari già nel 1914, e rimasero in questo status per anni. L'impatto della guerra, invece, fu minore nel Nord-America, anche se Banting fu mandato sul fronte francese (e fu ferito), ma solo nel giugno del 1918.

È un po' paradossale che sia stato un chirurgo ortopedico, che poco o nulla sapeva di diabete e tanto meno di ricerca, che aveva ottenuto il suo estratto pancreatico da buon ultimo dopo altri, Zülzer e Paulescu ben più qualificati di lui, ad avere alla fine successo e gloria per la scoperta della terapia insulinica del diabete. Ma, oltre alla guerra, c'è più di una ragione per spiegare il perché il miracolo è successo a Toronto. Banting si trovò a lavo-

rare in un "sistema" strutturato di ricerca dell'Università di Toronto, un ambiente ben diverso da quello di ricerca individuale, incerta e solitaria di Zülzer a Berlino e ancor più di Paulescu a Bucarest. Nel mondo nord-americano la ricerca già a quel tempo dimostra di essere solidamente strutturata, e in grado di offrire molteplici opportunità, collaborazioni, oltre che supporto istituzionale. In Canada, come negli USA, la ricerca era già inserita in un sistema che la riconosce, la tutela, la promuove, e questa realtà e questo spirito sono già nella mentalità nord-americana oltre un secolo fa, come oggi. Questo lo sanno bene coloro che hanno fatto ricerca di base e/o clinica nel nord America. Basta pensare come a Banting, un signor nessuno della ricerca nell'anno 1920, sia stato sufficiente avere un'idea originale, innovativa da testare un progetto forse azzardato ma razionale e affascinante al contempo - far degenerare prima il pancreas esocrino per poi meglio ottenere il principio della secrezione interna - presentarla ad un noto esperto di diabete, il prof. John J.R. MacLeod, perché costui concedesse spazi e risorse in nome dell'interesse della ricerca, della curiosità scientifica, della missione a scoprire cose nuove. A Toronto, il progetto di Banting prende il largo, e quando ci sono difficoltà per i risultati, Banting è consigliato e aiutato da MacLeod prima, è soccorso da Collip poi, e infine, con la dimostrazione che l'estratto pancreatico funziona, è l'industria farmaceutica Eli Lilly che mette a disposizione il suo potenziale industriale di ricerca per l'ulteriore purificazione e per la produzione di massa dell'insulina (1). Ecco il "sistema" che invece è mancato a Zülzer, per la cui ricerca la ditta Hofmann-La Roche esprime un miope "non interesse" industriale, e verso il quale uno scienziato dell'epoca come Forschbach valorizza di più i difetti e i rischi dell'estratto pancreatico che i pregi e le grandi potenzialità, affossando definitivamente la ricerca di Zülzer (5, 13-14). E con le dovute differenze, considerazioni analoghe valgono anche per Paulescu, isolato nella sua remota Romania, in condizioni ben lontane da quelle dei suoi rivali ricercatori all'Università di Toronto. È quasi una confessione quella che lo stesso Paulescu fa, nel 1924, raccontando tutta l'evoluzione della sua ricerca: i brillanti esperimenti sui cani nel 1916 pubblicati in ritardo, solo nel 1921; la lentezza progressi nella purificazione del suo estratto, non avendo attorno a sé competenze biochimiche; la mancanza di industrie interessate alla ulteriore purificazione dell'estratto e alla sua produzione di massa

(23). Quello che rimane un pregevole lavoro scientifico di Paulescu (17) viene infine offuscato, e addirittura oscurato dalle sue idee anti-semitiche, come risulta da alcuni suoi scritti (20).

LE TAPPE SUCCESSIVE LUNGO 100 ANNI FINO AL 2022

Il 23 gennaio 1922 fu chiaro che l'“estratto pancreatico” di Toronto avrebbe potuto salvare un numero inestimabile di vite umane. E cominciò subito un lavoro febbrile, da un lato, un continuo processo di purificazione, continuato nei decenni fino all'ottenimento di insulina umana nel 1980 con la tecnica del rDNA. Dall'altro, un grande sforzo per produrre quantità industriali dell'estratto e soddisfare le richieste da parte dei tanti pazienti di tutto il mondo. Questo fu possibile già nel 1922 grazie al grande impegno della ditta farmaceutica Eli Lilly che produsse gratis per un anno l'insulina, ben presto seguito dalle europee Nordisk e Novo (oggi NovoNordisk) ed Hoechst (oggi Sanofi). Queste tre aziende, da sempre leader mondiali della produzione di insulina, hanno contribuito a sviluppare formulazioni insuliniche via via sempre più innovative, fino ad arrivare ai giorni nostri alla produzione degli analoghi (“designer insulins”) (24). Ma quest'ultima è storia contemporanea, assai più nota di quella remota dell'origine della terapia insulinica.

L'USO DELL'INSULINA A DISTANZA DI 100 ANNI

Cento anni fa l'estratto pancreatico di Toronto ha risolto la DKA. Nel diabete mellito di tipo 1 l'insulina rimane un salvavita prevenendo la DKA, e il suo necessario uso con la strategia del basal-bolus rimane indiscutibile ed indiscusso, oggi come allora. Ma oggi, sia nel diabete di tipo 1 che in quello di tipo 2, l'insulina consente anche e soprattutto, di prevenire le complicanze a lungo termine (3-4), laddove usata secondo il modello di rimpiazzo fisiologico (25).

Nel diabete mellito di tipo 2, l'uso dell'insulina in cento anni di storia ha avuto momenti di fortuna alterni. Gli indiscutibili benefici sul controllo glicemico che solo l'insulina può raggiungere nella maggioranza delle persone con diabete di tipo 2, sono stati in parte oscurati dalle tante critiche degli effetti collaterali, e delle presunte conseguenze del suo uso cronico, quali l'aumento di peso,

il rischio di ipoglicemia, l'accelerazione dell'arteriosclerosi, la comparsa di cancro, la maggiore mortalità, tanto per citare le più note. Dimenticando però dettagli importanti, per esempio che 1), l'aumento di peso con la terapia insulinica è soprattutto un recupero di massa magra persa per il precedente e spesso lungo scompenso catabolico, non un guadagno di peso nuovo, e quindi è un benefico effetto anabolico associato al buon controllo glicemico e migliorata (non peggiorata!) sensibilità insulinica; 2), che il rischio di ipoglicemia è storicamente legato all'uso non razionale del passato di insuline pre-miscelate e insulina prandiale (24), laddove invece l'odierno uso razionale dell'insulina basale riduce o annulla il rischio ipoglicemia (26), soprattutto con gli analoghi ritardo di seconda generazione (27); 3) che il timore di arteriosclerosi accelerata è stato smentito dallo studio UKPDS (3) e ORIGIN (28), nel quale anzi, l'insulina basale tende a indurre una minore progressione di placche aterosclerotiche carotidiche (29); 4), che l'insulina riduce, non aumenta il rischio di cancro migliorando il controllo glicemico, e che il rischio cancerogeno è secondario all'obesità del diabete di tipo 2 e non alla sua terapia, come dimostrato in occasione della vivace polemica di qualche anno fa sul rischio di glargine (30-31); 5), che l'insulina allunga, non accorcia la vita, e che gli studi epidemiologici che hanno osservato che le persone che usano insulina vivono meno a lungo (e fanno più cancro) di quelle che non usano insulina, sono viziati dalla “reverse causality”, cioè usano insulina perché sono “più” malati e come tali muoiono prima (30).

L'insulina basale è una grande risorsa per le persone con diabete di tipo 2. Laddove metformina e/o inibitori DPP-IV non riescono, l'insulina basale da sola, o in associazione a un GLP-1 RA, consente un agevole controllo glicemico con basso o nullo rischio di ipoglicemia, senza aumento di peso, e con beneficio cardio-vascolare, oltre a quello del rischio micro-angiopatico. Se la glicemia post-prandiale rimane alta, alla combinazione insulina basale e GLP-1 RA si aggiunge “a demand” l'insulina prandiale, che in questi casi richiede poche unità, riducendo quindi il rischio ipoglicemia e aumento di peso. Nel tipo 2, l'insulina è spesso “diversamente indispensabile” come nel diabete di tipo 1.

CONCLUSIONI

Quante vite ha salvato la terapia insulinica iniziata il 23 gennaio 1922? Assumendo che l'incidenza di diabete di tipo 1 sia stata costante negli scorsi 100 anni, e che ogni singola persona con diabete di tipo 1 sarebbe morta senza terapia insulinica, in Italia l'insulina ha salvato fino ad oggi almeno 500 mila persone con tipo 1. Assumendo che nel mondo l'incidenza del tipo 1 sia stata simile a quella in Italia, le vite salvate nel globo in 100 anni diventano 50 milioni. E se si aggiunge la quota di persone con diabete di tipo 2 salvate dall'insulina, nel mondo siamo probabilmente a 500 milioni di vite risparmiate.

L'insulina non è solo il farmaco salva-vita più importante mai scoperto per il diabete. L'insulina è anche l'unico mezzo per prevenire la micro- e macro-angiopatia e MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) in tutte le persone con diabete di tipo 1 e nel 30-40% di quelle con diabete di tipo 2. Basti pensare quel che succederebbe a quest'ultime se si sospendesse l'insulina in termini di aumento dell'A_{1c}, a quanti MACE ne seguirebbero nei mesi e negli anni a causa del grave deterioramento metabolico non trattabile con farmaci non-insulina. Per questo gran numero di persone, l'insulina è il più potente rimedio di protezione cardiovascolare.

A 100 anni dall'inizio della terapia insulinica, ci attendiamo dalla ricerca un altro, altrettanto clamoroso *breakthrough* che porti alla "cura" del diabete senza iniezioni di insulina e senza bisogno di misurare la glicemia. In attesa di questo secondo miracolo, oggi festeggiamo e continuiamo a goderci nel frattempo il primo, il dono della terapia insulinica. Ce lo ha consegnato Frederick G. Banting, l'ultimo dei tanti tedofori della ricerca sull'insulina che molto hanno corso prima di lui, per consegnare la torcia con il fuoco con cui accendere la terapia insulinica quel 23 gennaio 1922.

BIBLIOGRAFIA

- Bliss M. The discovery of insulin. The University of Chicago Press, 1982.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-86, 1993.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12; 352(9131): 837-53.
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. 2016 May; 39(5): 686-93. doi: 10.2337/dc15-1990. Epub 2016 Feb 9.
- Stylianou C, Kelnar C. The introduction of successful treatment of diabetes mellitus with insulin. *JR Soc Med* 102: 298-303, 2009.
- Opie EL. The relation of diabetes mellitus to lesions of the pancreas. Hyaline degeneration of the islands of langerhans. *J Exp Med*. 1901 Mar 25; 5(5): 527-40. doi: 10.1084/jem.5.5.527.
- Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, Martini M. The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Oct 23; 9: 613. doi: 10.3389/fendo.2018.00613.
- Sharpey-Schaffer EA. The Endocrine Organs. London: Longmans, Green and Co., 1916 [Google Scholar]
- Laguesse GE. Sur la formation des îlots de Langerhans dans le pancreas. *CR Soc Biol* 45: 819, 1893.
- Gley É. Sur la secretion interne du pancreas et son utilisation therapeutique. *CR Soc Biol* 2: 1322-25, 1922.
- de Leiva A, Brugués E, de Leiva-Pérez A. The discovery of insulin: continued controversies after ninety years. *Endocrinol Nutr*. 2011 Nov; 58(9): 449-56.
- de Leiva-Hidalgo A, De Leiva-Pérez A. Pancreatic extracts for the treatment of diabetes (1889-1914): *Acomatol Am J Ther* 0: 1-12, 2019.
- Jörgens V. They got very near the goal: Zülzer, Scott, and Paulescu. In: *Unveiling diabetes - historical milestones in diabetology*. Jörgens V, Porta M (eds). *Front. Diabetes, Basel, Karger* 29: 58-72, 2020.
- Jörgens V. The discovery of insulin in 1914: Georg Zülzer, from Berlin, and Camille Reuter, the forgotten chemist from Luxembourg. *Diabetes Metab*. 2021 Jul; 47(4): 101180. doi: 10.1016/j.diabet.2020.07.007. Epub 2020 Aug 1.

15. Scott EL. On the influence of intravenous injections of an extract of the pancreas on experimental pancreatic diabetes. *Am J Physiol* 29: 306-10, 1912.
16. Kleiner IS. The action of intravenous injection of pancreas emulsions in experimental diabetes. *J Biol Chem* 40: 153-70, 1919.
17. Paulescu NC. Research sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. *Arch Int Physiol* 7: 85-109, 1921.
18. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 7: 251-66, 1922.
19. Ionescu-Tirgoviste C. The re-discovery of insulina. Bucharest, Editura Geneze, 1996.
20. Laron Z, Nicolae C. Paulescu--scientist and politician. *Isr Med Assoc J*. 2008 Jul; 10(7): 491-93.
21. Murray J. The search for insulin. *Scottish Med J* 14: 286-95, 1969.
22. Barron M. The Relation of the Islets of Langerhans to Diabetes with Special Reference to Cases of Pancreatic Lithiasis. *Surg Gynecol Obstet* 31: 437-48, 1920.
23. Paulescu NC. Traitment du diabète, *La Press Médicale* 19: 202-4, 1924.
24. Owens DR, Monnier L, Ceriello A, Bolli GB. Insulin Centennial: Milestones influencing the development of insulin preparations since 1922. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Jan; 24(Suppl 1): 27-42. doi: 10.1111/dom.14587. Epub 2021 Nov 24.
25. Bolli GB, Porcellati F, Lucidi P, Fanelli CG. The physiological basis of insulin therapy in people with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 May; 175: 108839. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108839. Epub 2021 Apr 28.
26. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003 Nov; 26(11): 3080-86. doi: 10.2337/diacare.26.11.3080.
27. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, Sieber J, Stella P, Wang X, Frías JP, Roussel R, Bolli GB. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care*. 2018 Oct; 41(10): 2147-54. doi: 10.2337/dc18-0559. Epub 2018 Aug 13.
28. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012 Jul 26; 367(4): 319-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858. Epub 2012 Jun 11.
29. Lonn EM, Bosch J, Diaz R, Lopez-Jaramillo P, Ramachandran A, Hâncu N, Hanefeld M, Krum H, Ryden L, Smith S, McQueen MJ, Dyal L, Yusuf S, Gerstein HC & GRACE and ORIGIN Investigators (2013). Effect of insulin glargine and n-3FA on carotid intima-media thickness in people with dysglycemia at high risk for cardiovascular events: the glucose reduction and atherosclerosis continuing evaluation study (ORIGIN-GRACE). *Diabetes Care* 36(9): 2466-74, doi: 10.2337/dc12-2129.
30. Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. *Lancet*. 2009 Aug 15; 374(9689): 511-513. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61307-6. Epub 2009 Jul 17.
31. Owens DR, Rosenstock J, Bolli GB. Insulin glargine and cancer: cause and effect unproven. *Pract Diab Int* 26: 256-57, 2009.

La terapia insulinica nel diabete mellito di tipo 2

Insulin treatment of type 2 diabetes mellitus

Anna Toffalini, Alessandro Mantovani, Giacomo Zoppini

U.O.C. di Endocrinologia, Diabete e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2201b>

ABSTRACT

Type 2 diabetes is a very common metabolic disorder worldwide. The main defects of this disease are insulin resistance and a β cell dysfunction, leading to a reduction of insulin secretion over time. Insulin secretion is a complex mechanism that involves interactions among all the cells of the pancreatic islet. In addition, glucolipotoxicity may affect reversibly insulin secretion in type 2 diabetes. In recent years, several novel treatments have been becoming available for type 2 diabetes, nevertheless insulin still maintains an important role overall in specific situations including severe metabolic decompensation or pregnancy. The aim of the present narrative review is to discuss the main indications of insulin in the treatment of type 2 diabetes.

KEYWORDS

Type 2 diabetes, insulin, therapy, β .

INTRODUZIONE

La terapia insulinica nel diabete mellito di tipo 1 è salva vita, mentre nel diabete mellito di tipo 2 (DMT2) si inserisce in situazioni precise e particolari all'interno della storia naturale della malattia. Il DMT2 è una malattia cronica caratterizzata da insulino resistenza e, principalmente, da una progressiva riduzione della massa e funzione delle cellule β dell'insula pancreatica che può condurre a deficienza di insulina.

Lo scopo del presente articolo è sottolineare quali situazioni richiedano, attualmente, un trattamento con insu-

lina nel diabete di tipo 2 e quali innovazioni ci attendono dietro l'angolo. Tuttavia, per meglio comprendere il ruolo della terapia insulinica nel DMT2 è importante rivedere brevemente alcuni aspetti della sua fisiopatologia, soprattutto in riferimento alla funzione dell'insula pancreatica, e ricordare come condizioni quali la glucolipotossicità possano alterare la secrezione di insulina.

A livello cellulare, il segnale insulinico inizia quando l'ormone legandosi al proprio recettore innesca dei cambiamenti conformazionali che trasformano il recettore in un enzima dotato di attività tirosin chinasi che prima autofosforila sé stesso e successivamente altre molecole come IRS e SHC (1). Le due vie di segnale che vengono attivate dal recettore regolano da un lato il metabolismo e dall'altro la crescita cellulare nei tessuti bersaglio: muscolo scheletrico, tessuto adiposo e fegato. Il muscolo scheletrico è l'organo più rappresentato a livello corporeo ed è il sito primario della utilizzazione del glucosio. La insulino resistenza del muscolo scheletrico apporta il contributo maggiore all'alterazione dell'omeostasi del glucosio dell'intero organismo (2).

L'insula pancreatica è un microcosmo dove diverse cellule svolgono funzioni di regolazione paracrina e autocrina fondamentali per la corretta secrezione di insulina. Si ritiene siano molti i segnali che se alterati portino ad una disfunzione delle cellule β e, probabilmente, ad una riduzione della massa e funzione delle stesse. La distribuzione delle cellule β nell'insula pancreatica svolge un ruolo cri-

tico per la secrezione di insulina attraverso la generazione di un'attività ritmica (3). Sono state identificate delle cellule β "Leader" che una volta attivate generano delle onde di concentrazione di calcio che, diffondendosi alle cellule vicine, stimolano delle pulsazioni di secrezione di insulina (4). È stato osservato che le cellule β "Leader" possono diventare bersaglio di insulti infiammatori e, soprattutto, di glucolipotossicità portando ad una disfunzione beta-cellulare (3). Le cellule β "Leader" sono essenziali per la secrezione insulare sincronizzata dell'insulina e qualsiasi meccanismo che le distrugga può contribuire all'inizio del diabete. Tuttavia, di recente è stato riportato che la depolarizzazione delle cellule β "Leader" è sufficiente per stimolare un'attività elettrica e onde della concentrazione del calcio, ma è improbabile per una cellula fornire una corrente sufficiente a ripolarizzare l'intera isola (5). Viene pertanto suggerito il possibile coinvolgimento di fattori diffusibili, rilasciati da cellule o gruppi di cellule specializzate all'interno dell'isola, come l'ossido nitrico, il monossido di carbonio o l'acido γ -aminobutirrico. È questa un'area di intenso studio (5).

Le giunzioni GAP forniscono una delle basi micro-anatomiche per un'appropriata secrezione insulinica glucosio-indotta. In particolare, la giunzione GAP Cx36-gap svolge un ruolo importante di modulazione della soglia e della cinetica della secrezione di insulina (6-7). L'accoppiamento delle cellule β migliora la sintesi e la secrezione dell'insulina, mentre il disaccoppiamento porta ad un'alterata funzione delle cellule β (8). Recenti studi hanno dimostrato l'esistenza di una transizione nell'attività delle cellule β glucosio-indotta grazie al coordinamento dell'attività attraverso segnali delle giunzioni GAP e interazioni paracrine (9). La risposta insulinica delle cellule β al glucosio è un'azione collettiva e coordinata che coinvolge le giunzioni GAP (9).

Le vescicole extracellulari (VE) svolgono un ruolo nella comunicazione tra le cellule β . VE pro-infiammatorie inducono una perdita completa della secrezione insulinica glucosio-indotta e promuovono un trascrittoma insulare pro-infiammatorio (10). In dettaglio, sembra che miRNA derivati da VE siano i mediatori di effetti deleteri e che con questa modalità si diffondano alle cellule β (11). Il trasferimento di VE è un importante meccanismo di comunicazione che regola la funzione delle cellule β e rappresenta un bersaglio per strategie terapeutiche future.

Le cellule non β dell'isola pancreatica svolgono importanti funzioni di regolazione e loro alterazioni possono essere alla base di disfunzioni della secrezione di insulina. Il glucagone, prodotto dalle cellule α , stimola la funzione beta-cellulare, mentre l'insulina ha un effetto inibitorio sulla secrezione di glucagone (12). Questa comunicazione tra α e β cellule serve a mantenere livelli circolanti di glucosio stabili (13). Le cellule β rilasciano fattori che inibiscono la funzione delle cellule α che a loro volta producono, oltre al glucagone, fattori che regolano l'attività delle cellule β (12). Questa comunicazione avviene sia con meccanismi autocrini che paracrini. In un modello sperimentale è stato dimostrato che la secrezione di insulina deve essere amplificata da input provenienti dalle cellule α vicine (14). Un ruolo importante sullo stimolo della secrezione di insulina è svolto dal proglucagone, prodotto dalle cellule α , e che viene convertito a GLP-1 sia nelle cellule L intestinali sia nelle stesse cellule α . Alterazioni di questo sistema portano alla perdita di uno stimolo incrementale sulla secrezione di insulina (15). Le cellule α secernono acetilcolina che potenzia la secrezione di insulina glucosio-indotta (16). Le cellule α umane esprimono trasportatori per l'acetilcolina che viene rilasciata in risposta alle concentrazioni di glucosio e amplifica la risposta beta-cellulare (16). Ogni alterazione della comunicazione tra cellule α e β , comprese le cellule intestinali, può compromettere la secrezione di insulina glucosio-indotta e portare ad iperglicemia.

Nell'isola pancreatica sono presenti anche le cellule δ che producono somatostatina. Questo ormone inibisce la secrezione sia di insulina che di glucagone. La struttura delle cellule δ è composta da filopodi, che svolgono un ruolo essenziale nella funzione beta-cellulare (17). I filopodi sono strutture dinamiche che contengono un macchinario secretorio e permettono alle cellule δ di raggiungere un grande numero di cellule β nell'isola. Diversi fattori di crescita endogeni possono modulare l'attività dei filopodi (17). La distruzione di questi meccanismi di regolazione può contribuire ai primi stadi della perdita di funzione beta-cellulare e all'inizio del diabete.

Vari fattori, prodotti dalle cellule endoteliali, sono importanti nella proliferazione delle cellule β , tra essi il VEGF-A, il fattore di crescita epatocitario e componenti della membrana basale, svolgono un ruolo importante (18). Nel diabete le cellule endoteliali hanno un fenotipo disfun-

zionale che contribuisce alla perdita di funzione della cellula β (18).

Il mantenimento della normoglicemia implica un certo grado di adattamento dell'insula pancreatica. Un aumento della domanda di insulina può portare ad un aumento della massa beta-cellulare. Pertanto, ogni cambiamento in questo meccanismo di plasticità beta-cellulare può determinare l'incapacità a mantenere una glicemia normale e lo sviluppo di diabete (19).

Diverse cellule pancreatiche sono in grado di differenziarsi in cellule β funzionanti per compensare la riduzione di secrezione di insulina e mantenere una glicemia normale (20). Cellule α e δ , ottenute da donatori diabetici e non diabetici, possono essere riprogrammate dai fattori di trascrizione Pdx1 (Pancreatic and Duodenal Homeobox 1) e MAF e produrre e secernere insulina in risposta al glucosio (21).

Nel paziente diabetico con scarso controllo metabolico e iperglicemia di lunga durata (glucolipotossicità) è stata osservata una perdita di plasticità delle cellule β (22). È pertanto importante ristabilire un buon controllo della glicemia sin dalle fasi iniziali del DMT2 se francamente scompensato (23).

La plasticità delle cellule β è importante perché una perdita di massa di circa il 50% si traduce in una riduzione di circa l'80% della funzione beta-cellulare (23).

INSULINA, QUANDO SERVE?

Il ventaglio di scelte terapeutiche a disposizione per il paziente con DMT2 si è ampliato negli ultimi decenni, grazie allo sviluppo di farmaci ipoglicemizzanti sia orali che iniettivi diversi dall'insulina. Questi nuovi farmaci posseggono profili di efficacia, di sicurezza e in alcuni casi anche di protezione cardiorenale prima impensabili, consentendo al diabetologo di personalizzare la terapia e di "cucirla" sul paziente in base alle sue comorbidità ed al suo profilo di rischio. La domanda che sorge spontanea in questo nuovo scenario è: quale ruolo trova l'insulina? Numerose sono tuttora le situazioni che richiedono il suo utilizzo (Tab. 1) (24-25). Innanzitutto, le condizioni cliniche caratterizzate da uno scompenso metabolico acuto. La chetoacidosi e la sindrome iperglicemica iperosmolare, quadri severi che si possono presentare sia all'esordio di diabete sia durante la malattia. La loro fisiopatologia riconosce come fattore scatenante proprio la carenza di

insulina; ne segue che la risoluzione non può prescindere dalla somministrazione della stessa. In queste situazioni l'insulina deve essere somministrata per via sistemica.

Tabella 1 ♦ **Indicazioni al trattamento insulinico nel paziente con diabete mellito di tipo 2**

Scompenso glicemico sintomatico, in particolare in diabete di recente diagnosi
Chetoacidosi diabetica o sindrome iperglicemica iperosmolare
Malattie acute importanti o interventi chirurgici
Pazienti ospedalizzati non stabilizzati o durante nutrizione enterale o parenterale
Trattamento steroideo cronico
Fase di programmazione della gravidanza e gestione dell'iperglicemia in gravidanza
Controindicazioni o intolleranza alle terapie ipoglicemizzanti non insuliniche

Anche in assenza di tali quadri, la terapia insulinica dev'essere presa in considerazione in caso di scompenso glicemico, soprattutto se prolungato nel tempo, e sintomi specifici del diabete. In queste situazioni si instaura una condizione di glucolipotossicità che, come ricordato nella parte introduttiva, può compromettere a più livelli la funzione dell'insula pancreatica. In particolare, il trattamento insulinico precoce nel paziente con DMT2 scompensato di nuova diagnosi permette di ottenere un miglior controllo glicemico che può prolungarsi nel tempo anche se il trattamento viene successivamente modificato. Questi benefici a lungo termine sembrerebbero riconducibili alla rimozione dell'impatto negativo della glucolipotossicità sulla secrezione beta-cellulare e sull'azione insulinica (26-27).

Un piccolo studio del 1997 aveva mostrato per primo che, in 9 su 13 pazienti con DMT2 di recente diagnosi non controllato con la dietoterapia e l'esercizio fisico, il trattamento con infusione sottocutanea insulinica in continuo per 2 settimane permetteva di ristabilire il compenso glicemico e di mantenerlo per un periodo variabile (da 9 a 59 mesi, in alcuni casi grazie ad un secondo trattamento insulinico intensivo effettuato per deterioramento del compenso glicemico) senza necessità di farmaci (28).

Tale risultato è stato poi confermato da numerosi trial osservazionali e prospettici randomizzati, che hanno dimo-

strato su ampi campioni di pazienti che un periodo di terapia insulinica intensiva in fase precoce si associa ad un miglioramento significativo della funzione beta-cellulare attraverso la riduzione della glucotossicità e della lipotossicità (29-32). Uno di essi ha evidenziato la preservazione della risposta insulinica acuta ad uno stimolo glucidico, suggerendo un potenziale ruolo della terapia insulinica nel modificare il decorso della malattia (32).

Una metanalisi del 2013 ha concluso che un breve periodo (14-21 giorni) di terapia insulinica intensiva in pazienti con DMT2 di nuova diagnosi (HbA1c al baseline 9,7-11,9%, BMI 24-27,7 Kg/m²) porta effetti benefici sulla funzione beta-cellulare e sull'insulino resistenza, con remissione di malattia a 12 mesi ottenuta nel 46% dei pazienti trattati (33).

Altre indicazioni della terapia insulinica sono gli eventi acuti importanti - ad esempio insufficienza renale acuta, insufficienza respiratoria acuta, scompenso cardiaco acuto, infarto del miocardio, insufficienza epatica severa, infezioni gravi - a causa delle controindicazioni e limitazioni che presentano gli altri principi farmacologici (24-25).

Per raggiungere e mantenere un controllo metabolico adeguato in occasione di interventi chirurgici maggiori, quando elevati livelli di glicemia nel periodo perioperatorio sono associati ad un maggior rischio di complicanze infettive e non infettive, è generalmente indicata la terapia insulinica, per la maggior efficacia, sicurezza e maneggevolezza rispetto alle altre terapie (34). In particolare, lo schema insulinico basal-bolus ha dimostrato di ottenere un miglior compenso glicemico rispetto alla somministrazione di insulina al bisogno ("sliding scale") nei pazienti con DMT2 sottoposti a chirurgia (35). Alcuni studi recenti hanno mostrato una maggior efficacia degli agonisti recettoriali del GLP-1 rispetto all'infusione insulinica nel controllo delle glicemie perioperatorie (34), tuttavia tali dati preliminari richiederanno conferme su campioni più ampi.

Benché numerose linee guida si siano espresse negativamente sull'utilizzo di ipoglicemizzanti non insulinici nel paziente ospedalizzato, i dati provenienti da trials randomizzati controllati e da studi osservazionali suggeriscono che alcune categorie (principalmente metformina, inibitori di DPP-4 ed agonisti recettoriali del GLP-1) possono trovare indicazione nei pazienti non critici con iperglicemia lieve o moderata (24, 34). L'insulina rimane

comunque la terapia di scelta nel paziente ospedalizzato non stabilizzato, alla luce delle controindicazioni e dei profili di cinetica degli altri principi attivi, con schemi terapeutici diversificati a seconda della severità dell'iperglicemia e delle condizioni cliniche (24, 34). Si rende inoltre indispensabile la somministrazione di insulina durante la nutrizione enterale o parenterale o l'utilizzo di farmaci steroidei ad alte dosi, per controllare in maniera tempestiva l'aumento dei livelli glicemici.

L'insulina rappresenta l'opzione terapeutica più sicura ed efficace in caso di iperglicemia associata a terapia steroidea (24). Teoricamente, tutti i farmaci ipoglicemizzanti potrebbero essere impiegati in questa condizione; tuttavia molti di questi farmaci presentano limitazioni all'utilizzo, legate alle loro controindicazioni ed effetti collaterali, alle comorbidità dei pazienti e alla farmacocinetica e farmacodinamica dei glicocorticoidi e degli stessi ipoglicemizzanti (36-37). In letteratura vengono proposti due differenti schemi terapeutici. Il primo, che consiste nell'utilizzo della sola insulina prandiale, si fonda sull'osservazione che l'andamento circadiano delle glicemie nei pazienti con diabete indotto da steroidi a monosomministrazione giornaliera sia caratterizzato da un picco iperglicemico dopo pranzo che tende a ridursi dopo cena e spesso a normalizzarsi durante le ore notturne (36). Il secondo approccio prevede l'utilizzo della sola insulina basale, ed è basato sulla farmacocinetica steroidea: due tra gli steroidi più comunemente usati, prednisone e prednisolone, presentano un picco d'azione a 4-8 ore e una durata dell'effetto sulle glicemie tra le 12 e le 16 ore (36, 38), mentre il desametasone potrebbe avere un effetto ancora più prolungato (39).

Un ulteriore importante ambito di utilizzo della terapia insulinica all'interno del DMT2 è costituito dalla gravidanza. Già in fase di programmazione della stessa è raccomandata la sospensione degli antidiabetici orali e della terapia iniettiva non insulinica con contestuale avvio di terapia insulinica, che andrà poi proseguita durante tutta la gravidanza, in quanto mancano evidenze certe sulla sicurezza degli altri principi attivi sia durante la fase del concepimento sia durante la gravidanza (24). La metformina trova un impiego in alcune realtà, ma in Italia non è al momento raccomandata in attesa di ulteriori dati certi sulla sua sicurezza nel lungo periodo in termini di esiti materni e fetali. L'indicazione all'ottimizzazione del compenso glicemico, perseguendo valori di HbA1c il più possi-

bile vicini alla normalità – compresi tra 6 e 6,5%, o <6% se tale obiettivo può essere raggiunto in assenza di ipoglicemie significative (24, 40) – richiede solitamente l'impostazione di uno schema insulinico basal-bolus anche nella paziente con DMT2, già in fase di pre-concepimento. Per quanto riguarda la scelta della molecola da utilizzare, le evidenze di sicurezza ed efficacia provenienti dagli studi disponibili finora raccomandano l'impiego di insuline lispro o aspart come analoghi ad azione rapida e di insulina detemir o glargine come analoghi ad azione ritardata (24). Infine, l'insulina si rende necessaria in caso di controindicazioni o intolleranza agli altri ipoglicemizzanti e di fallimento dei trattamenti non insulinici.

I RISCHI

Tabella 2 ♦ I Rischi del trattamento insulinico

Ipoglicemia
Aumento ponderale
Rischio cardiovascolare (CV)
Rischio tumorale (prostata, fegato, colon retto)

L'ipoglicemia, il rischio più immediato e temuto della terapia insulinica, può costituire un fattore limitante l'ottimizzazione del controllo glicemico e la cura della persona con diabete. Difatti, anche valori di glicemia poco al di sotto dei limiti di norma possono condizionare la qualità di vita del paziente; inoltre, la paura di tali episodi può condurre all'eccessiva riduzione della posologia insulinica, accompagnandosi ad una maggiore difficoltà nel raggiungere gli obiettivi glicemici prefissati (41).

Ma le conseguenze dell'ipoglicemia possono avere altri esiti. Le persone con DMT2 che hanno sperimentato ipoglicemie gravi, presentano un rischio aumentato di mortalità per tutte le cause, di nuovi eventi neurologici (diversi dall'ictus non fatale), di accesso al Pronto Soccorso, di ospedalizzazione e di ridotta qualità di vita (42).

Nel trial ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) la mortalità nel gruppo con almeno un'ipoglicemia severa era del 19,5%, rispetto al 9% di chi non l'aveva presentata. Va ricordato che nel gruppo in trattamento intensivo, il 40% dei pazienti assumeva insulina (43).

Non è chiara al momento la direzione dell'associazione tra ipoglicemia e decadimento cognitivo. Nell'Edimburg Type 2 Study, i pazienti che andavano incontro ad ipoglicemie gravi erano quelli con abilità cognitive più basse all'inizio dello studio e con declino più marcato nel corso dell'osservazione (44). Nell'ADVANCE e nell'ACCORD-MIND (Effects of Intensive Glucose Lowering on Brain Structure and Function in People with Type 2 Diabetes) l'incidenza di declino cognitivo non era significativamente differente tra i soggetti con una prevalenza maggiore di ipoglicemie nel gruppo di trattamento intensivo rispetto a quelli nel gruppo di trattamento standard (45-46).

Per tutti questi motivi, è fondamentale che il diabetologo indaghi ad ogni visita gli eventuali episodi ipoglicemici a cui sia andato incontro il paziente e metta in atto i provvedimenti educazionali e terapeutici necessari. In letteratura è possibile trovare algoritmi per indagare la sintomatologia ipoglicemica durante trattamento insulinico che possono essere adattati alla pratica clinica (41).

Un'altra frequente complicanza della terapia insulinica è costituita dalle reazioni avverse a livello cutaneo, denominate nel loro complesso lipodistrofie: la lipoatrofia e la lipoipertrofia. La prima è ritenuta una lesione infiammatoria mediata da complessi immuni. Dall'avvento delle insuline umane l'incidenza di questa complicanza si è molto ridotta, tuttavia sono descritti alcuni casi durante terapia con analoghi rapidi dell'insulina o con microinfusore. La lipoipertrofia invece è molto frequente ed è indipendente dalla tipologia di insulina e dalla modalità di somministrazione; è la conseguenza dell'azione anabolica dell'insulina sulla sintesi lipidica e proteica. Quando l'insulina viene iniettata a livello di un'area lipoipertrofica il suo assorbimento può essere ritardato o inconsistente, con conseguente scarso controllo glicemico (47). Nella pratica clinica è pertanto opportuno in corso di terapia insulinica valutare periodicamente l'integrità della cute in sede di iniezione.

La maggior parte dei soggetti che avviano o intensificano la terapia insulinica sperimentano un incremento ponderale, legato all'azione anabolizzante della molecola e alla ridotta perdita di glucosio con le urine. Tale effetto collaterale potrebbe potenzialmente ridurre il vantaggio prognostico di un migliorato compenso glicemico. Tuttavia, le evidenze indicano che un adeguato controllo metabolico ottenuto con la terapia insulinica rappresenta una priorità più importante rispetto alla perdita di peso, in

quanto né il calo né l'aumento ponderale mostrano benefici significativi dal punto di vista prognostico negli stadi avanzati del diabete. Pertanto, il possibile incremento di peso non dovrebbe scoraggiare il clinico dall'utilizzo della terapia insulinica per ottenere e mantenere un compenso glicemico adeguato (48).

Nonostante il secolo di esperienza nell'impiego dell'insulina, il dibattito nella comunità scientifica sulla sua sicurezza dal punto di vista cardiovascolare è ancora in corso. Essendo l'insulina un ormone anabolico che stimola una grande varietà di risposte cellulari, non solo una sua carenza ma anche un suo eccesso potrebbe essere dannoso per l'organismo. Difatti, sebbene l'attività glucoregolatoria dell'insulina sia mitigata durante l'iperinsulinemia dal fenomeno dell'insulino-resistenza, questo meccanismo non ha effetti sulle altre azioni cellulari di questo ormone: stimolo alla sintesi proteica, alla lipogenesi e alla proliferazione cellulare, inibizione della lipolisi, del turnover cellulare dipendente dall'autofagia e dell'azione antiossidante dipendente dal fattore nucleare E2 correlato al fattore 2 (Nrf2). Come effetto netto l'iperinsulinemia può portare ad un incremento del rischio di malattia cardiovascolare (49).

In alcuni studi epidemiologici condotti su pazienti con DMT2 si è osservato che l'aggiunta di insulina alla terapia in corso o l'intensificazione della sua posologia portavano ad un incrementato rischio di eventi cardiovascolari, in particolar modo all'aumentare del dosaggio insulinico (49-50). Tuttavia, è difficile distinguere quanto pesi su questi risultati il contributo dato dallo stadio più avanzato di malattia dei pazienti in terapia insulinica, nonché della maggiore incidenza di eventi ipoglicemici. Grandi trials randomizzati controllati, come UKPDS e ORIGIN, non hanno mostrato un'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari nei soggetti in terapia insulinica (51-54). In particolare il trial ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention), condotto su oltre 12.000 pazienti ad alto rischio cardiovascolare con diabete di tipo 2 di recente diagnosi, seguiti per più di 6 anni, non ha evidenziato né la riduzione né l'aumento della mortalità o morbilità cardiovascolare nei soggetti trattati con insulina glargine rispetto al placebo, dimostrando quindi la sicurezza della terapia insulinica a tale livello (52). Tuttavia questi trials si sono concentrati su pazienti che assumevano dosi insuliniche relativamente contenute, fino a una mediana di 40 U/die, mentre la pratica clini-

ca richiede a volte l'impiego di posologie superiori, come emerge anche da studi di real-world (55-56). Non sono disponibili tuttavia studi randomizzati che valutino gli outcomes cardiovascolari di pazienti in terapia insulinica a tali dosaggi.

Infine, anche per quanto riguarda la sicurezza dell'insulina in ambito tumorale il dibattito risulta ancora aperto. L'associazione tra diabete mellito ed aumentato rischio di tumore in diversi siti è stato ampiamente dimostrata, con le maggiori evidenze per quel che riguarda il diabete di tipo 2 nei distretti del colon-retto, del pancreas e della mammella (57). È stata inoltre riportata una correlazione tra DMT2 e aumentato rischio di morte per specifici tumori (58). L'insulina è un fattore di crescita con effetti soprattutto metabolici ma anche mitogenici, pertanto l'iperinsulinemia, sia endogena sia conseguente alla somministrazione esogena, può contribuire all'incremento del rischio tumorale. Tuttavia, nel DMT2 sono presenti altri fattori di rischio tumorale quali: l'obesità, la sindrome metabolica, un aumento dello stress ossidativo, dei quali va tenuto conto. I recettori per l'insulina sono espressi su vari tipi di cellule tumorali, e l'affinità per essi varia a seconda della formulazione insulinica: in particolare, l'insulina glargine possiede una più elevata affinità per il recettore dell'IGF-1 ed una maggiore potenza mitogenica in vitro rispetto ad altre molecole (lispro, detemir, aspart e umana) (59).

Una metanalisi del 2013 ha mostrato che l'esposizione all'insulina sembra essere associata ad un rischio significativamente aumentato di tumore pancreatico, epatico, gastrico e dell'apparato respiratorio, e ad un ridotto rischio di neoplasia prostatica; inoltre, rispetto all'impiego di farmaci antidiabetici non insulinici, l'insulina risultava correlata ad un incremento del rischio di qualsiasi cancro, di quello pancreatico e del colon-retto (60).

Un'altra metanalisi del 2012 ha evidenziato un aumento significativo del rischio di tumore pancreatico sia in relazione ad insulina glargine sia alle altre formulazioni; un incremento non significativo del rischio di cancro del colon-retto associato all'utilizzo di insulina ma un decremento, sempre non significativo, correlato all'impiego di glargine; una riduzione non significativa del rischio di tumore prostatico associato all'insulina, ma un aumento non significativo associato all'insulina glargine; nessuna associazione significativa tra rischio di cancro alla mam-

mella e impiego di insulina, ma un aumento non significativo correlato all'insulina glargine (59).

Come si può intuire, l'interpretazione di queste meta-analisi, e degli studi che comprendono, non è semplice. Per quel che riguarda il cancro pancreatico un contributo all'aumento dell'incidenza può essere dovuto alla "causalità inversa": un tumore al pancreas già in stadio subclinico può portare ad un'alterata produzione insulinica con conseguente diagnosi di diabete o peggioramento del compenso in caso di patologia già nota, conducendo all'avvio della terapia insulinica. D'altra parte, poiché il tumore pancreatico esprime recettori per l'insulina, un aumento della concentrazione di questa molecola può condurre ad un'accelerata crescita della neoplasia. Il rischio di tumore della prostata risulta ridotto nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 rispetto ai soggetti normoglicemici, probabilmente per una riduzione dei livelli di testosterone. L'insulina glargine, rispetto alle altre formulazioni insuliniche, potrebbe possedere un minor effetto soppressivo sui livelli di testosterone, che spiegherebbe l'aumento seppur non significativo del rischio di questa neoplasia. Bisogna puntualizzare inoltre che la numerosità degli studi che hanno indagato alcuni tipi di tumori è davvero esigua, e le differenze metodologiche nella conduzione dei vari studi si accompagnano a possibili bias. Infine, non si può dimenticare che un trial controllato randomizzato come l'ORIGIN non ha evidenziato nessuna differenza nel rischio di tumore (sia in generale sia in siti specifici) tra il gruppo che assumeva glargine e quello sottoposto a terapia standard.

Una variabile difficile da valutare è costituita dal concomitante impiego di altri principi antidiabetici con effetto non neutro sul rischio di tumore. Difatti, una meta-analisi che ha valutato l'impatto della terapia farmacologica del diabete sul rischio complessivo di tumore ha dimostrato che l'utilizzo di metformina o tiazolidinedioni è associato ad un ridotto rischio di insorgenza di tumore, mentre l'impiego di sulfoniluree o insulina è correlato ad un rischio aumentato (61).

È DIETRO L' ANGOLO, QUALI NOVITÀ

In un mondo in cui tutto sta diventando *smart* – dai cellulari ai computer, dai citofoni alle macchine – è possibile che sia il turno dell'insulina?

La risposta è: probabilmente sì. Infatti, l'insulina *smart* o intelligente, che si attiva solo in risposta ai livelli di glucosio, è forse una delle principali innovazioni scientifiche di questo ultimo periodo. Tuttavia, è importante sottolineare il fatto che oggi, oltre all'insulina *smart* o intelligente, altre potenziali innovazioni sono dietro l'angolo con la potenzialità di modificare le indicazioni della terapia insulinica nel paziente con DM2, come l'insulina settimanale o quella orale.

Insulina smart o intelligente

Nonostante i notevoli progressi scientifici e tecnologici, non si è ancora in grado di riprodurre completamente le complesse interazioni tra l'insulina ed il metabolismo del glucosio. Di recente, comunque, sono stati pubblicati due studi *proof-of-concept* (62-63) riguardo ad una nuova molecola insulinica, che si può definire *smart* o intelligente.

In uno studio pubblicato su PNAS, Chen e colleghi hanno messo a punto un sistema per rendere l'insulina inattiva quando il glucosio è assente, e viceversa attiva quando è presente. In particolare, hanno inserito una sorta di "interruttore" molecolare sensibile ai livelli di glucosio nella molecola d'insulina, conferendole in questo modo la capacità di legarsi al suo recettore solo in presenza di determinati livelli di glicemia (62). Lo sviluppo di molecole di questo tipo permetterebbe la progettazione futura di insuline capaci di ridurre sensibilmente il rischio di ipoglicemia nei pazienti.

In un altro studio pubblicato su *Nature Biomedical Engineering*, un gruppo di ricercatori dell'UCLA, del MIT e dell'Università della Nord Carolina ha messo a punto un cerotto transdermico rimovibile, costituito da microaghi caricati con insulina e da una matrice polimerica in grado di reagire con il glucosio. Questo cerotto è risultato in grado di modulare la glicemia plasmatica in topi o maialini affetti da diabete mellito (63). In presenza di glicemia elevata, le unità di acido fenilboronico all'interno della matrice polimerica del cerotto sarebbero in grado di formare, in modo reversibile, complessi glucosio-boronato che, a causa della loro maggiore carica negativa, indurrebbero il rigonfiamento della matrice polimerica indebolendo le interazioni elettrostatiche tra l'insulina ed i polimeri, favorendo così il rilascio dell'ormone (63). Per contro, in presenza di bassi livelli di glicemia, tali interazioni non avvengono e l'insulina non

sarebbe rilasciata. Questo studio fornisce importanti informazioni per lo sviluppo di altri cerotti con micro-ghi sensibili agli stimoli traslazionali per la somministrazione di farmaci specifici.

Insulina icodec

L'insulina icodec è un analogo dell'insulina basale ad azione ultralunga, attualmente in fase di sviluppo e di studio, per il trattamento del DMT2. Questo nuovo approccio farmacologico è stato sviluppato riprogettando, in parte, l'insulina basale orale ultralunga, nota come I338 (64). Le due modifiche significative apportate a I338 per formare l'insulina icodec consistono nel legame forte e reversibile con l'albumina e nella ridotta affinità al recettore, in modo da favorire un'azione continuativa e prolungata. Alcuni studi di farmacocinetica e farmacodinamica hanno documentato che l'insulina icodec ha un'emivita intorno alle 196 ore, risultando ideale per una somministrazione settimanale (65).

Due trials randomizzati controllati di fase II hanno riportato risultati abbastanza incoraggianti riguardo all'utilizzo clinico dell'insulina icodec nei pazienti con DMT2 (66-67). Il primo RCT di fase II ha confrontato l'insulina icodec con l'insulina glargine U-100 in pazienti con DMT2, che non avevano precedentemente ricevuto un trattamento insulinico. I risultati di questo studio hanno documentato un effetto ipoglicemizzante ed un profilo di sicurezza dell'insulina icodec del tutto simile a quello dell'insulina glargine U-100 (66). Il secondo RCT di fase II, multicentrico ed open-label, ha studiato invece lo *shift* terapeutico dall'insulina glargine U-100 all'insulina icodec nei pazienti affetti da DMT2, trattati con uno o più farmaci ipoglicemizzanti (67). In questo studio, il passaggio dall'insulina glargine U-100 all'insulina icodec è stato ben tollerato dalla maggior parte dei pazienti e ha permesso di ottenere un controllo della glicemia del tutto simile tra i due tipi di insulina. Da notare che gli episodi ipoglicemici gravi non erano significativamente aumentati durante il trattamento con insulina icodec, rispetto a quelli osservati con insulina glargine U-100 (67).

Rispetto alle classiche insuline basali, l'utilizzo dell'insulina icodec nel trattamento del DMT2 potrebbe offrire alcuni vantaggi come, ad esempio, un numero ridotto di iniezioni, una maggiore aderenza alla terapia ed una migliore qualità di vita.

Insulina orale

L'insulina orale I338 è un analogo dell'insulina basale a lunga durata d'azione, formulato in una compressa contenente sodio caprato, che potenzia l'assorbimento dell'insulina a livello dello stomaco. In un recente RCT di fase II, Halberg e colleghi hanno studiato l'efficacia e la sicurezza di I338 rispetto all'insulina glargine nei pazienti affetti da DMT2 (68). In particolare, gli autori hanno documentato che la I338 aveva la stessa efficacia nel controllo della glicemia e la stessa sicurezza, in termini di episodi di ipoglicemia, dell'insulina glargine (68). Tuttavia, è importante sottolineare che lo sviluppo di I338 è stato recentemente interrotto, dal momento che le quantità necessarie per ottenere un adeguato controllo glicemico con questo tipo di insulina sono piuttosto elevate e questo aspetto non viene considerato commercialmente vantaggioso.

Insulina tessuto-specifica o organo-specifica

Una delle maggiori sfide scientifiche e tecnologiche è quella di ingegnerizzare insuline tessuto o organo-specifiche. Il rationale per queste insuline si basa sul fatto che l'azione dell'insulina varia nei diversi tessuti (69). Per esempio, nel sistema nervoso centrale l'insulina promuove il senso di sazietà e la perdita di peso. Inoltre, il recettore dell'insulina nel sistema nervoso centrale ha una isoforma diversa rispetto al recettore nel tessuto muscolare (69). Quindi, in linea di principio, potrebbe esistere un modo per rendere l'insulina tessuto-specifica, ma la soluzione a questo problema è ancora in fase di realizzazione.

CONCLUSIONE

Il DMT2 è una malattia cronica dovuta a una ridotta azione o ridotta secrezione di insulina. L'introduzione di nuovi farmaci ha profondamente modificato l'approccio terapeutico a questa malattia. Tuttavia, l'insulina trova ancora indicazione nel trattamento del DMT2, soprattutto in situazioni particolari. Di interesse sono i risultati di studi che hanno dimostrato come la risoluzione della glucolipotossicità, spesso presente alla diagnosi di DMT2, con trattamento insulinico sia in grado di ripristinare la secrezione endogena di insulina. Speranza inoltre viene riposta negli studi su nuove e innovative insuline che potrebbero trovare applicazioni nella cura del DMT2.

BIBLIOGRAFIA

1. Kahn CR. 100 Years of progress in understanding insulin, its mechanism of action, and its roles in disease and diabetes therapy. *Mol Metab.* 2021 Oct; 52: 101318. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101318. Epub 2021 Aug 14.
2. Greene NP, Brown JL, Rosa-Caldwell ME, Lee DE, Blackwell TA, Washington TA. Skeletal Muscle Insulin Resistance as a Precursor to Diabetes: Beyond Glucoregulation. *Curr Diabetes Rev* 14(2): 113-28, 2018. doi: 10.2174/1573399813666161122123636.
3. Johnston NR, Mitchell RK, Haythorne E, Pessoa MP, Semplici F, Ferrer J, Piemonti L, Marchetti P, Bugliani M, Bosco D, Berishvili E, Duncanson P, Watkinson M, Broichhagen J, Trauner D, Rutter GA, Hodson DJ. Beta Cell Hubs Dictate Pancreatic Islet Responses to Glucose. *Cell Metab.* 2016 Sep 13; 24(3): 389-401. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.020. Epub 2016 Jul 21.
4. Salem V, Silva LD, Suba K, Georgiadou E, Neda Mousavy Gharavy S, Akhtar N, Martin-Alonso A, Gaboriau DCA, Rothery SM, Stylianides T, Carrat G, Pullen TJ, Singh SP, Hodson DJ, Leclerc I, Shapiro AMJ, Marchetti P, Briant LJB, Distaso W, Ninov N, Rutter GA. Leader β -cells coordinate Ca^{2+} dynamics across pancreatic islets in vivo. *Nat Metab.* 2019 Jun; 1(6): 615-29. doi: 10.1038/s42255-019-0075-2. Epub 2019 Jun 14.
5. Satin LS, Zhang Q, Rorsman P. "Take Me To Your Leader": An Electrophysiological Appraisal of the Role of Hub Cells in Pancreatic Islets. *Diabetes.* 2020 May; 69(5): 830-36. doi: 10.2337/dbi19-0012.
6. Ravier MA, Güldenagel M, Charollais A, Gjinovci A, Caille D, Söhl G, Wollheim CB, Willecke K, Henquin JC, Meda P. Loss of connexin36 channels alters beta-cell coupling, islet synchronization of glucose-induced Ca^{2+} and insulin oscillations, and basal insulin release. *Diabetes.* 2005 Jun; 54(6): 1798-807. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1798.
7. Speier S, Gjinovci A, Charollais A, Meda P, Rupnik M. Cx36-mediated coupling reduces beta-cell heterogeneity, confines the stimulating glucose concentration range, and affects insulin release kinetics. *Diabetes.* 2007 Apr; 56(4): 1078-86. doi: 10.2337/db06-0232.
8. Meda P, Bosco D, Chanson M, Giordano E, Vallar L, Wollheim C, Orci L. Rapid and reversible secretion changes during uncoupling of rat insulin-producing cells. *J Clin Invest.* 1990 Sept; 86(3): 759-68. doi: 10.1172/JCI114772.
9. Podobnik B, Korošak D, Skelin Klemen M, Stožer A, Dolenšek J, Slak Rupnik M, Ivanov PC, Holme P, Jusup M. β Cells Operate Collectively to Help Maintain Glucose Homeostasis. *Biophys J.* 2020 May 19; 118(10): 2588-95. doi: 10.1016/j.bpj.2020.04.005. Epub 2020 Apr 15.
10. Javeed N, Her TK, Brown MR, Vanderboom P, Rakshit K, Egan AM, Vella A, Lanza I, Matveyenko AV. Pro-inflammatory β cell small extracellular vesicles induce β cell failure through activation of the CXCL10/CXCR3 axis in diabetes. *Cell Rep.* 2021 Aug 24; 36(8): 109613. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109613.
11. Guay C, Menoud V, Rome S, Regazzi R. Horizontal transfer of exosomal microRNAs transduce apoptotic signals between pancreatic beta-cells. *Cell Commun Signal.* 2015 Mar 19; 13: 17. doi: 10.1186/s12964-015-0097-7.
12. Moede T, Leibiger IB, Berggren PO. Alpha cell regulation of beta cell function. *Diabetologia.* 2020 Oct; 63(10): 2064-75. doi: 10.1007/s00125-020-05196-3. Epub 2020 Sep 7.
13. Koeslag JH, Saunders PT, Terblanche E. A reappraisal of the blood glucose homeostat which comprehensively explains the type 2 diabetes mellitus-syndrome X complex. *J Physiol.* 2003 Jun 1; 549(Pt 2): 333-46. doi: 10.1113/jphysiol.2002.037895. Epub 2003 Apr 25.
14. Rodriguez-Diaz R, Molano RD, Weitz JR, Abdulreda MH, Berman DM, Leibiger B, Leibiger IB, Kenyon NS, Ricordi C, Pileggi A, Caicedo A, Berggren PO. Paracrine Interactions within the Pancreatic Islet Determine the Glycemic Set Point. *Cell Metab.* 2018 Mar 6; 27(3): 549-58. e4. doi: 10.1016/j.cmet.2018.01.015.
15. Finan B, Capozzi ME, Campbell JE. Repositioning Glucagon Action in the Physiology and Pharmacology of Diabetes. *Diabetes.* 2020 Apr; 69(4): 532-41. doi: 10.2337/dbi19-0004. Epub 2019 Jun 9.
16. Rodriguez-Diaz R, Dando R, Jacques-Silva MC, Fachado A, Molina J, Abdulreda MH, Ricordi C, Roper SD, Berggren PO, Caicedo A. Alpha cells secrete acetylcholine as a non-neuronal paracrine signal priming beta cell function in humans. *Nat Med.* 2011 Jun 19; 17(7): 888-92. doi: 10.1038/nm.2371.
17. Arrojo E Drigo R, Jacob S, García-Prieto CF, Zheng X, Fukuda M, Nhu HTT, Stelmashenko O, Peçanha FLM, Rodriguez-Diaz R, Bushong E, Deerinck T, Phan S, Ali Y, Leibiger I, Chua M, Boudier T, Song SH, Graf M, Augustine GJ, Ellisman MH, Berggren PO. Structural basis for delta cell paracrine regulation in pancreatic islets. *Nat*

- Commun. 2019 Aug 16; 10(1): 3700. doi: 10.1038/s41467-019-11517-x. Erratum in: Nat Commun. 2019 Sep 11; 10(1): 4218.
18. Hogan MF, Hull RL. The islet endothelial cell: a novel contributor to beta cell secretory dysfunction in diabetes. *Diabetologia*. 2017 Jun; 60(6): 952-59. doi: 10.1007/s00125-017-4272-9. Epub 2017 Apr 10.
 19. Ilegems E, Berggren PO. The Eye as a Transplantation Site to Monitor Pancreatic Islet Cell Plasticity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Apr 23; 12: 652853. doi: 10.3389/fendo.2021.652853.
 20. Chera S, Baronnier D, Ghila L, Cigliola V, Jensen JN, Gu G, Furuyama K, Thorel F, Gribble FM, Reimann F, Herrera PL. Diabetes recovery by age-dependent conversion of pancreatic δ -cells into insulin producers. *Nature*. 2014 Oct 23; 514(7523): 503-7. doi: 10.1038/nature13633. Epub 2014 Aug 20.
 21. Thorel F, Népoté V, Avril I, Kohno K, Desgraz R, Chera S, Herrera PL. Conversion of adult pancreatic alpha-cells to beta-cells after extreme beta-cell loss. *Nature*. 2010 Apr 22; 464(7292): 1149-54. doi: 10.1038/nature08894. Epub 2010 Apr 4.
 22. Remedi MS, Emfinger C. Pancreatic β -cell identity in diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Sep; 18(Suppl 1): 110-6. doi: 10.1111/dom.12727.
 23. Weir GC. Glucolipotoxicity, β -Cells, and Diabetes: The Emperor Has No Clothes. *Diabetes*. 2020 Mar; 69(3): 273-78. doi: 10.2337/db19-0138. Epub 2019 Sep 13.
 24. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2018, <https://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>.
 25. Cahn A, Miccoli R, Dardano A, Del Prato S. New forms of insulin and insulin therapies for the treatment of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Aug; 3(8): 638-52. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00097-2. Epub 2015 Jun 4.
 26. Wallia A, Molitch ME. Insulin Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 311(22): 2315-25, 2014. doi:10.1001/jama.2014.5951.
 27. Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, Hamman RF, Kolterman OG. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes*. 1985 Mar; 34(3): 222-34. doi: 10.2337/diab.34.3.222.
 28. Hasan Ilkova, Benjamin Glaser, Aydin Tunçkale, Nazif Bagriaçik, Erol Cerasi; Induction of Long-Term Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients by Transient Intensive Insulin Treatment. *Diabetes Care* 1 September 1997; 20 (9): 1353-56. doi: 10.2337/diacare.20.9.13533.
 29. Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 May; 27(5): 1028-32. doi: 10.2337/diacare.27.5.1028.
 30. Chen HS, Wu TE, Jap TS, Hsiao LC, Lee SH, Lin HD. Beneficial effects of insulin on glycemic control and beta-cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. *Diabetes Care*. 2008 Oct; 31(10): 1927-32. doi: 10.2337/dco8-0075. Epub 2008 Jun 12.
 31. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, Hu G, Weng J. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care*. 2004 Nov; 27(11): 2597-602. doi: 10.2337/diacare.27.11.2597.
 32. Jianping Weng, Yanbing Li, Wen Xu, Lixin Shi, Qiao Zhang, Dalong Zhu, Yun Hu, Zhiguang Zhou et al. Effect of intensive insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 9626(371): 1753-60, 2008.
 33. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Sep; 1(1): 28-34. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70006-8. Epub 2013 Feb 4.
 34. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Mar; 9(3): 174-188. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30381-8. Epub 2021 Jan 27.
 35. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, Umpierrez D, Newton C, Olson D, Rizzo M. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care*. 2011 Feb; 34(2): 256-61. doi: 10.2337/dc10-1407. Epub 2011 Jan 12.
 36. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci*. 2013 Apr; 345(4): 274-77. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31828a6a01.

37. Hoogwerf B, Danese RD. Drug selection and the management of corticosteroid-related diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1999 Aug; 25(3): 489-505. doi: 10.1016/so889-857x(05)70083-1.
38. Magee MH, Blum RA, Lates CD, Jusko WJ. Prednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to sex and race. *J Clin Pharmacol.* 2001 Nov; 41(11): 1180-94. doi: 10.1177/00912700122012733.
39. Tóth GG, Kloosterman C, Uges DR, Jonkman MF. Pharmacokinetics of high-dose oral and intravenous dexamethasone. *Ther Drug Monit.* 1999 Oct; 21(5): 532-5. doi: 10.1097/00007691-199910000-00007.
40. American Diabetes Association; Standards of Medical Care in Diabetes 2017 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 1 January 2017; 35 (1): 5-26. doi: 10.2337/cs16-0067.
41. Blumer I, Clement M. Type 2 Diabetes, Hypoglycemia, and Basal Insulins: Ongoing Challenges. *Clin Ther.* 2017 Aug; 39(8S2): S1-S11. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.09.020. Epub 2016 Nov 18.
42. Bloomfield HE, Greer N, Newman D, MacDonald R, Carlyle M, Fitzgerald P, Rutks I, Wilt TJ. Predictors and Consequences of Severe Hypoglycemia in Adults with Diabetes - A Systematic Review of the Evidence [Internet]. Washington (DC), Department of Veterans Affairs (US), 2012.
43. Simon R. Heller, on behalf of the ADVANCE Collaborative Group; A Summary of the ADVANCE Trial. *Diabetes Care* 1 November 2009; 32(Suppl 2): S357-S361. doi: 10.2337/dco9-S339.
44. Insa Feinkohl, Phyu Phyu Aung, Marketa Keller, Christine M. Robertson, Joanne R. Morling, Stela McLachlan, Ian J. Deary, Brian M. Frier, Mark W.J. Strachan, Jackie F. Price, on behalf of the Edinburgh Type 2 Diabetes Study (ET2DS) Investigators; Severe Hypoglycemia and Cognitive Decline in Older People With Type 2 Diabetes: The Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* February 2014; 37 (2): 507-515. doi: 10.2337/dc13-1384.
45. de Galan, B.E., Zoungas, S., Chalmers, J. et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia* 52, 2009, 2328-36. Doi: 10.1007/s00125-009-1484-7.
46. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, Sullivan M, Horowitz KR, Ding J, Marcovina S, Lovato LC, Lovato J, Margolis KL, O'Connor P, Lipkin EW, Hirsch J, Coker L, Maldjian J, Sunshine JL, Truwit C, Davatzikos C, Bryan RN; ACCORD MIND investigators. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol.* 2011 Nov; 10(11): 969-77. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70188-0. Epub 2011 Sep 28.
47. Radermecker RP, Piérard GE, Scheen AJ. Lipodystrophy reactions to insulin: effects of continuous insulin infusion and new insulin analogs. *Am J Clin Dermatol* 8(1): 21-8, 2007. doi: 10.2165/00128071-200708010-00003.
48. Hodish I. Insulin therapy, weight gain and prognosis. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Sep; 20(9): 2085-2092. doi: 10.1111/dom.13367. Epub 2018 Jun 22.
49. Kolb H, Kempf K, Röhling M, Martin S. Insulin: too much of a good thing is bad. *BMC Med.* 2020 Aug 21; 18(1): 224. doi: 10.1186/s12916-020-01688-6.
50. Currie CJ, Poole CD, Evans M, Peters JR, Morgan CL. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb; 98(2): 668-77. doi: 10.1210/jc.2012-3042. Epub 2013 Jan 31.
51. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998 Sep 12; 352(9131): 837-53. Erratum in: *Lancet* 1999 Aug 14; 354(9178): 602.
52. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012 Jul 26; 367(4): 319-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858. Epub 2012 Jun 11.
53. Fernandez CJ, Radhakrishnan C. Efficacy and Cardiovascular Safety of Insulins. *Curr Drug Saf.* 2021; 16(2): 217-32. doi: 10.2174/1574886315999201105153458.
54. Dailey G, Wang E. A review of cardiovascular outcomes in the treatment of people with type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2014 Dec; 5(2): 385-402. doi: 10.1007/s13300-014-0091-x. Epub 2014 Dec 17.
55. Siegmund T, Tentolouris N, Knudsen ST, Lapolla A, Prager R, Phan TM, Wolden ML, Schultes B; EU-TREAT

- study group. A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Mar; 20(3): 689-697. doi: 10.1111/dom.13149. Epub 2017 Nov 21.
56. Abitbol A, Brown RE, Jiandani D, Sauriol L, Aronson R. Real-World Health Outcomes of Insulin Glargine 300 U/mL vs Insulin Glargine 100 U/mL in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes in the Canadian LMC Diabetes Patient Registry: The REALITY Study. *Can J Diabetes.* 2019 Oct; 43(7): 504-509.e1. doi: 10.1016/j.jcjd.2019.04.012. Epub 2019 May 8.
 57. Nicolucci A. Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta Diabetol.* 2010 Jun; 47(2): 87-95. doi: 10.1007/s00592-010-0187-3. Epub 2010 Apr 8.
 58. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1999 May; 22(5): 756-61.
 59. Colmers IN, Bowker SL, Tjosvold LA, Johnson JA. Insulin use and cancer risk in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab.* 2012 Dec; 38(6): 485-506. doi: 10.1016/j.diabet.2012.08.011. Epub 2012 Nov 15.
 60. Karlstad O, Starup-Linde J, Vestergaard P, Hjellvik V, Bazelier MT, Schmidt MK, Andersen M, Auvinen A, Haukka J, Furu K, de Vries F, De Bruin ML. Use of insulin and insulin analogs and risk of cancer - systematic review and meta-analysis of observational studies. *Curr Drug Saf.* 2013 Nov; 8(5): 333-48. doi: 10.2174/15680266113136660067.
 61. Wu L, Zhu J, Prokop LJ, Murad MH. Pharmacologic Therapy of Diabetes and Overall Cancer Risk and Mortality: A Meta-Analysis of 265 Studies. *Sci Rep.* 2015 Jun 15; 5: 10147. doi: 10.1038/srep10147.
 62. Chen YS, Gleaton J, Yang Y, Dhayalan B, Phillips NB, Liu Y, Broadwater L, Jarosinski MA, Chatterjee D, Lawrence MC, Hattier T, Michael MD, Weiss MA. Insertion of a synthetic switch into insulin provides metabolite-dependent regulation of hormone-receptor activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Jul 27; 118(30): e2103518118. doi: 10.1073/pnas.2103518118.
 63. Yu J, Wang J, Zhang Y, Chen G, Mao W, Ye Y, Kahkoska AR, Buse JB, Langer R, Gu Z. Glucose-responsive insulin patch for the regulation of blood glucose in mice and minipigs. *Nat Biomed Eng.* 2020 May; 4(5): 499-506. doi: 10.1038/s41551-019-0508-y. Epub 2020 Feb 3.
 64. Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, Hansen BF, Hubálek F, Kjeldsen T, Kristensen NR, Lützen A, Lyby K, Madsen P, Pedersen TÅ, Ribøl-Madsen R, Stidsen CE, Haahr H. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021 Aug; 9(1): e002301. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002301.
 65. Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A, Silver R, Begtrup K, Hansen MV, Jia T, Goldenberg R; NN1436-4383 Investigators. Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. *N Engl J Med.* 2020 Nov 26; 383(22): 2107-2116. doi: 10.1056/NEJMoa2022474. Epub 2020 Sep 22.
 66. Bajaj HS, Bergenstal RM, Christoffersen A, Davies MJ, Gowda A, Isendahl J, Lingvay I, Senior PA, Silver RJ, Trevisan R, Rosenstock J. Switching to Once-Weekly Insulin Icodec Versus Once-Daily Insulin Glargine U100 in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Daily Basal Insulin: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2021 Jul; 44(7): 1586-94. doi: 10.2337/dc20-2877. Epub 2021 Apr 19.
 67. Lingvay I, Buse JB, Franek E, Hansen MV, Koefoed MM, Mathieu C, Pettus J, Stachlewska K, Rosenstock J. A Randomized, Open-Label Comparison of Once-Weekly Insulin Icodec Titration Strategies Versus Once-Daily Insulin Glargine U100. *Diabetes Care.* 2021 Jul; 44(7): 1595-1603. doi: 10.2337/dc20-2878. Epub 2021 Apr 19.
 68. Halberg IB, Lyby K, Wassermann K, Heise T, Zijlstra E, Plum-Mörschel L. Efficacy and safety of oral basal insulin versus subcutaneous insulin glargine in type 2 diabetes: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Mar; 7(3): 179-88. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30372-3. Epub 2019 Jan 21.
 69. Zhang J, Liu F. Tissue-specific insulin signaling in the regulation of metabolism and aging. *IUBMB Life.* 2014 Jul; 66(7): 485-95. doi: 10.1002/iub.1293. Epub 2014 Aug 4.

100 anni dopo l'insulina: cosa ancora non sappiamo della sua secrezione nel diabete di tipo 2

100 years after insulin: what is still unknown about its secretion in type 2 diabetes

Gianfranco Di Giuseppe, Teresa Mezza, Francesca Cinti e Andrea Giaccari

Centro per le Malattie Endocrine e Metaboliche, Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2201c>

ABSTRACT

β-cell dysfunction is a well-known feature of type 2 diabetes mellitus. In particular, it has been shown that defects in 1st phase insulin secretion play a fundamental role in the natural history of the disease. In this review, we highlight the clinical relevance of 1st phase impairment, focusing on its connection with post meal hyperglycemia and diabetic complications; we further evaluate possible therapeutic strategies aimed at improving β-cell secretory machinery and providing a durable control of the disease. In conclusion, we discuss the clinical relevance of C-Peptide sampling in detecting secretory defects.

KEYWORDS

Insulin secretion, C-Peptide, β-cell, differentiation, pathogenesis, type 2 diabetes.

INTRODUZIONE

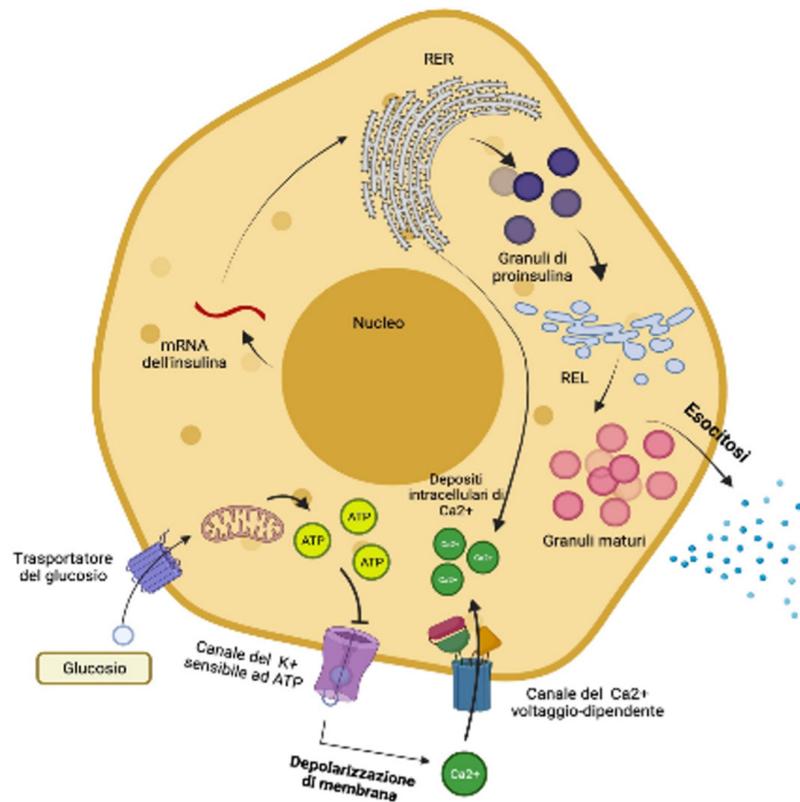
Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è un disordine metabolico eterogeneo, caratterizzato da difetti della funzione β-cellulare e dalla ridotta risposta dei tessuti periferici target all'insulina. Tuttavia, la sola insulino-resistenza non è sufficiente a spiegare il declino metabolico che accompagna la comparsa del diabete. È stato dimostrato, infatti, che l'iperglicemia manifesta è associata anche al declino della funzione β-cellulare (1-2), nonché al malfunzionamento del complesso meccanismo a feedback che regola l'azione e la secrezione insu-

linica (3). In aggiunta, le evidenze provenienti dagli ultimi anni di ricerca scientifica dimostrano che anche la riduzione della massa β-cellulare funzionale rappresenta una caratteristica fondamentale della patogenesi del DMT2, ponendosi alla base dell'insufficienza assoluta o relativa di insulina (4). Nel complesso scenario fisiopatologico della genesi del DMT2, lo studio del timing e dell'interrelazione tra insulino-resistenza, secrezione insulinica, modificazioni della glicemia plasmatica, funzione e massa β-cellulare è tuttora argomento di studio: è ancora ampiamente dibattuto se il deficit di secrezione insulinica e la conseguente iperglicemia siano la risultante del deficit di funzione β-cellulare, della riduzione della massa e/o della combinazione di entrambi (5-7). Scopo di questa rassegna è offrire un aggiornato resoconto sulla stretta interrelazione tra funzionalità β-cellulare e secrezione insulinica ed ambiente insulare, sottolineandone la rilevanza clinica e le conseguenti implicazioni diagnostico-terapeutiche nella gestione del DMT2.

SECREZIONE INSULINICA: MECCANISMI FISIOLGICI E DISFUNZIONALI

All'interno di un pancreas umano possono essere conteggiati svariati milioni di isole di Langerhans e ciascuna di esse contiene circa 2000 cellule endocrine ormono-secerenti. Gli ormoni prodotti dalle insule rivestono un im-

Figura 1 ♦ Schema generale della sintesi dell'insulina e della GSIS (*Glucose Stimulated Insulin Secretion*): l'insulina viene originariamente sintetizzata come proinsulina all'interno del RER (*Reticolo Endoplasmatico Rugoso*) ed immagazzinata in granuli che maturano all'interno del REL (*Reticolo Endoplasmatico Liscio*). L'entrata del glucosio attraverso il trasportatore GLUT2 ed il suo metabolismo intracellulare determinano aumento del rapporto ATP/ADP, con chiusura dei canali K^+_{ATP} e conseguente depolarizzazione di membrana e attivazione dei canali Ca^{2+} -voltage dipendenti. L'aumento delle concentrazioni di Ca^{2+} intracellulare determina la fusione dei granuli maturi con la membrana citoplasmatica e la conseguente esocitosi di insulina matura



portante ruolo nella regolazione dell'omeostasi metabolica: in particolare, l'azione complementare dell'insulina e del glucagone regola strettamente l'omeostasi glucidica nei mammiferi. L'insulina è un ormone anabolico la cui azione è responsabile dello storage di "carburante metabolico", in opposizione alla funzione catabolica del glucagone che promuove la mobilizzazione e l'ossidazione dei metaboliti immagazzinati (8). La secrezione insulinica ad opera delle β -cellule è fortemente stimolata dall'aumento delle concentrazioni di glucosio plasmatico in fase post-prandiale (GSIS, *Glucose Stimulated Insulin Secretion*) e potenziata dall'azione di peptidi, ormoni ed acidi grassi (FFAs, *Free Fatty Acids*) provenienti dal tratto gastrointestinale e dalle α -cellule: queste ultime, in risposta ai FFAs ed aminoacidi prodotti durante il digiuno, sono responsabili della secrezione di glucagone, la cui produzione è invece inibita dall'aumento delle concentrazioni di glucosio ed insulina. La somatostatina, prodotta dalle δ -cellule,

sopprime sia la secrezione di insulina che di glucagone (9-10). La rottura dell'omeostasi metabolica e l'alterazione dell'interazione tra questi due ormoni chiave sono difetti fondamentali nella genesi del DMT2, caratterizzato sia dall'incapacità delle β -cellule di rispondere all'aumento della richiesta insulinica dalla periferia, sia dall'aumento dei livelli circolanti di glucagone (8). Una disamina approfondita dei meccanismi fisiopatologici della secrezione insulinica e della correlazione tra essi e la funzione β -cellulare è necessaria per comprendere le ripercussioni cliniche sulla genesi e storia naturale del DMT2.

Fisiologia della β -cellula e della secrezione insulinica

Le β -cellule sono responsabili della produzione di insulina, sintetizzata inizialmente come pre-proinsulina. Durante il processo maturativo, la pre-proinsulina, a seguito di modificazioni conformazionali ad opera di peptidi del reticolo endoplasmatico (ER), viene convertita in proinsu-

lina. In seguito, la proinsulina viene trasportata dall'ER all'apparato di Golgi (GA), dove entra nelle vescicole secretorie immature e viene in seguito clivata in insulina e C-peptide. Una volta matura, è immagazzinata in granuli finché la secrezione è stimolata. Lo stimolo fisiologico principale per l'avvio ed il mantenimento della secrezione insulinica è l'aumento dei livelli circolanti di glucosio plasmatico che intercorre in fase post-prandiale (11): attraverso il trasportatore GLUT2, una proteina carrier implicata anche nel sensing del glucosio nella β -cellula, il glucosio entra in ambiente citoplasmatico e viene successivamente catabolizzato. Il risultato del catabolismo glucidico è l'aumento del rapporto ATP/ADP intracellulari che causa la chiusura dei canali del potassio ATP-dipendenti (K^+_{ATP}); ciò porta alla depolarizzazione di membrana e all'apertura dei canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti, con conseguente aumento dei livelli di Ca^{2+} intracellulare che innesca la fusione dei granuli secretori preformati con la membrana citoplasmatica, con conseguente esocitosi dell'insulina (12) (Fig. 1).

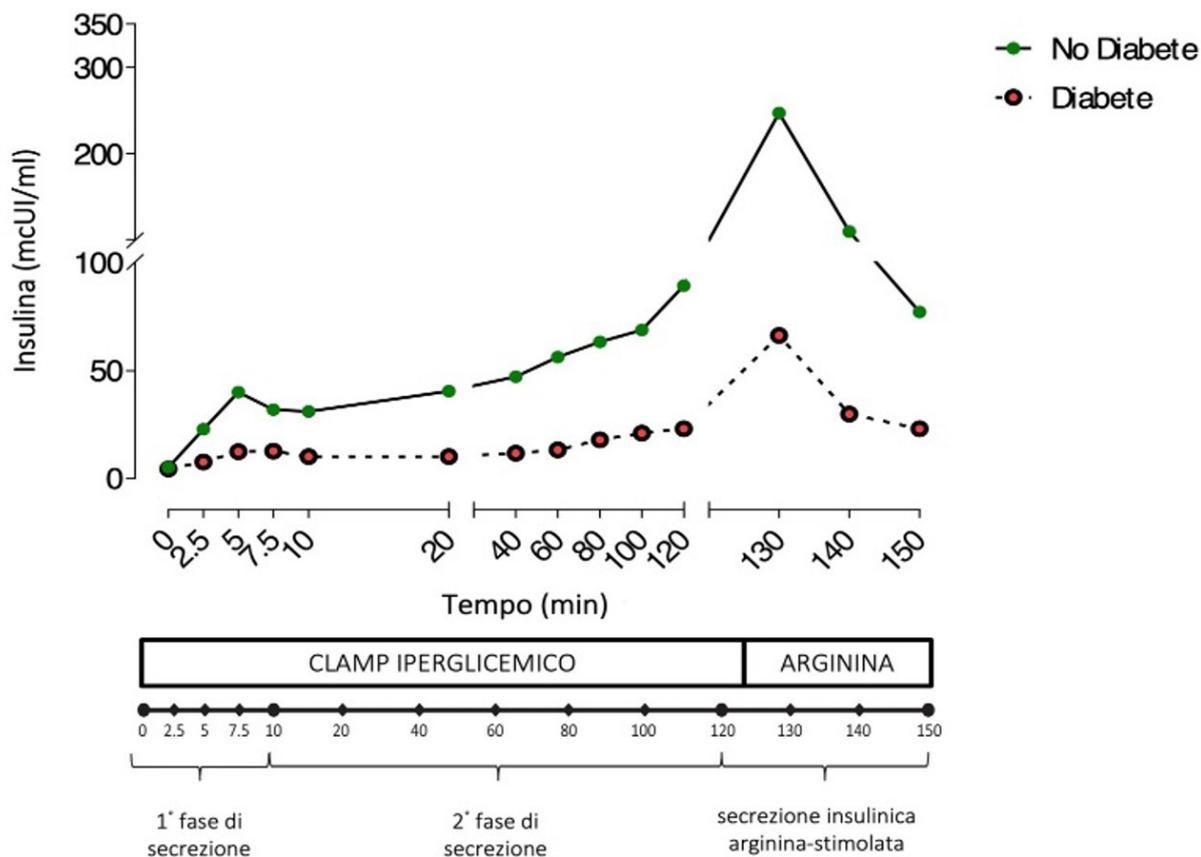
Tale pathway di secrezione, noto come *triggering pathway*, è largamente responsabile della cosiddetta "prima fase" di secrezione insulinica, caratterizzata da un rapido aumento ed in seguito da una rapida discesa del rate di secrezione che intercorre nei primi 10-20 minuti in seguito allo stimolo iperglicemico. Il pathway di secrezione temporalmente successivo, denominato *amplifying pathway*, coinvolge una serie di stimoli secondari che permettono la prosecuzione della secrezione insulinica ad un rate più basso ma costante durante l'intera fase postprandiale per svariate ore. Tale pathway è attivato anche in presenza di concentrazioni massimali di Ca^{2+} intracellulare ed è largamente connesso a meccanismi indipendenti dai canali K^+_{ATP} (13). Questo periodo corrisponde alla "seconda fase" di secrezione insulinica, responsabile del continuo rilascio di un grande numero di granuli immagazzinati all'interno degli storage β -cellulari e della secrezione di circa il 60-70% di insulina in risposta ad uno stimolo iperglicemico sostenuto nel tempo (Fig. 2). La regolazione di questo pathway è fine e complessa: negli ultimi anni, lo studio dei meccanismi biochimici ha permesso di identificare numerosi amplificatori della GSIS, tra cui il metabolismo anaplerotico del piruvato ed il conseguente aumento del rapporto NADPH/NADP⁺ citosolici, i prodotti del ciclo dei pentoso-fosfati, il GTP di origine mitocondriale e i FFAs (8).

Nel contesto dei processi metabolici che regolano la secrezione insulinica, menzione particolare meritano i due ormoni GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Peptide*) e GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*). Essi sono i principali attori del cosiddetto "effetto incretinico", responsabile di una maggiore secrezione insulinica in risposta ad un carico di glucosio orale rispetto ad una somministrazione endovenosa. Il GIP è secreto dalle cellule K situate nella mucosa duodenale e del digiuno superiore, mentre il GLP-1 è prodotto dalle cellule L localizzate prevalentemente nell'ileo. I due ormoni possono essere considerati segnali endocrini di provenienza intestinale diretti alle insule, finalizzati a modulare la secrezione di insulina e glucagone in maniera glucosio-dipendente (14). Le β -cellule posseggono, a livello della membrana cellulare, recettori per il GIP (GIPRs) e per il GLP-1 (GLP-1Rs) che, una volta stimolati dal legame col rispettivo ligando, attivano l'adenilato ciclasi provocando l'aumento delle concentrazioni di cAMP che a sua volta attiva la proteinchinasi A (PKA) (15). Tale pathway non è in grado di provocare il rilascio di granuli insulinici preformati in quanto solo l'iperglicemia può indurre la chiusura dei K^+_{ATP} e la successiva cascata metabolica necessaria per la fusione dei granuli con la membrana cellulare: per tali ragioni, l'azione insulinotropica delle incretine richiede necessariamente un effetto permissivo da parte dell'iperglicemia (16).

In aggiunta ai multipli meccanismi metabolici di signaling appena descritti, la secrezione insulinica è strettamente regolata dal crosstalk delle β -cellule con le altre cellule endocrine insulari, in particolare le α -cellule, tramite la secrezione dei peptidi derivati dal proglucagone (17-19). I segnali paracrini provenienti dalle altre cellule insulari governano la funzione β -cellulare tramite pathway di trasduzione del segnale che tipicamente convergono nell'aumento dei livelli di cAMP nelle β -cellule e nell'amplificazione della GSIS (8).

Nella maggior parte degli individui con alterata tolleranza glucidica (IGT, *Impaired Glucose Tolerance*) o diabete conclamato si osserva una riduzione della risposta insulinica precoce al glucosio (prima fase), laddove si assiste ad un enhancement della seconda fase (20-21): tali dati suggeriscono che un certo grado di disfunzione β -cellulare esista già allo stadio di prediabete e che il peggioramento dei difetti inerenti il complesso ingranaggio secretorio possano fortemente influenzare l'esordio e la storia naturale del DMT2.

Figura 2 ♦ Andamento medio della secrezione insulinica ottenuta durante infusione endovenosa continua di glucosio (clamp iperglicemico) e dopo stimolazione con 5 g di L-arginina in soggetti non diabetici (linea continua) e diabetici (linea tratteggiata). Si osserva che la prima e la seconda fase di secrezione insulinica e la secrezione insulinica arginina-stimolata sono ridotte nel gruppo dei diabetici



Il fallimento della β -cellula

Sebbene il declino della funzionalità insulinare sia stato tradizionalmente associato alla morte e alla riduzione della massa β -cellulare (22), le più recenti evidenze suggeriscono che tale processo caratteristico della storia naturale del DMT2 possa essere dovuto ad un complesso network di interazioni tra l'ambiente e differenti pattern molecolari (23). In uno stato di eccesso nutrizionale quale l'obesità spesso si riscontrano iperglicemia e dislipidemia, entrambi fattori favorevoli all'insulino-resistenza e la *low grade inflammation*. In queste circostanze, le β -cellule, con una certa variabilità individuale dovuta a diversi fattori di suscettibilità genetica, sono soggette a stimoli tossici tra cui l'infiammazione cronica, lo stress del reticolo endoplasmatico (ER stress), lo stress ossidativo e la deposizione di amiloide che hanno il potenziale di portare, in ultimo, alla completa perdita dell'integrità insulinare (22). L'ecces-

so di FFAs e l'iperglicemia conducono alla disfunzione β -cellulare inducendo ER stress tramite l'attivazione del pathway pro-apoptotico UPR (*Unfolded Protein Response*). Lo stress metabolico derivante dalla lipo- e glucotossicità è in grado di attivare il pathway UPR attraverso numerosi meccanismi, tra cui: inibizione della pompa sarco/endoplasmatica SERCA, responsabile della mobilizzazione di ioni Ca^{2+} dall'ER; attivazione del recettore dell'inositolo trifosfato (IP_3); tossicità diretta sull'omeostasi dell'ER. La glucotossicità, inoltre, è stata inoltre ritenuta la causa di un nuovo meccanismo di fallimento β -cellulare descritto nel DMT2: la dedifferenziazione. Sembra infatti che le β -cellule, sottoposte ad uno stress cronico, scelgano la via della dedifferenziazione, un processo che permette loro di "spegnersi", ovvero di tornare ad uno stato di cellula progenitrice, in attesa di condizioni metaboliche più favorevoli per risvegliarsi (24-25). Il meccanismo attraverso

il quale viene indotta la dedifferenziazione non è ancora noto, ma dati recenti sembrano suggerire un coinvolgimento dell'innervazione noradrenergica. Un'aumentata innervazione noradrenergica è stata infatti descritta nelle isole di soggetti affetti da DMT2, in correlazione con un significativo aumento della percentuale di β -cellule dedifferenziate, suggerendo indirettamente un rapporto tra i due fenomeni (26-27).

In aggiunta, l'iperglicemia cronica causa l'aumento della sintesi di proinsulina e di polipeptide amiloide insulare (IAPP) nelle β -cellule, portando all'accumulo in esse di insulina "mal ripiegata" (*misfolded*), di IAPP e di specie reattive dell'ossigeno (ROS) (28); questi eventi alterano la fisiologica mobilitazione di Ca^{2+} dall'ER, favoriscono i segnali proapoptotici e la degradazione degli mRNA della proinsulina, inducono il rilascio di interleuchina (IL)-1 β che richiama i macrofagi ed aumenta la flogosi insulare (23).

Come accennato precedentemente, è necessario che la secrezione insulinica sia finemente regolata per soddisfare precisamente la domanda metabolica. Per tale ragione, la corretta integrità insulare deve essere conservata per permettere alle β -cellule di soddisfare il fabbisogno metabolico. In condizioni patologiche, tuttavia, i meccanismi appena descritti possono portare alla rottura dell'integrità e dell'organizzazione insulare e contribuire all'inefficiente regolazione della secrezione di insulina e glucagone, determinando l'iperglicemia. Anche l'aumento delle concentrazioni sieriche di proinsulina e, conseguentemente, del rapporto proinsulina-insulina è un difetto ben noto nel DMT2, tanto che l'alterata secrezione di proinsulina è stata individuata come marker di disfunzione β -cellulare (29). Tali difetti della sintesi dei precursori dell'insulina o dell'insulina stessa, assieme all'alterazione dei meccanismi secretori, possono portare infine ad una alterata secrezione insulinica, espressione della disfunzione β -cellulare e cardine dell'insorgenza e progressione del DMT2 (11).

NUOVE PROSPETTIVE SULLA SECREZIONE INSULINICA E FUNZIONALITÀ β -CELLULARE: IL MODELLO DELLA PANCREASECTOMIA PARZIALE

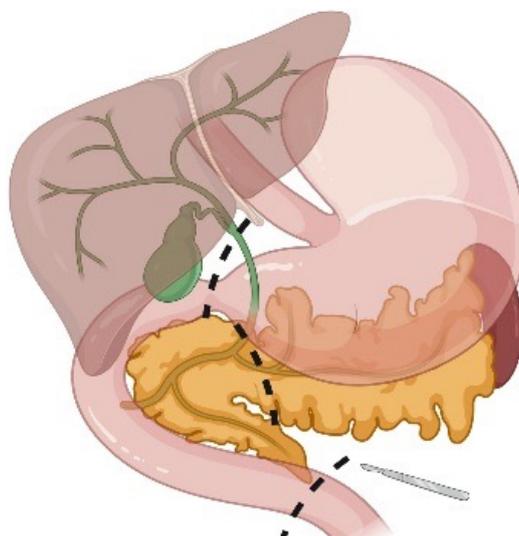
Nonostante sia ben stabilito che il DMT2 sia la risultante della progressiva perdita di secrezione insulinica da parte delle β -cellule su un background di insulino-resi-

stenza, l'attuale correlazione tra perdita di massa e funzione β -cellulare è ancora ampiamente dibattuta. Una delle maggiori sfide nell'identificare i pathways che regolano l'omeostasi insulare e, di conseguenza, la funzione β -cellulare è la difficoltà di ottenere campioni di tessuto umano di qualità appropriata per i processi di analisi; in aggiunta, nella maggior parte dei casi, tali campioni derivano da donatori deceduti, in assenza di un adeguato profilo metabolico ed ormonale.

Negli ultimi anni il nostro ed altri gruppi di ricerca (30) hanno sfruttato l'opportunità di ottenere biopsie pancreatiche da campioni chirurgici di pazienti sottoposti a pancreasectomia parziale. Questo modello di studio ci ha permesso di esaminare a fondo la morfologia insulare di individui studiati nel dettaglio dal punto di vista metabolico. Inoltre, la chirurgia stessa è diventata un nuovo modello per studiare gli adattamenti metabolici conseguenti alla rimozione acuta della massa β -cellulare. La duodenocefalopancreasectomia, infatti, è una procedura chirurgica che comprende l'asportazione in blocco della testa del pancreas, del duodeno, del dotto biliare comune, della colecisti e dei linfonodi loco-regionali, con mantenimento del piloro allo sbocco gastrico (Fig. 3).

La continuità del tratto gastrointestinale è successivamente restituita mediante il confezionamento di diverse anastomosi (pancreatico-digiunale, epatico-digiunale, gastro-enterica e/o gastro-digiunale) (31). Per ragioni anatomiche (la testa-corpo del pancreas è vascolarizzata da rami provenienti dall'arteria gastroduodenale, mentre la coda è vascolarizzata da rami dell'arteria splenica), tutti i pazienti sottoposti a tale procedura chirurgica subiscono virtualmente la medesima resezione parziale ($\approx 50\%$), mantenendo all'incirca la stessa porzione di pancreas endocrino residuo. Per tali motivi, la pancreasectomia parziale può essere considerata un "modello umano" che ci ha permesso di esaminare: 1) le conseguenze metaboliche della rimozione acuta del $\approx 50\%$ della massa insulare; 2) gli effetti dell'aumentato workload β -cellulare sul $\approx 50\%$ massa insulare residua; 3) il rapporto tra deficit di massa e deficit secretorio β -cellulare ed il loro rispettivo peso nella patogenesi del DMT2 (29, 32). Ciò è stato possibile grazie ad un'analisi metabolica approfondita a cui abbiamo sottoposto i pazienti prima e dopo l'intervento chirurgico e che constava dei seguenti test metabolici dinamici: 1) test di tolleranza orale al glucosio (OGTT, *Oral Glucose Tolerance Test*), gold standard per la diagnosi di IGT e di

Figura 3 ♦ **Tecnica chirurgica di duodenocefalopancreasectomia.** Le linee tratteggiate corrispondono schematicamente ai margini di resezione e delimitano le strutture rimosse in blocco (testa del pancreas, colecisti e via biliare comune, duodeno).



diabete mellito; 2) clamp euglicemico iperinsulinemico (EHC, *Euglycemic Hyperinsulinemic Clamp*), gold standard per lo studio dell'insulino-resistenza; 3) clamp iperglicemico (HC, *Hyperglycemic Clamp*) con stimolazione all'arginina, gold standard per lo studio delle fasi di secrezione insulinica e misura indiretta di massa β -cellulare; 4) test del pasto misto (MMT, *Mixed Meal Test*), utile per quantificare la risposta insulare all'aumentata richiesta β -cellulare e per lo studio dell'effetto incretinico. I dati ottenuti, di cui offriamo una trattazione sintetica di seguito, ci hanno permesso di fare luce sulla complessa interrelazione tra insulino-resistenza e meccanismi adattativi insulari che permettono una secrezione insulinica efficace rispetto all'aumentata domanda periferica, nonché di approfondire e chiarire i meccanismi sottostanti il deficit β -cellulare ed il loro contributo nell'insorgenza e progressione del DMT2.

All'origine dell'iperinsulinemia compensatoria: ruolo della plasticità insulare

Una caratteristica dimostrata sia nei roditori (33-34) che negli umani (35-37) è l'abilità del pancreas di compensare all'insulino-resistenza tramite un aumento della massa β -cellulare ed un aumento della secrezione insulinica. Infatti, la massa β -cellulare è dinamica e capace di adattarsi a condizioni fisiologiche e patologiche per mante-

nerla normoglicemia (38-40). Studi precedenti suggeriscono che il numero e la massa delle β -cellule aumentano in risposta all'obesità (38), ma non vengono chiarite le tempistiche né l'origine delle nuove β -cellule.

Per valutare i cambiamenti nella morfologia insulare e far luce sui meccanismi alla base dell'aumentata secrezione insulinica in risposta all'insulino-resistenza rispetto all'insulino-sensibilità, abbiamo studiato pazienti non diabetici in lista per duodenocefalopancreasectomia e li abbiamo divisi in insulino-sensibili (IS) ed insulino-resistenti (IR) sulla base dei valori ottenuti al clamp euglicemico prima dell'intervento chirurgico; abbiamo inoltre effettuato analisi immunohistochimiche sulle sezioni di pancreas rimosse durante la chirurgia. Nelle insule degli IR rispetto agli IS abbiamo riscontrato un aumento della dimensione media delle insule; la dimensione media delle insule, inoltre, correlava inversamente col valore di glucose uptake (indice di insulino-sensibilità) nell'intera coorte (41). In aggiunta, abbiamo dimostrato che l'aumento della dimensione delle insule è verosimilmente dovuta ad un aumento del numero delle β -cellule (iperplasia) e che le β -cellule degli IR rappresentavano una popolazione di cellule relativamente giovani. Abbiamo inoltre ipotizzato che il meccanismo principale dell'iperplasia β -cellulare negli IR è la neogenesi, piuttosto che la proliferazione (41) e poiché studi precedenti

avevano riportato la potenziale nascita di nuove β -cellule a partire da cellule duttali, abbiamo dimostrato la presenza di cellule doppio-positive per CK19 (marker duttale) ed insulina, con una percentuale media maggiore negli IR. In aggiunta, sulla base di precedenti studi che proponevano la trans-differenziazione delle α -cellule come sorgente di nuove β -cellule, abbiamo dimostrato la presenza all'immunostaining di cellule doppio-positive per insulina e glucagone, con una percentuale media maggiore negli IR.

I nostri dati confermano l'impatto dell'insulino-resistenza sulla morfologia insulare ed in particolare sull'aumento dell'area β -cellulare come meccanismo per compensare l'aumentata richiesta insulinica e permettere una secrezione efficace rispetto al fabbisogno metabolico.

Difetti precoci di secrezione: il ruolo dell'aumentato workload β -cellulare

Come accennato precedentemente, il DMT2 è caratterizzato da elevati livelli plasmatici di proinsulina e, di conseguenza, da un aumento del rapporto proinsulina-insulina: una delle ipotesi a riguardo è che l'aumento della domanda secretoria sulle β -cellule causata dall'insulino-resistenza e l'iperglicemia determinino il rilascio di granuli con un maggior contenuto relativo di proinsulina e mediatori di essa. Inoltre, è stato dimostrato che un elevato rapporto proinsulina-insulina è fortemente correlato col grado di riduzione della capacità secretoria (42).

Per indagare la correlazione tra l'iperproinsulinemia e l'aumento della domanda secretoria, abbiamo studiato pazienti non diabetici in lista per duodenocefalopancreasectomia e li abbiamo sottoposti a EHC, HC e MMT prima e dopo la chirurgia. Come atteso, abbiamo riscontrato una significativa diminuzione del rate di secrezione insulinica basale (ISR, *Insulin Secretion Rate*) e totale, della β CGS (*β -Cell Glucose Sensitivity*, indice di funzione β -cellulare) e della secrezione insulinica arginina-dipendente calcolata al HC (misura indiretta di massa β -cellulare) dopo l'intervento chirurgico. Correggendo tali parametri nel post-operatorio per la secrezione insulinica arginina-dipendente, abbiamo dimostrato l'aumentato workload secretorio sul $\approx 50\%$ di massa β -cellulare residua (29).

Abbiamo successivamente dimostrato che la pancreasectomia induce un aumento del rapporto proinsulina-insulina nell'intera coorte, ma, dividendo i soggetti in insulino-sensibili ed insulino-resistenti, abbiamo sco-

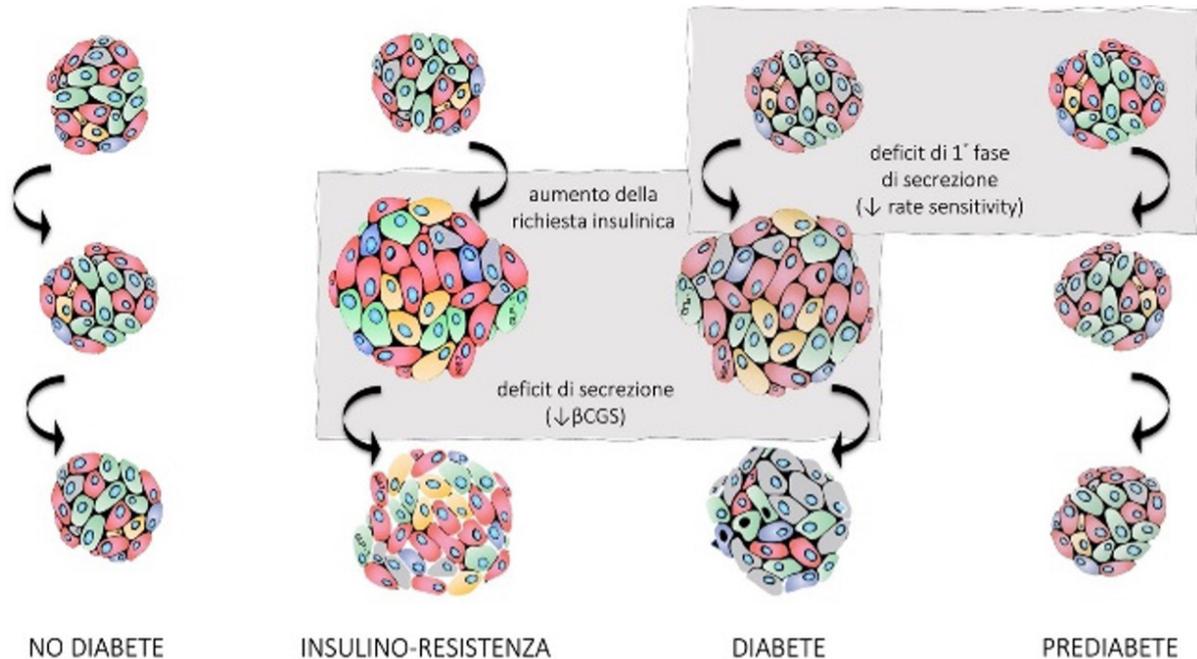
perto che gli insulino-sensibili mostravano una riduzione del rapporto proinsulina-insulina basale, laddove gli insulino-resistenti mostravano un aumento del rapporto del rapporto proinsulina-insulina basale e totale. Abbiamo inoltre dimostrato una correlazione inversa tra il valore di glucose uptake (indice di insulino-sensibilità) e il rapporto proinsulina-insulina basale e totale.

I nostri dati dimostrano che l'aumentato workload β -cellulare provocato dalla pancreasectomia altera i processi di secrezione insulinica (rapporto proinsulina-insulina) e tali difetti diventano evidenti soprattutto in presenza di insulino-resistenza.

All'origine del diabete: un problema di "fase"?

La disfunzione e la perdita di massa β -cellulare contribuiscono entrambi alla patogenesi dell'iperglicemia nel DMT2. Tuttavia, da una parte alcuni studi suggeriscono che la perdita di massa β -cellulare avvenga prima dell'alterazione funzionale, dall'altra vi sono evidenze che in realtà la perdita di massa predisponga ad un'alterata omeostasi glucidica (32). Partendo da tali presupposti, abbiamo studiato soggetti non diabetici in lista per duodenocefalopancreasectomia e li abbiamo sottoposti a OGTT, HC e MMT prima e dopo l'intervento chirurgico per valutare i cambiamenti nella capacità secretoria β -cellulare e per indagare se i difetti secretori preesistenti possano predire eventuali disordini glucidici dopo una riduzione acuta della massa β -cellulare. Abbiamo suddiviso i pazienti sulla base della tolleranza glucidica post-intervento in post-NGT (pazienti che rimanevano con normale tolleranza glucidica) post-IGT (pazienti che mostravano alterata tolleranza glucidica) e post-DM (pazienti che diventavano diabetici): tutti sperimentavano una riduzione della β CGS dopo la chirurgia ma confrontando tali dati con quelli preoperatori abbiamo scoperto che il peggioramento della β CGS era significativamente più marcato in chi risultava IGT o diabetico dopo chirurgia rispetto a chi preservava la normale tolleranza glucidica. Abbiamo inoltre riscontrato una riduzione della rate sensitivity (indice di prima fase di secrezione insulinica) già nel preoperatorio nei post-IGT mentre, dopo la chirurgia, abbiamo osservato una differenza significativa nella rate sensitivity nei 3 gruppi. Questo dato ha evidenziato come il deficit della prima fase di secrezione è presente già in condizioni di prediabete e predice alterazioni del metabolismo glucidico dopo rimozione acuta

Figura 3 ♦ Dall'alto verso il basso vengono descritti i possibili scenari di storia naturale delle modifiche della secrezione di insulina. Rispetto al NO DIABETE, la presenza di INSULINO-RESISTENZA determina un aumento della richiesta insulinica, con un conseguente deficit di secrezione (glucose sensitivity) tuttavia non sufficiente a determinare diabete franco. Solo il deficit di prima fase, se accompagnato da una condizione di insulino-resistenza e deficit di glucose sensitivity, determina DIABETE franco. Il solo deficit di prima fase, senza insulino-resistenza, può non essere sufficiente a determinare franca iperglicemia ma solo PREDIABETE



della massa β -cellulare. Inoltre, utilizzando modellistica matematica sui dati ottenuti dal clamp iperglicemico, gold standard per la valutazione della secrezione insulinica, abbiamo confermato che la prima fase di secrezione risultava già alterata prima della chirurgia e si riduceva ulteriormente e in maniera diversa nei 3 gruppi in seguito a chirurgia, mentre la seconda fase era simile nei tre gruppi prima della pancreasectomia, sebbene differisse significativamente dopo chirurgia.

Il nostro studio dimostra che difetti preesistenti nella funzione β -cellulare in soggetti non diabetici predicono il rischio di sviluppare iperglicemia dopo la pancreasectomia parziale, un modello di riduzione acuta di massa β -cellulare. Solo i soggetti con un deficit di prima fase di secrezione ed una ridotta β CGS diventano diabetici o sviluppano alterata tolleranza glucidica dopo la chirurgia, suggerendo che tali difetti preesistenti del meccanismo di secrezione delle β -cellule potrebbero essere motore dello sviluppo di iperglicemia. In particolare, abbiamo dimostrato che i soggetti con maggiore β CGS e ISR di prima fase rimangono NGT nonostante la perdita del $\approx 50\%$

di massa β -cellulare e la riduzione della secrezione insulinica di prima e seconda fase; di contro i soggetti con minore β CGS e ISR di prima fase diventano IGT, ma solo i soggetti con ridotta β CGS, ISR di prima fase e, soprattutto, rate sensitivity sviluppano diabete dopo la chirurgia. Tale riscontro dimostra l'ipotesi che la perdita della prima fase di secrezione insulinica è il difetto chiave nello sviluppo di iperglicemia quando la massa insulare funzionale è insufficiente.

In sintesi, i nostri studi dimostrano la straordinaria plasticità delle insule e delle cellule esocrine pancreatiche in risposta all'aumentata richiesta di insulina nel tentativo di garantire una secrezione insulinica efficace rispetto all'aumentata richiesta metabolica nello stato di prediabete. Abbiamo infine dimostrato che il deficit di prima fase di secrezione e la riduzione della β CGS potrebbero essere delle alterazioni precoci in grado di predire la diagnosi di DMT2 (Fig. 4).

DALLA TEORIA ALLA PRATICA: CONSIDERAZIONI CLINICHE E TERAPEUTICHE SUL DEFICIT DI PRIMA FASE

Nonostante numerosi fattori (es. insulino-resistenza, mancata soppressione del glucagone endogeno e persistenza di elevati livelli di FFAs durante i pasti eCc.) possono influenzare le escursioni glicemiche prandiali, è ormai ben noto che il denominatore comune dell'iperglicemia postprandiale può essere riconosciuto nel deficit di prima fase di secrezione (43). È stata dimostrata una forte correlazione inversa tra efficacia della prima fase di secrezione insulinica ed incremento glicemico iniziale durante somministrazione di glucosio e.v. (44); altra correlazione inversa è stata osservata tra i livelli di insulina rilevati a 30' dal carico orale di glucosio e la glicemia a 2 h (45), a dimostrazione del fatto che una efficace prima fase di secrezione insulinica impatta positivamente sulla tolleranza glucidica garantendo livelli di glucosio postprandiale più fisiologici. È stato inoltre dimostrato sia su modelli animali che umani che l'insulina rilasciata in prima fase agisce in prima battuta a livello epatico, inibendo prontamente la produzione endogena di glucosio ed evitando i picchi glicemici postprandiali. Nel DMT2 nello specifico, il deficit di prima fase è una delle più precoci e comuni anomalie a determinare un ruolo patogenetico sulle escursioni glicemiche postprandiali. Inoltre, è stato osservato che l'iperglicemia postprandiale sembra essere correlata alla risposta tissutale che potrebbe essere alla base dello sviluppo di complicanze macro- e microangiopatiche attraverso meccanismi quali: aumento del filtrato glomerulare e del flusso renale; aumento del flusso ematico a livello retinico; riduzione della velocità di conduzione a livello delle terminazioni nervose sensitive e motorie; disfunzione endoteliale NO-mediata; stato procoagulativo; aumento delle proteine di adesione; stress ossidativo; glicazione non enzimatica delle proteine (43). Altri numerosi studi (46-50) hanno dimostrato una correlazione diretta tra iperglicemia postprandiale ed incremento della mortalità cardiovascolare, in maniera indipendente rispetto ai valori di glicemia a digiuno.

Considerando che l'iperglicemia postprandiale è una caratteristica precoce di numerosi pazienti all'esordio del DMT2, appare evidente che la normalizzazione dei valori di glicemia postprandiale dovrebbe essere considerato

un importante obiettivo terapeutico all'interno di una terapia personalizzata già nelle prime fasi di malattia. Sebbene l'utilizzo della terapia con sulfaniluree, largamente prescritta negli ultimi 30 anni, sia stato progressivamente abbandonato nella pratica clinica per l'entità degli effetti collaterali (ipoglicemia, aumento di peso) e per la scarsa safety cardiovascolare, è noto il suo effetto stimolatorio sulla secrezione insulinica in pazienti con DMT2; in particolare, i derivati dell'acido benzoico (glinidi) hanno dimostrato di ridurre le escursioni glicemiche postprandiali tramite uno stimolo secretorio che "simula" la prima fase di secrezione (43).

I DPP4-inibitori, che rappresentano un possibile approccio terapeutico per la gestione del DMT2, hanno dimostrato effetti benefici sulla prima fase di secrezione insulinica: in particolare, vildagliptin ha dimostrato di migliorare significativamente la risposta insulinica di prima fase dopo 3 mesi di trattamento sia in pazienti diabetici (51) che con alterata tolleranza al glucosio dopo 6 settimane di trattamento (52), a dimostrazione che il trattamento con vildagliptin provoca l'aumento dei livelli di GIP, potenziando la secrezione insulinica. Successivi studi hanno dimostrato la durability di vildagliptin, in particolare in associazione alla metformina, in pazienti con neodiagnosi di DMT2 nel garantire benefici a lungo termine nel controllo glicemico rispetto alla metformina in monoterapia (53). Questi dati suggeriscono che i DPP4-inibitori hanno la capacità di migliorare parzialmente la disfunzione β -cellulare agendo in primis sul deficit di prima fase di secrezione tramite un meccanismo passante per il potenziamento dell'effetto incretinico deficitario e della secrezione insulinica GIP/GLP1-dipendente. A riguardo, già nel 1992, Nathan et al. (54) avevano dimostrato che un'infusione della durata di 30' di GLP-1 provocava un aumento della secrezione insulinica in fase prandiale: come atteso, l'aumento precoce delle concentrazioni ematiche di insulina durante l'infusione riduceva il picco iperglicemico postprandiale. L'effetto sul controllo delle glicemie postprandiali perdurava anche dopo l'interruzione dell'infusione di GLP-1, a dimostrazione del fatto che la modulazione precoce dell'iperglicemia postprandiale può produrre un miglioramento complessivo del metabolismo glucidico anche in assenza di ridotti livelli di insulina plasmatica. Al giorno d'oggi, gli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1 RAs, *GLP-1 Receptor Agonists*) sono largamente utilizzati nella gestione terapeutica del

DMT2. I GLP-1 RAs hanno dimostrato numerosi effetti benefici sulla funzionalità β -cellulare, garantendo agli individui affetti da DMT2 un controllo glicemico duraturo e prevenendo la glico-lipotossicità (55-56). In particolare, la somministrazione giornaliera di liraglutide ha prodotto, in confronto al placebo, un incremento della prima e seconda fase di secrezione insulinica, un aumento della secrezione insulinica arginina-stimolata (57-59) nonché un aumento dell'HOMA-B, dei livelli di C-peptide ed una riduzione del rapporto proinsulina-insulina, a dimostrazione del beneficio già a livello dei processi cellulari che regolano la funzione secretiva delle β -cellule (60). In accordo con tali dati, un recente studio (61) ha dimostrato che la somministrazione settimanale di semaglutide, rispetto al placebo, migliora significativamente il controllo glicemico e la funzionalità β -cellulare dei soggetti trattati, impattando positivamente su tutti i parametri di funzionalità insulare, incluse l'aumento della prima e seconda fase di secrezione insulinica e riducendo le concentrazioni di glucagone e glicemia a digiuno e postprandiali.

In sintesi, è possibile affermare che i meccanismi molecolari precedentemente elencati che concorrono alla genesi della disfunzione β -cellulare, ed in particolare del deficit di prima fase di secrezione, hanno una diretta ripercussione sulla clinica del DMT2 già nelle prime fasi della sua storia naturale, in particolare sull'iperglicemia postprandiale che correla direttamente con l'insorgenza delle complicanze tipiche della malattia. Partendo da tali presupposti, appare evidente che trattamenti farmacologici mirati al miglioramento ed al ripristino della prima fase di secrezione possano sensibilmente modificare la storia naturale della patologia: all'interno di questo scenario, le classi farmacologiche DPP4-inibitori e GLP-1RAs hanno dimostrato effetti benefici diretti sulla prima fase di secrezione, seppur in mancanza di dati robusti inerenti la durability.

SECREZIONE INSULINICA E C-PEPTIDE: DUE FACCE DELLA STESSA MEDAGLIA?

Partendo da questi presupposti, appare evidente che identificare eventuali difetti primitivi della funzione β -cellulare in individui a rischio o con neodiagnosi di DMT2 potrebbe essere una strategia valida per indirizza-

re i processi clinici decisionali al fine di ripristinare precocemente la funzionalità β -cellulare residua.

Sin dalla scoperta della proinsulina, il dosaggio del C-peptide plasmatico ed urinario è stato utilizzato per svariati anni come biomarker di disfunzione β -cellulare poiché è secreto in quantità equimolare con l'insulina ma non viene processato a livello epatico. Come dimostrano i nostri studi, il C-peptide può essere utilizzato, attraverso opportuna modellistica matematica, per studiare la capacità secretoria insulinica endogena ma, in un setting prettamente clinico, l'utilità del dosaggio del C-peptide è tuttora dibattuta. L'utilizzo di test di stimolazione con dosaggio del C-peptide è attualmente considerato il gold-standard nello studio della secrezione insulinica (62), in quanto permette di valutare i cambiamenti dinamici della risposta β -cellulare allo stimolo provocativo.

Il test al glucagone (GST, *Glucagon Stimulation Test*), il test all'arginina, il MMT e l'OGTT sono considerati oramai test validati per la stima della capacità secretiva residua in individui affetti da diabete autoimmune (63), sebbene numerosi fattori confondenti (es. i valori di glucosio plasmatico ed in particolare l'ipoglicemia, il differente effetto incretinico, l'insulino-resistenza e la funzionalità renale, la presenza di iperglicemia già prima dello stimolo con conseguente gluco-tossicità) debbano essere considerati nell'interpretazione dei risultati. È importante considerare che i valori di C-peptide rilevati sotto stimolo dipendono dalla natura dello stimolo stesso (es. somministrazione e.v. di glucagone vs pasto); inoltre, un recente studio ha dimostrato una maggiore validità e ripetibilità del test di stimolazione all'arginina rispetto al test al glucagone per la valutazione della funzionalità β -cellulare residua (64). Rispetto ai test di provocazione, il dosaggio del C-peptide a digiuno è espressione della risposta statica delle β -cellule ai valori di glucosio plasmatici, laddove il C-peptide "random" (non a digiuno) risente primariamente dell'effetto incretinico del pasto precedente. Rispetto ai test di stimolazione, le misurazioni a digiuno e random sono più facilmente utilizzabili in pratica clinica poiché più economiche e meglio tollerate dai pazienti.

Ad oggi, l'utilizzo del C-peptide per indirizzare le decisioni cliniche nella gestione del DMT2 è ostacolato dalla mancanza di evidenze che mostrino un chiaro beneficio del dosaggio del C-peptide in termini di valutazione del

rischio e risposta alla terapia. Come discusso precedentemente, nella storia naturale del DMT2 è presente una fase prodromica caratterizzata da iperinsulinemia in risposta all'insulino-resistenza che precede il declino funzionale β -cellulare: in questa fase livelli elevati di C-peptide sono associati ad un maggior rischio di progressione verso il diabete manifesto, con una relazione più forte rispetto ai soli livelli di insulina (65-66): da ciò si evince che il solo utilizzo del C-peptide per la stima della funzione β -cellulare nel DMT2 può essere fortemente influenzato dalla concomitante insulino-resistenza e pertanto fuorviante per le decisioni cliniche. In generale, la maggior parte dei potenziali utilizzi clinici del C-peptide nel DMT2 sono solo ipotetici: ad oggi, non esistono evidenze sull'utilizzo del C-peptide nella pratica clinica se non sotto stimolazione e con opportuna modellistica matematica. Studi clinici futuri saranno necessari per chiarire l'utilità del C-peptide nella diagnostica differenziale del diabete e nel processo clinico di decision making; sarà inoltre necessario valutare ed eventualmente stabilire, mediante un approccio di medicina di precisione, chiari cut-off del C-peptide che possano trovare un utilizzo clinico efficace.

CONCLUSIONI

I dati presentati in questa rassegna confermano l'importanza della disfunzione β -cellulare e dell'alterazione dei meccanismi secretivi nella patogenesi e successiva evoluzione del DMT2. Utilizzando la pancreasectomia parziale come modello, abbiamo dimostrato come l'aumentato workload β -cellulare provochi già alterazioni dei fisiologici meccanismi di secrezione (aumento del rapporto proinsulina-insulina) e come difetti funzionali preesistenti - in particolare il deficit di prima fase - giochino un importante ruolo predittivo sull'insorgenza del DMT2 in pazienti non diabetici sottoposti alla medesima riduzione quantitativa di massa insulare.

Enfatizziamo la rilevanza clinica del deficit di prima fase nella storia naturale del DMT2, la connessione con l'iperglicemia postprandiale e le conseguenze di quest'ultima sull'omeostasi metabolica.

Studi futuri saranno necessari per individuare un marker precoce capace di rilevare difetti secretori precoci, allo scopo di intervenire sui pazienti a rischio migliorando precocemente la funzionalità β -cellulare e bloccando

o rallentando all'origine la discesa verso il deficit relativo ed assoluto di insulina.

BIBLIOGRAFIA

1. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 15(3): 318-68, 1992.
2. Lillioja S, Mott DM, Howard BV, Bennett PH, Yki-Järvinen H, Freymond D, et al. Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. Longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. *N Engl J Med* 318(19): 1217-25, 1988.
3. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 365(9467): 1333-46, 2005.
4. Donath MY, Halban PA. Decreased beta-cell mass in diabetes: significance, mechanisms and therapeutic implications. *Diabetologia* 47(3): 581-9, 2004.
5. Li L, Krznar P, Erban A, Agazzi A, Martin-Levilain J, Supale S, et al. Metabolomics Identifies a Biomarker Revealing In Vivo Loss of Functional β -Cell Mass Before Diabetes Onset. *Diabetes* 68(12): 2272-86, 2019.
6. Taylor R, Al-Mrabeh A, Sattar N. Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(9): 726-36, 2019.
7. Weir GC, Gaglia J, Bonner-Weir S. Inadequate β -cell mass is essential for the pathogenesis of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8(3): 249-56, 2020.
8. Campbell JE, Newgard CB. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. *Nat Rev Mol Cell Biol* 22(2): 142-58, 2021.
9. Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 179(4068): 77-9, 1973.
10. Rorsman P, Huisin MO. The somatostatin-secreting pancreatic δ -cell in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 14(7): 404-14, 2018.
11. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci* 21(17), 2020.
12. Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diabetes Rev* 9(1): 25-53, 2013.

13. Henquin JC. Regulation of insulin secretion: a matter of phase control and amplitude modulation. *Diabetologia* 52(5): 739-51, 2009.
14. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 20(Suppl 1):5-21, 2018.
15. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287(2): E199-206, 2004.
16. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, Holst JJ, Nauck MS, Ritzel R, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 87(3): 1239-46, 2002.
17. Capozzi ME, Svendsen B, Encisco SE, Lewandowski SL, Martin MD, Lin H, et al. β Cell tone is defined by proglucagon peptides through cAMP signaling. *JCI Insight* 4(5), 2019.
18. Svendsen B, Larsen O, Gabe MBN, Christiansen CB, Rosenkilde MM, Drucker DJ, et al. Insulin Secretion Depends on Intra-islet Glucagon Signaling. *Cell Rep* 25(5): 1127-34.e2, 2018.
19. Zhu L, Dattaroy D, Pham J, Wang L, Barella LF, Cui Y, et al. Intra-islet glucagon signaling is critical for maintaining glucose homeostasis. *JCI Insight* 5, 2019.
20. Pigon J, Giacca A, Ostenson CG, Lam L, Vranic M, Efendic S. Normal hepatic insulin sensitivity in lean, mild noninsulin-dependent diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 81(10): 3702-8, 1996.
21. Polonsky KS. Evolution of beta-cell dysfunction in impaired glucose tolerance and diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107 Suppl 4:S124-7, 1999.
22. Christensen AA, Gannon M. The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep* 19(9): 81, 2019.
23. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ, et al. β -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care* 37(6): 1751-8, 2014.
24. Cinti F, Bouchi R, Kim-Muller JY, Ohmura Y, Sandoval PR, Masini M, et al. Evidence of beta-Cell Dedifferentiation in Human Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 101(3): 1044-54, 2016.
25. Accili D, Talchai SC, Kim-Muller JY, Cinti F, Ishida E, Ordelheide AM, et al. When beta-cells fail: lessons from dedifferentiation. *Diabetes Obes Metab* 18(Suppl 1): 117-22, 2016.
26. Cinti F, Mezza T, Severi I, Suleiman M, Cefalo CMA, Sorice GP, et al. Noradrenergic fibers are associated with beta-cell dedifferentiation and impaired beta-cell function in humans. *Metabolism* 114: 154414, 2021.
27. Hampton RF, Jimenez-Gonzalez M, Stanley SA. Unraveling innervation of pancreatic islets. *Diabetologia* 2022.
28. Yamamoto WR, Bone RN, Sohn P, Syed F, Reissaus CA, Mosley AL, et al. Endoplasmic reticulum stress alters ryanodine receptor function in the murine pancreatic β cell. *J Biol Chem* 294(1): 168-81, 2019.
29. Mezza T, Ferraro PM, Sun VA, Moffa S, Cefalo CMA, Quero G, et al. Increased β -Cell Workload Modulates Proinsulin-to-Insulin Ratio in Humans. *Diabetes* 67(11): 2389-96, 2018.
30. Mezza T, Cefalo CMA, Cinti F, Quero G, Pontecorvi A, Alfieri S, et al. Endocrine and Metabolic Insights from Pancreatic Surgery. *Trends Endocrinol Metab* 31(10): 760-72, 2020.
31. Traverso LW, Longmire WP. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy a follow-up evaluation. *Ann Surg* 192(3): 306-10, 1980.
32. Mezza T, Ferraro PM, Di Giuseppe G, Moffa S, Cefalo CM, Cinti F, et al. Pancreaticoduodenectomy model demonstrates a fundamental role of dysfunctional β cells in predicting diabetes. *J Clin Invest* 131(12), 2021.
33. Pick A, Clark J, Kubstrup C, Levisetti M, Pugh W, Bonner-Weir S, et al. Role of apoptosis in failure of beta-cell mass compensation for insulin resistance and beta-cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes* 47(3): 358-64, 1998.
34. Brüning JC, Winnay J, Bonner-Weir S, Taylor SI, Accili D, Kahn CR. Development of a novel polygenic model of NIDDM in mice heterozygous for IR and IRS-1 null alleles. *Cell* 88(4): 561-72, 1997.
35. Yoon KH, Ko SH, Cho JH, Lee JM, Ahn YB, Song KH, et al. Selective beta-cell loss and alpha-cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *J Clin Endocrinol Metab* 88(5):2300-8, 2003.
36. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 52(1): 102-10, 2003.
37. Polonsky KS, Given BD, Hirsch L, Shapiro ET, Tillil H, Beebe C, et al. Quantitative study of insulin secretion

- and clearance in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 81(2): 435-41, 1988.
38. Saisho Y, Butler AE, Manesso E, Elashoff D, Rizza RA, Butler PC. β -cell mass and turnover in humans: effects of obesity and aging. *Diabetes Care* 36(1): 111-7, 2013.
 39. Butler AE, Cao-Minh L, Galasso R, Rizza RA, Corradin A, Cobelli C, et al. Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy. *Diabetologia* 53(10): 2167-76, 2010.
 40. Patti ME, McMahon G, Mun EC, Bitton A, Holst JJ, Goldsmith J, et al. Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia* 48(11): 2236-40, 2005.
 41. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, Clemente G, Hu J, Pontecorvi A, et al. Insulin resistance alters islet morphology in nondiabetic humans. *Diabetes* 63(3): 994-1007, 2014.
 42. Røder ME, Porte D, Schwartz RS, Kahn SE. Disproportionately elevated proinsulin levels reflect the degree of impaired B cell secretory capacity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 83(2): 604-8, 1998.
 43. Del Prato S, Tiengo A. The importance of first-phase insulin secretion: implications for the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 17(3): 164-74, 2001.
 44. Bruce DG, Storlien LH, Furler SM, Chisholm DJ. Cephalic phase metabolic responses in normal weight adults. *Metabolism* 36(8): 721-5, 1987.
 45. Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, Veneman T, Pangburn T, Reilly J, et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 326(1): 22-9, 1992.
 46. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program. *Diabetes* 36(6): 689-92, 1987.
 47. Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 20(2): 163-9, 1997.
 48. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. *European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet* 354(9179): 617-21, 1999.
 49. Barzilay JI, Spiekerman CF, Wahl PW, Kuller LH, Cushman M, Furberg CD, et al. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet* 354(9179): 622-5, 1999.
 50. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 39(12): 1577-83, 1996.
 51. Horie A, Tokuyama Y, Ishizuka T, Suzuki Y, Marumo K, Oshikiri K, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin has the capacity to repair β -cell dysfunction and insulin resistance. *Horm Metab Res* 46(11): 814-8, 2014.
 52. Utzschneider KM, Tong J, Montgomery B, Udayasankar J, Gerchman F, Marcovina SM, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves beta-cell function and insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 31(1): 108-13, 2008.
 53. Del Prato S, Foley JE, Kothny W, Kozlovski P, Stumvoll M, Paldánus PM, et al. Study to determine the durability of glycaemic control with early treatment with a vildagliptin-metformin combination regimen vs. standard-of-care metformin monotherapy-the VERIFY trial: a randomized double-blind trial. *Diabet Med* 31(10): 1178-84, 2014.
 54. Nathan DM, Schreiber E, Fogel H, Mojsos S, Habener JF. Insulinotropic action of glucagonlike peptide-I-(7-37) in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 15(2): 270-6, 1992.
 55. Garber AJ. Incretin effects on β -cell function, replication, and mass: the human perspective. *Diabetes Care* 34 Suppl(2): S258-63, 2011.
 56. Portha B, Turrel-Cuzin C, Movassat J. Activation of the GLP-1 receptor signalling pathway: a relevant strategy to repair a deficient beta-cell mass. *Exp Diabetes Res* 2011: 376509, 2011.
 57. Vilsbøll T, Brock B, Perrild H, Levin K, Lervang HH, Kølendorf K, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, improves pancreatic B-cell function and arginine-stimulated insulin secretion during hypergly-

- caemia in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 25(2): 152-6, 2008.
58. Kondo Y, Satoh S, Osada UN, Terauchi Y. Early liraglutide treatment improves β -cell function in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Endocr J* 62(11): 971-80, 2015.
 59. Degn KB, Juhl CB, Sturis J, Jakobsen G, Brock B, Chandramouli V, et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 53(5): 1187-94, 2004.
 60. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 32(7): 1224-30, 2009.
 61. Kapitza C, Dahl K, Jacobsen JB, Axelsen MB, Flint A. Effects of semaglutide on beta cell function and glycaemic control in participants with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologia* 60(8): 1390-9, 2017.
 62. Palmer JP, Fleming CA, Greenbaum CJ, Herold KC, Jansa LD, Kolb H, et al. C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function: report of an ADA workshop, 21-22 October 2001. *Diabetes* 53(1): 250-64, 2004.
 63. Pozzilli P, Maddaloni E, Buzzetti R. Combination immunotherapies for type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 11(5): 289-97, 2015.
 64. Robertson RP, Raymond RH, Lee DS, Calle RA, Ghosh A, Savage PJ, et al. Arginine is preferred to glucagon for stimulation testing of β -cell function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 307(8): E720-7, 2014.
 65. Sokooti S, Kieneker LM, Borst MH, Muller Kobold A, Kootstra-Ros JE, Gloerich J, et al. Plasma C-Peptide and Risk of Developing Type 2 Diabetes in the General Population. *J Clin Med* 9(9), 2020.
 66. Kim JD, Kang SJ, Lee MK, Park SE, Rhee EJ, Park CY, et al. C-Peptide-Based Index Is More Related to Incident Type 2 Diabetes in Non-Diabetic Subjects than Insulin-Based Index. *Endocrinol Metab (Seoul)* 31(2): 320-7, 2016.

a cura di Simona Frontoni

Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata

L'insulina alla luce delle nuove linee guida italiane per il trattamento del diabete di tipo 2: quando, in chi e perché? *Insulin therapy following the new Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes: when, for whom and why*

Matteo Monami

SOD Diabetologia e Malattie Metaboliche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2201d>

ABSTRACT

Aim: this editorial is aimed at providing a reference for the insulin treatment of type 2 diabetes in adults. Methods and results: the present paper revised the recently published Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes (outpatients), either in primary care or specialist referral. The guideline has been developed following the methods described in the Manual of the National Guideline System (<http://www.snlg-iss.it>) by a panel nominated by the Società Italiana di Diabetologia (SID) and Associazione Medici Diabetologi (AMD). Prior cardiovascular events, heart failure, hypoglycemic risk, and other conditions have been considered as factors capable of modifying treatment strategies. The following areas have been assessed: 1) position of the insulin therapy in the new algorithms; 2) type of formulations (insulin analogues or human insulin); 3) use of insulin infusion pumps. Conclusions: insulin should be used only as a second/third-line therapy due to its lower efficacy on long-term HbA_{1c}, higher risk of hypoglycemia, and neutral effects on cardio-renal outcomes. Human insulin formulations should be avoided for safety concerns (higher hypoglycemic risk) with no preference among different insulin analogues. Insulin pumps are not recommended for the treatment of type 2 diabetes.

Keywords

Type 2 diabetes, Italian guidelines, insulin therapy.

INTRODUZIONE

Il diabete mellito di tipo 2 è indubbiamente uno dei più importanti fattori di rischio per lo sviluppo di complicanze quali quelle macro (1-2), e microvascolari (3-4).

È ampiamente noto, in letteratura, come il rischio di malattie cardio e cerebrovascolari e di morte per tutte le cause sia significativamente ridotto nei pazienti con livelli di HbA_{1c} più bassi (5-11); numerosi trial che avevano come scopo

quello di verificare l'importanza di un buon controllo glicemico nella riduzione del rischio cardiovascolare del soggetto con diabete di tipo 2 (12), hanno mostrato infatti una minore incidenza di eventi macro e microvascolari nel gruppo di trattamento intensivo, senza tuttavia modificare la prognosi “*quod vitam*” della malattia diabetica (12). In pratica, la riduzione della morbilità cardiovascolare, ottenuto con una terapia ipoglicemizzante maggiormente aggressiva (cioè con target glicemici più ambiziosi), sembrava in questi studi accompagnarsi ad un aumento di letalità, come osservato in particolare in due grandi trial (8, 11) (uno dei quali interrotto addirittura prematuramente a causa di un significativo eccesso di mortalità nel braccio di trattamento) (11).

Questo sorprendente risultato trova un possibile razionale nell'eccesso di eventi ipoglicemici (totali e gravi) (12-13) e nell'aumento di peso dei soggetti trattati con protocolli di terapia ipoglicemizzante aggressivi, dove l'uso di insulina e insulino secretagoghi (12) era predominante. L'effetto deleterio dell'ipoglicemia e dell'aumento ponderale nel braccio di trattamento, piuttosto che quello del raggiungimento di target “troppo ambiziosi”, è stato chiamato in causa per spiegare questo fenomeno (13-14).

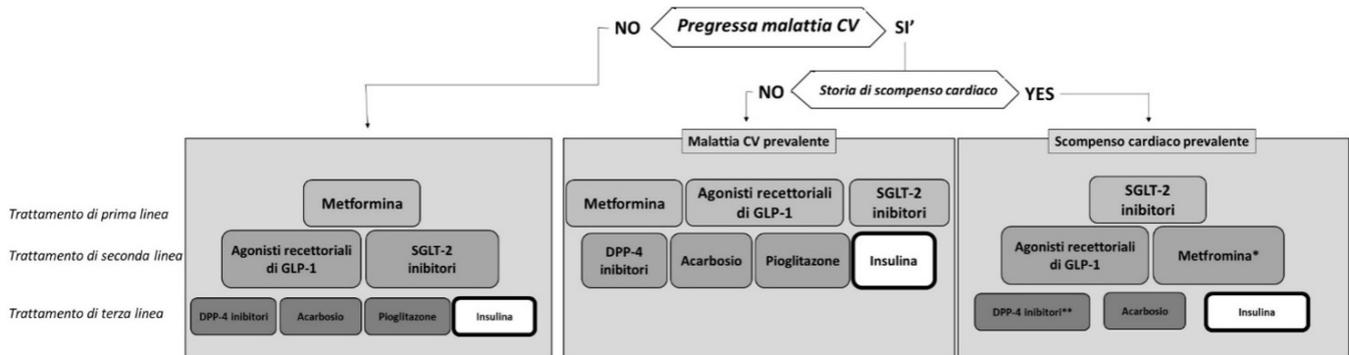
Tuttavia, le ultime (o meglio le prime) linee guida italiane per il trattamento dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (15) sottolineano con forza l'importanza di raggiungere target glicemici più ambiziosi possibile, anche se le soglie raccomandate variano a seconda della tipologia di trattamento. Infatti, se per i farmaci non associati a ipoglicemie si raccomandano target <53 mmol/mol (7%) e si suggerisce di raggiungere 48 mmol/mol (6.5%; non è una raccomandazione forte per mancanza di trial con quella soglia), per l'insulina il target proposto è tra 49 mmol/mol (6.6%) e 58 mmol/mol (7.5%). Infatti, mentre valori di l'HbA_{1c} inferiori a 58 mmol/mol (7.5%) si associano ad una riduzione significativa del rischio cardiovascolare, target più stringenti (inferiori a 48 mmol/mol o 6.5%), pur riducendo il rischio di complicanze microvascolari mostrano rapporti rischio-beneficio sfavorevoli a causa del maggiore rischio di ipoglicemie severe. Le nuove linee guida italiane, pertanto, sconsigliano nei pazienti insulino-trattati il raggiungimento di target più ambiziosi (12, 16). Tra i farmaci capaci di indurre ipoglicemia vengono solo di fatto nominate le sulfaniluree, in quanto al capitolo della terapia farmacologica si legge chiaramente come tale classe di farmaci, senza distinzione alcuna, non vada più considerata neanche come ultima scelta e anzi se ne raccomanda la loro deprecrizione, indipendentemente dal compenso glicometabolico (15).

LA TERAPIA INSULINICA

Il posizionamento nell'algoritmo terapeutico dell'insulina è variato molto negli anni; infatti, mentre non vi sono mai stati dubbi che la terapia insulinica vada sempre presa in considerazione nel caso di grave scompenso glicemico associato a segni di catabolismo o per valori di HbA_{1c} molto elevati (17), è da sempre meno chiaro se la terapia insulinica vada riservata come opzione “ultima spiaggia” o utilizzarla invece in fase più precoci della malattia, come suggerito da alcuni autori (18-20) e da alcune *consensus* redatte da alcuni panel di esperti (21-22).

Una linea guida moderna, tuttavia, non può basarsi sul parere di esperti (seppur autorevoli e competenti), ma su evidenze raccolte e sintetizzate secondo la metodologia GRADE (23). Da questo punto di vista, le linee guida italiane diabetologiche ne sono un esempio. Per cercare di capire quale dovesse essere i farmaci di prima, seconda e terza linea sono state condotte numerose metanalisi e una network metanalisi con vari *endpoint* pesati sull'importanza data dal panel nominato dalle due linee guida (SID e AMD), ovvero: complicanze macrovascolari e mortalità (9 punti su 10), ipoglicemie severe (8/10), HbA_{1c} a lungo termine e qualità della vita (7/10), ecc. Dai risultati di queste metanalisi riportati nella recente pubblicazione su *il Diabete* (15), ne conseguono le raccomandazioni che indicano, per quanto riguarda l'insulina, come questa sia sempre da considerare come ultima scelta sia per la minore efficacia a lungo termine sulla HbA_{1c} e per il maggior rischio ipoglicemico rispetto agli altri farmaci, che per la sua neutralità nella prevenzione delle complicanze macro e microvascolari. Tale posizionamento nell'algoritmo terapeutico si mantiene in tutte le categorie di pazienti individuate, ovvero sia nei pazienti con, che in quelli senza storia di pregresse malattie cardiovascolari (Fig. 1).

Figura 1 ♦ Algoritmo terapeutico del trattamento farmacologico del diabete di tipo 2. (*Solo per pazienti in classe NYHA I e II; **escluso saxagliptin)



TIPOLOGIA DI INSULINA

Un altro punto molto dibattuto è da sempre quello sugli schemi terapeutici nel diabete di tipo 2 (insulina basale vs. prandiale [19, 21], multi-iniettiva vs pompa infusiva [24-25]) e sulle varie tipologie di insulina (umana vs. analoghi, differenti tipi di analoghi rapidi e lenti [26]). La spinta commerciale in questo campo è stata negli ultimi vent'anni molto importante con l'avvento di nuovi analoghi dell'insulina sempre più rapidi o con azione sempre più prolungata e stabile nel tempo. A tale impulso commerciale e di ricerca, tuttavia, non sempre le linee guida e le raccomandazioni esistenti sono state rigorose (e limpide) nel guidare la scelta del clinico. In parte, sempre per la mancanza di una metodologia condivisa e scientificamente valida sulla redazione delle raccomandazioni, in parte per la scelta di endpoint non sempre adeguati, quali ad esempio l'efficacia intesa come riduzione della HbA1c (spesso considerata a breve termine), anziché la riduzione del rischio ipoglicemico.

Infatti, negli ultimi decenni, i trial clinici hanno quasi sempre adottato disegni del tipo "intention-to-treat", dove i protocolli tendevano il più possibile ad ottenere in entrambi i gruppi di trattamento gli stessi target glicemici. Questo ha di fatto livellato le differenze tra le varie molecole e schemi terapeutici rendendo ancor più difficoltosa una valutazione delle evidenze.

Il panel incaricato di redigere le nuove linee guida diabetologiche ha pertanto deciso di scegliere accuratamente gli endpoint "critici", selezionando tutti i trial clinici randomizzati che avessero come durata minima almeno 52 settimane e categoria di riferimento glargine U100 per quanto riguarda le insuline basali e l'insulina regolare umana per le insuline prandiali ed effettuando una network metanalisi per verificare la superiorità di una insulina rispetto ad un'altra. I risultati di questa revisione sistematica della letteratura non hanno evidenziato significative differenze tra i vari analoghi basali e prandiali, tali da far preferire una molecola rispetto ad un'altra, mentre il confronto tra analoghi dell'insulina e insuline umane, ha chiaramente mostrato una maggiore sicurezza di impiego delle prime sulle seconde. Le attuali raccomandazioni ribadiscono infatti la necessità di bandire definitivamente le insuline umane anche dagli algoritmi terapeutici del diabete di tipo 2 (pazienti ambulatoriali) (26).

Infine, come ultimo quesito sulla terapia insulinica, il panel ha affrontato il problema dell'opportunità di utilizzare le pompe infusionali anche nel paziente con tipo 2. I dati in letteratura sono ancora molto limitati e non emerge un chiaro vantaggio delle pompe infusionali rispetto alla terapia multi-iniettiva, anche nei pazienti con scompenso glicometabolico, a fronte di una spesa maggiore. Al momento, pertanto, l'uso dei microinfusori nel diabete di tipo 2 è confinato solo a casi molto selezionati e ne viene sconsigliato un uso più estensivo (24).

CONCLUSIONI

In conclusione, se si eccettuano i casi di grave scompenso glicometabolico, la terapia insulinica dovrebbe essere sempre considerata come ultima scelta, sia per la minore efficacia a lungo termine sulla HbA_{1c} e per il maggior rischio ipoglicemico rispetto agli altri farmaci, che per la sua neutralità nella prevenzione delle complicanze macro e microvascolari. Inoltre, le formulazioni di insulina umana non dovrebbero essere più prescritte e sempre sostituite, indipendentemente dal controllo glicemico, con analoghi dell'insulina, senza preferenze chiare tra una molecola rispetto ad un'altra. Infine, l'uso dei microinfusori nel paziente di tipo 2 è da considerarsi una opzione terapeutica solo in casi molto selezionati e non in tutti i pazienti che falliscono alla terapia multiniettiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Jama* 287(19): 2570-81, 2002. doi: 10.1001/jama.287.19.2570.
2. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375(9733): 2215-22, 2010. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
3. Pugliese G, Penno G, Natali A, et al. Diabetic kidney disease: New clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function". *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 29(11): 1127-50, 2019. doi: 10.1016/j.numecd.2019.07.017.
4. Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(2): 140-9, 2019. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30128-1.
5. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet (London, England)* 352(9131): 854-65, 1998.
6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet (London, England)* 352(9131): 837-53, 1998.
7. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 366(9493): 1279-89, 2005. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
8. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 360(2): 129-39, 2009. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
9. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes research and clinical practice* 28(2): 103-17, 1995. doi: 10.1016/0168-8227(95)01064-k.
10. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 358(24): 2560-72, 2008. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
11. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 364(9): 818-28, 2011. doi: 10.1056/NEJMoa1006524.
12. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 19(9): 604-12, 2009. doi: 10.1016/j.numecd.2009.03.021.
13. Seaquist ER, Miller ME, Bonds DE, et al. The impact of frequent and unrecognized hypoglycemia on mortality in the ACCORD study. *Diabetes Care* 35(2): 409-14, 2012. doi: 10.2337/dc11-0996.
14. Basu S, Raghavan S, Wexler DJ, Berkowitz SA. Characteristics Associated With Decreased or Increased Mortality Risk From Glycemic Therapy Among Patients With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular Risk: Machine Learning Analysis of the ACCORD Trial. *Diabetes Care* 41(3): 604-12, 2018. doi: 10.2337/dc17-2252.

15. Mannucci E, Candido R, delle Monache L, et al. Linee Guida per la terapia del diabete mellito di tipo 2. *Il Diabete Online* 33(3): 274-332, 2021.
16. Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E. Improvement of glycemetic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 31(9): 2539-46, 2021. doi: 10.1016/j.numecd.2021.05.010.
17. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 41(12): 2669-2701, 2018. doi: 10.2337/dci18-0033.
18. Bolli GB, Consoli A, Giaccari A. Early insulin treatment in type 2 diabetes: ORIGINAL sin or valuable choice as ORIGINAL treatment? An open debate on the ORIGIN study results. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 22(12): 1007-12, 2012. doi: 10.1016/j.numecd.2012.10.004.
19. Dailey G. Optimum management of type 2 diabetes--timely introduction, optimization and intensification of basal insulin. *Diabetes, obesity & metabolism* 10(Suppl 2): 5-13, 2008. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00840.x.
20. Hanefeld M, Bramlage P. Insulin use early in the course of type 2 diabetes mellitus: the ORIGIN trial. *Curr Diab Rep* 13(3): 342-9, 2013. doi: 10.1007/s11892-013-0366-z.
21. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 29(8): 1963-72, 2006. doi: 10.2337/dco6-9912.
22. Shah S, Sharma SK, Singh P, Muruganathan A, Das AK. Consensus evidence-based guidelines for insulin initiation, optimization and continuation in type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 62(Suppl 7): 49-54, 2014.
23. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 66(2): 158-72, 2013. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.01.012.
24. Dicembrini I, Mannucci E, Monami M, Pala L. Impact of technology on glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized trials on continuous glucose monitoring and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes, obesity & metabolism* 21(12): 2619-25, 2019. doi: 10.1111/dom.13845.
25. Dicembrini I, Pala L, Caliri M, et al. Combined continuous glucose monitoring and subcutaneous insulin infusion versus self-monitoring of blood glucose with optimized multiple injections in people with type 1 diabetes: A randomized cross-over trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 22(8): 1286-91, 2020. doi: 10.1111/dom.14028.
26. Mannucci E, Caiulo C, Naletto L, Madama G, Monami M. Efficacy and safety of different basal and prandial insulin analogues for the treatment of type 2 diabetes: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2021. doi: 10.1007/s12020-021-02889-6.

a cura di Marta Letizia Hribal

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

Il Diabete n. 1/2022

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2201e>

Layered Double Hydroxide Modified with Deoxycholic and Hyaluronic Acids for Efficient Oral Insulin Absorption ● *Aumento della biodisponibilità dell'insulina, somministrata per via orale, grazie a nuove nanoparticelle LDH-DCA-HA*

Xia Huang et al. International Journal of Nanomedicine 16: 7861-73, 2021.

Nel presente studio, gli autori propongono l'utilizzo di nanomateriali organici per la somministrazione di insulina per via orale. Le nanoparticelle utilizzate sono state generate modificando un doppio idrossido stratificato (LDH) con l'aggiunta di acido desossicolico (DCA), acido biliare secondario con potente attività di dissoluzione delle membrane cellulari, e acido ialuronico (HA), polimero ampiamente utilizzato nei sistemi di rilascio di farmaci. Huang e colleghi hanno quindi valutato se tali modifiche migliorassero le comuni prestazioni delle nanoparticelle e se, nei complessi generati legando insulina sulle nanoparticelle modificate, si osservasse un'aumentata biodisponibilità del farmaco. Il processo di sintesi è mostrato in figura 1. Dopo aver valutato, tramite una serie di analisi morfologiche, spettroscopiche e di laboratorio, l'avvenuto incapsulamento dell'insulina nel complesso LDH-DCA-HA, gli studiosi hanno proseguito il lavoro, grazie ad un'analisi di citofluorimetria a flusso, con la determinazione dell'assorbimento cellulare in cellule di adenocarcinoma colorettales epiteliale umano, Caco-2. L'intensità di fluorescenza delle cellule esposte a INS@LDH-DCA-HA è risultata superiore a quella di tutti gli altri punti sperimentali: cellule di controllo, cellule esposte a insulina complessata con LDH non modificato (INS@LDH) e cellule esposte alla sola insulina (INS). Questo suggerisce che l'aggiunta di DCA e HA rafforzi il legame tra cellule e LDH e faciliti l'assorbimento da parte delle cellule stesse delle nanoparticelle caricate con insulina. Da un punto di vista meccanicistico, DCA e HA potrebbero essere responsabili dell'aumentato trasporto transmembrana dell'insulina grazie alla loro capacità di aprire reversibilmente le giunzioni strette (TJ) cellulari. Questo effetto è stato confermato tramite analisi al microscopio confocale delle CACO-2 incubate in presenza di INS@LDH-DCA-HA. Il complesso INS@LDH-DCA-HA ha inoltre dimostrato, *in vivo*, in topi diabetici (linea arancione in figura 2) effetti ipoglicemizzanti con diminuzione significativa della glicemia nelle 8 ore successive alla somministrazione orale, seguita da un lento aumento durante il successivo periodo di 4 ore. Rispetto all'iniezione di insulina per via sottocutanea (linea blu in figura 2) l'effetto era più lento, ma più duraturo, mentre la somministrazione per via orale di insulina complessata al solo LDH non modificato (linea fucsia in figura 2) non aveva alcun effetto ipoglicemizzante.

Figura 1 ♦ **Rappresentazione schematica della via di sintesi delle nanoparticelle utilizzate nello studio**

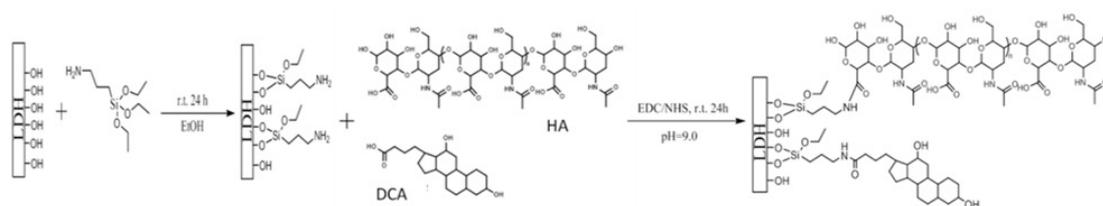
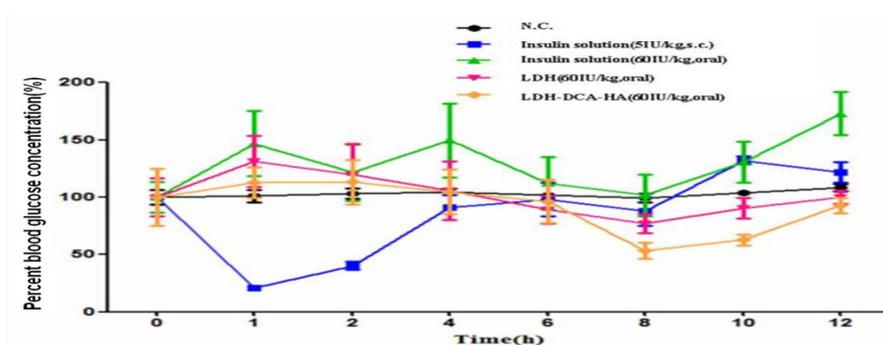


Figura 2 ♦ **Effetto ipoglicemizzante delle nanoparticelle INS@LDH-DCA-HA in topi diabetici**



In conclusione, il meccanismo di azione delle molecole DCA e HA, caratterizzato per la prima volta in questo studio, ha un notevole potenziale innovativo e potrebbe essere sfruttato per disegnare nuovi sistemi di somministrazione dell'insulina, efficaci e sicuri quanto la via iniettiva, ma meno invasivi e quindi meglio tollerati dai pazienti.

Gli autori dello studio qui riassunto hanno condotto una simulazione, utilizzando i dati del trial EMPA-REG OUTCOME, per confermare ulteriormente questa ipotesi. In figura 1 è schematizzato il disegno dello studio, basato su un approccio di analisi denominato DES (Discrete Event Simulation).

Il parametro utilizzato per quantificare questo beneficio è stato il rapporto incrementale costo/efficacia (ICER), calcolato dividendo i dollari spesi per gli anni guadagnati in termini di qualità di vita (QALY). L'ICER per l'aggiunta di empagliflozin alla terapia standard rispetto alla sola terapia standard era di 25974 dollari/QALY, empagliflozin aggiungeva un QALY di 0,67. I risultati erano legati al minor numero di eventi (morte cardiovascolare, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, progressione della albuminuria) nei soggetti che assumevano empagliflozin. L'analisi condotta in questo studio effettuata con un metodo di simulazione abbastanza complesso e certamente non privo di limiti tecnici, ma che consente una assoluta oggettività nell'analisi, dimostra, anche dal punto di vista delle compagnie di assicurazione sanitaria, che negli Stati Uniti sono molto attente ai costi, come l'aggiunta di empagliflozin sia conveniente e raccomandabile nei pazienti con nefropatia diabetica. Questo studio conferma quindi i dati già disponibili in relazione alla costo-efficacia della terapia con SGLT2i e supporta le conclusioni dell'editoriale di Matteo Monami.

In questo numero celebrativo della scoperta dell'insulina abbiamo selezionato i commenti del Journal Club più letti relativi a diversi aspetti correlati a questo fondamentale ormone, dall'insulino-resistenza, alla trasmissione intracellulare del segnale da essa attivato agli aspetti terapeutici.

Aspetti molecolari nella patogenesi del diabete di tipo 2

Differenti ruoli dei fattori di trascrizione FOXO sull'azione dell'insulina nel tessuto adiposo bruno e bianco - A cura di Francesco Oriente

Homan EP, Brandão BB, Softic S, El Ouaamari A, O'Neill BT, Kulkarni RN, Kim JK, Kahn CR. Differential roles of FOXO transcription factors on insulin action in brown and white adipose tissue. *J Clin Invest.* 2021 Oct 1;131(19): e143328

Link al commento del Journal Club: Differential roles of FOXO transcription factors on insulin action in brown and white adipose tissue (siditalia.it)

Attività fisica

Stairway to heaven: la vita è fatta a scale... - A cura di Livio Luzi e Roberto Codella

Moore J, Bartholomae EM, Ward K, Hooshmand S, Kressler J. Three minutes of moderate-intensity stair walking improves glucose and insulin but not insulin sensitivity or total antioxidant capacity

Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 32(2):479-486, 2022

Link al commento del Journal Club: Three minutes of moderate-intensity stair walking improves glucose and insulin but not insulin sensitivity or total antioxidant capacity (siditalia.it)

Automonitoraggio glicemico e microinfusori

Fare esercizio fisico con il pancreas artificiale: con quali risultati? - A cura di Sergio Di Molfetta e Federico Boscarì

Paldus B, Morrison D, Zaharieva DP, Lee MH, Jones H, Obeyesekere V, Lu J, Vogrin S, La Gerche A, McAuley SA, MacIsaac RJ, Jenkins AJ, Ward GM, Colman P, Smart CEM, Seckold R, R King B, Riddell MC, O'Neal DN. A Randomized Crossover Trial Comparing Glucose Control During Moderate-Intensity, High-Intensity, and Resistance Exercise With Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery While Profiling Potential Additional Signals in Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 45(1):194-203, 2022

Link al commento del Journal Club: A Randomized Crossover Trial Comparing Glucose Control During Moderate-Intensity, High-Intensity, and Resistance Exercise With Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery While Profiling Potential Additional Signals in Adults With Type 1 Diabetes (siditalia.it)

Beta e alfa cellule nel diabete di tipo 2

Particelle prismatiche: un nuovo sistema di delivery dell'insulina nei pazienti con DT1 - A cura di Agnese Filippello

Primavera R, Bellotti E, Di Mascolo D, Di Francesco M, Wang J, Kevadiya BD, De Pascale A, Thakor AS, Decuzzi P. Insulin Granule-Loaded MicroPlates for Modulating Blood Glucose Levels in Type-1 Diabetes. *ACS Appl Mater Interfaces.* 13(45):53618-53629, 2021

Link al commento del Journal Club: Insulin Granule-Loaded MicroPlates for Modulating Blood Glucose Levels in Type-1 Diabetes (siditalia.it)

Coagulazione, infiammazione e CVD

Insulina e scompenso cardiaco: matrimonio felice o separati in casa? - A cura di Maurizio Di Marco e Antonino Di Pino

Jang et al. Impact of insulin therapy on the mortality of acute heart failure patients with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 20:180, 2021

Link al commento del Journal Club: Impact of insulin therapy on the mortality of acute heart failure patients with diabetes mellitus (siditalia.it)

Complicanze acute e ipoglicemia

Ipoglicemia e rischio di aritmie - A cura di Paola Lucidi

Andersen A, Bagger JI, Baldassarre MPA, Christensen MB, et al. Acute Hypoglycemia And Risk Of Cardiac Arrhythmias In Insulin-Treated Type 2 Diabetes And Controls. *Eur J Endocrinol* EJE-21-0232.R1, 2021

Link al commento del Journal Club: Acute Hypoglycemia And Risk Of Cardiac Arrhythmias In Insulin-Treated Type 2 Diabetes And Controls (siditalia.it)

CVD nel diabete

Un'opportunità in più in pazienti a più alto rischio - A cura di Raffaele Galiero

Lingvay I, Greenberg M, Gallo S, Shi H, Liu J, Gantz I. Efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease using insulin: A VERTIS CV substudy. *Diabetes Obes Metab*. 23(7):1640-1651, 2021

Link al commento del Journal Club: Efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease using insulin: A VERTIS CV substudy (siditalia.it)

Immunologia e patogenesi del diabete di tipo 1

Strano, ma non troppo: insulino resistenza nello stadio 1 di diabete di tipo 1- A cura di Alessandra Petrelli e Guido Sebastiani

Galderisi A, Moran A, Evans-Molina C, Martino M, Santoro N, Caprio S, Cobelli C. Early impairment of insulin sensitivity, β -cell responsiveness, and insulin clearance in youth with Stage 1 type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 106(9):2660-2669, 2021

Link al commento del Journal Club: Early impairment of insulin sensitivity, β -cell responsiveness, and insulin clearance in youth with Stage 1 type 1 diabetes (siditalia.it)

Insulino-resistenza e diabete di tipo 2

Se beta-cellula e fegato collaborano, è possibile guarire dal diabete mellito di tipo 2 - A cura di Annalisa Natalicchio e Nicola Marrano

Roncero-Ramos I, Gutierrez-Mariscal FM, Gomez-Delgado F, Villasanta-Gonzalez A, Torres-Peña JD, De La Cruz-Ares S, Rangel-Zuñiga OA, Luque RM, Ordovas JM, Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Camargo A, Alcalá-Diaz JF, Lopez-Miranda J. Beta cell functionality and hepatic insulin resistance are major contributors to type 2 diabetes remission and starting pharmacological therapy: from CORDIOPREV randomized controlled trial. *Transl Res*. S1931-5244(21)00158-4, 2021

Link al commento del Journal Club: Beta cell functionality and hepatic insulin resistance are major contributors to type 2 diabetes remission and starting pharmacological therapy: from CORDIOPREV randomized controlled trial (siditalia.it)

Nutrizione, lipidi e diabete

Digiuno intermittente per la gestione del diabete: funziona davvero? - A cura di Roberta Lupoli

Che T, Yan C, Tian D, Zhang X, Liu X, Wu Z. Timerestricted feeding improves blood glucose and insulin sensitivity in overweight patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nutr Metab (Lond)*. 18(1):88, 2021

Link al commento del Journal Club: Timerestricted feeding improves blood glucose and insulin sensitivity in overweight patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial (siditalia.it)

Obesità e tessuto adiposo

Il grasso bianco: un tessuto selettivo e sempre sorprendente - A cura di Sebastio Perrini

Mileti E, Kwok KHM, Andersson DP, et. al. Human White Adipose Tissue Displays Selective Insulin Resistance in the Obese State. *Diabetes* 70:1486-1497, 2021.

Link al commento del Journal Club: Human White Adipose Tissue Displays Selective Insulin Resistance in the Obese State (siditalia.it)

Trapianti e medicina rigenerativa

Sarà la volta buona? Un nuovo dispositivo di incapsulazione delle isole per trapianto - A cura di Alessandro Mattina e Valeria Sordi

Wang X, Maxwell KG, Wang K, Bowers DT, Flanders JA, Liu W, Wang LH, Liu Q, Liu C, Naji A, Wang Y, Wang B, Chen J, Ernst AU, Melero-Martin JM, Millman JR, Ma M. A nanofibrous encapsulation device for safe delivery of insulin-producing cells to treat type 1 diabetes. *Sci Transl Med*. 2;13(596):eabb4601, 2021

Link al commento del Journal Club: A nanofibrous encapsulation device for safe delivery of insulin-producing cells to treat type 1 diabetes (siditalia.it)

a cura di Giuseppe Defeudis

Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma

Insuline oltre l'insulina *Insulins beyond insulin*

Pierpaolo Falcetta, Monia Garofolo, Stefano Del Prato

Dipartimento di Scienze Cliniche e Traslazionali, U.O. di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2201f>

ABSTRACT

The discovery of insulin in 1921 is one of the greatest achievement in the history of medicine and a pivotal point for the whole scientific community. The first century of insulin as therapy was scored by the continuous research for better formulations, which is now more active than ever. Once-weekly insulins are ready to be marketed, whereas glucose-responsive “smart” insulins have shown promising results in preliminary studies. New technologies can further improve the insulin therapy in terms of efficacy and safety and, therefore, the quality of life of people with diabetes.

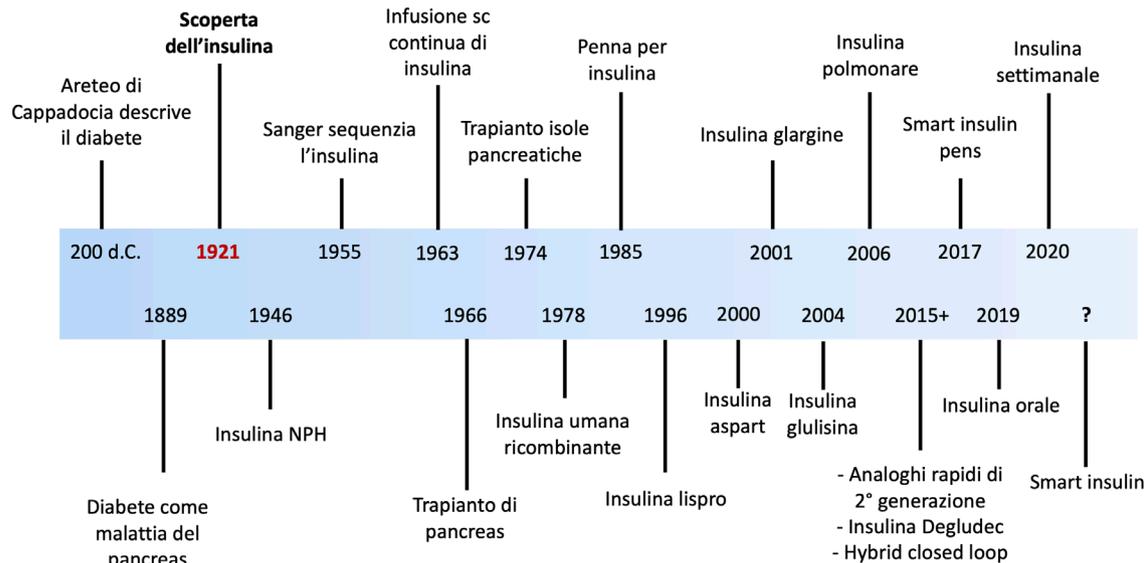
KEYWORDS

Insulin; type 1 diabetes, type 2 diabetes, smart insulin, artificial intelligence, evolution.

PREMESSA

La scoperta dell'insulina nel 1921 è stata uno degli avvenimenti cardine della storia della medicina ed un momento cruciale per tutta la comunità scientifica. Grazie all'assiduo lavoro dei ricercatori negli anni che hanno preceduto la scoperta dell'insulina e a quello del gruppo canadese un secolo fa, la vita delle persone affette da diabete è cambiata in maniera radicale. L'insulina è stato il primo ormone ad essere purificato per l'uso umano e sequenziato nella sua sequenza amminoacidica, il primo ad essere riprodotto in laboratorio con la tecnica del DNA ricombinante, infine il primo ad essere modulato dal punto di vista farmacocinetico per mezzo di modifiche molecolari. Per tutti questi motivi la scoperta dell'insulina rappresenta ancora oggi un punto chiave del progresso scientifico. L'evoluzione della molecola non si è tuttavia limitata alle mere caratteristiche chimico-fisiche, ma anche e soprattutto nella sua modalità di somministrazione. Le insuline a somministrazione settimanale saranno presto disponibili sul mercato e numerosi studi preclinici e clinici hanno documentato il potenziale delle cosiddette insuline intelligenti (*smart insulins*), molecole in grado di modificare autonomamente la propria attività metabolica sulla base dei livelli glicemici. Il primo secolo dell'insulina come terapia del diabete mellito è stato scandito dall'incessante ricerca – ancora in corso – di formulazioni in grado di mimare la fisiologica secrezione pancreatico. L'applicazione delle nuove tecnologie alla terapia insulinica potrebbe ulteriormente migliorarne la sicurezza e l'efficacia, garantendo una migliore qualità della vita nei soggetti con diabete.

Figura 1 ♦ Pietre miliari della diabetologia



INTRODUZIONE

Il 2021 ha segnato il primo centenario della scoperta dell'insulina, un vero e proprio traguardo nella storia della medicina, uno dei più importanti successi scientifici del XX secolo ed uno dei primi esempi di progresso medico in grado di cambiare la (drammatica) storia naturale di una malattia. Nonostante Toronto sia il luogo cardine di questa rivoluzione, come spesso accade, i risultati del gruppo di ricerca canadese si sono basati sulle intuizioni e le scoperte di numerosi altri scienziati che li hanno preceduti. Potremmo pertanto definire la scoperta dell'insulina non solo come il culmine di questi sforzi, ma anche come il punto di inizio di tutta una serie di incredibili innovazioni nel campo della medicina, della diabetologia e della farmacologia. L'insulina è stato il primo ormone ad essere purificato per l'uso umano, il primo ad essere sequenziato e sintetizzato con la tecnica del DNA ricombinante (rDNA), ed il primo ad essere manipolato strutturalmente per modificarne le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche. In questa rassegna discuteremo brevemente le acquisizioni scientifiche precedenti alla scoperta dell'insulina, analizzando il ruolo che l'industria farmaceutica ha avuto nello sviluppo e l'evoluzione di questa molecola e le tappe fondamentali che hanno portato alla terapia insulinica contemporanea. Infine, cercheremo di illustrare brevemente ciò che il futuro potrà ancora riservare. Nella figura 1 sono schematicamente rappresentate le tappe fondamentali della diabetologia dalla prima descrizione completa del diabete ad oggi.

LA SCOPERTA DELL'INSULINA: LA STORIA DI UN MIRACOLO

L'insulina è certamente il trattamento del diabete mellito più consolidato. Risulta pertanto difficile per un diabetologo del XXI secolo poter immaginare lo scenario di oltre un secolo fa. Prima della scoperta dell'insulina il diabete era una condizione con prognosi infausta e associata ad una scarsa qualità di vita. Per poter prolungare la vita dei soggetti con diabete, i medici americani Frederick Allen ed Elliot Joslin avevano promosso regimi dietetici a ridottissimo introito calorico (1). L'inedia e la malnutrizione diventarono presto il trattamento d'elezione anche nei bambini con diabete nel tentativo di ridurre il rischio dell'iperglicemia (2). Il diabete e le sue drammatiche conseguenze erano note da secoli ma la terapia orfana. Le prime tracce di descrizione del diabete si possono già trovare in antichi testi della medicina tradizionale Hindu e Cinese risalenti ad oltre 5000 anni fa (3). Dovremo tuttavia attendere Areteo di Cappadocia (II secolo

d.C.) per avere una prima descrizione completa di tale condizione (4). Nel XVIII e XIX secolo, i medici cominciarono a comprendere che la riduzione dell'assunzione di carboidrati e l'aumento relativo del consumo di lipidi potesse in qualche modo aiutare a controllare i sintomi del diabete. Il medico francese Apollinaire Bouchardat, nel corso dell'assedio di Parigi del 1870, osservò che i soggetti con diabete sottoposti al digiuno forzato mostravano un miglioramento della glicosuria e che l'attività fisica migliorava le condizioni generali di tali individui. Bouchardat cominciò quindi a promuovere il calo ponderale e l'attività fisica in tutti i suoi pazienti con diabete, definendo *ante litteram* le basi dell'approccio contemporaneo al trattamento del diabete di tipo 2 (DMT2) (5). Nel 1869 lo studente di medicina Paul Langerhans (1847-1888) descrisse nella sua tesi di dottorato la presenza di piccole strutture poligonali contenute all'interno del tessuto pancreatico (6), anche se la funzione di tali strutture e l'importanza della scoperta rimasero a lui del tutto ignoti. La scoperta della relazione tra pancreas e diabete secondo alcuni sarebbe stata quasi casuale quando Oskar Minkowski e Joseph von Mering, due brillanti chirurghi, nel 1989 nel corso di studi sull'assorbimento dei grassi in cani pancreasectomizzati, notarono che le urine degli animali privi di pancreas attiravano nugoli di mosche. Qui la storia si fonde con la leggenda come ben descrisse Denis McGarry:

Legend has it that on a momentous day in 1889 Oskar Minkowski noticed that urine collected from his pancreatectomized dogs attracted an inordinate number of flies. He is then said (by some) to have tasted the urine and to have been struck by its sweetness. From this simple but astute observation, he established for the first time that the pancreas produced some entity essential for control of the blood sugar concentration, which when absent, resulted in diabetes mellitus (7).

Da quel momento iniziò un'incessante ricerca della sostanza prodotta dal pancreas e ritenuta responsabile del diabete. Il medico tedesco Georg L. Zülzer si avvicinò molto alla scoperta dell'insulina nel corso dei 12 anni in cui si concentrò sulla produzione di estratti pancreatici per il trattamento del diabete. Uno di questi estratti di pancreas canino, che Zülzer chiamò "Acomatrol", fu iniettato in un paziente diabetico con iniziale beneficio. Il soggetto andò tuttavia incontro a morte una volta terminato lo scarso quantitativo di estratto disponibile. La comunità scientifica non fu, peraltro, convinta - vista la scarsa riproducibilità dell'azione del preparato e dalla sua debole capacità ipoglicemizzante - così che Zülzer abbandonò il filone di ricerca (8). Nell'agosto del 1921, Nicolae Constantin Paulescu, professore di fisiologia all'Università di Bucarest, dopo aver osservato che l'estratto pancreatico migliorava il controllo glicemico in cani pancreasectomizzati, pubblicò i dati nella rivista *Archives Internationales de Physiologie*. L'estratto, denominato "pancreina", ottenne il brevetto l'anno successivo (9). La pancreina fu testata in due pazienti con diabete ma, a causa della ridotta purezza, determinò la comparsa di notevoli effetti collaterali. Nell'estate del 1920, a Toronto, il Dr. Frederick G. Banting, un giovane medico di 28 anni, ispirato da un articolo pubblicato su *Surgery, Obstetrics and Gynecology* che riportava la comparsa di atrofia pancreatica in seguito all'ostruzione del dotto da parte di un calcolo, cercò di riprodurre tale condizione legando il dotto pancreatico. L'idea fu condivisa con il prof. John J.R. MacLeod che, incuriosito, nel maggio 1921 offrì a Banting un posto come ricercatore per proseguire con i suoi esperimenti. Insieme a Charles Best, uno studente di soli 22 anni, cominciarono a somministrare l'omogeneizzato del tessuto pancreatico residuo dopo la legatura del dotto in un cane pancreasectomizzato di nome Marjorie, riuscendo a mantenerlo in vita per 70 giorni (10). Bisognava tuttavia purificare l'estratto, compito portato abilmente a termine dal biochimico James B. Collip che nel frattempo si era unito al team di ricercatori. Nel gennaio del 1922 l'estratto di pancreas fu somministrato all'allora quattordicenne Leonard Thompson con scarsi risultati. I risultati furono invece ben più evidenti quando la seconda volta fu somministrato l'estratto purificato da Collip. I livelli di glicemia del giovane si ridussero drasticamente e la chetonuria scomparve. Le sue condizioni cliniche migliorarono rapidamente e Leonard, grazie alla nuova scoperta, visse con il diabete per altri 13 anni (11). I risultati di Banting e Best furono presentati al congresso dell'American Society of Physiology il 30 dicembre del 1921. Nel 1923 Banting e MacLeod furono insigniti del premio Nobel per la scoperta dell'insulina, che fu prontamente condiviso con Best e Collip (12).

Una volta che la notizia si diffuse in tutto il mondo scientifico, la richiesta d'insulina aumentò rapidamente. Nel maggio 1922 l'Università di Toronto ed Eli Lilly arrivarono ad un accordo che diede a quest'ultima tutti i diritti per la produzione e la distribuzione dell'insulina a medici e ospedali selezionati (13).

La scoperta dell'insulina fu un rivoluzionario passo avanti nella cura del diabete, il punto di inizio di un secolo fatto di scoperte affascinanti e nuove opportunità per milioni di persone affette da questa malattia.

LA PURIFICAZIONE DELL'INSULINA

A partire dal 1921 i ricercatori intensificarono i loro sforzi al fine di rendere gli estratti insulinici sempre più puri ed efficaci. Il preparato di Banting e Best aveva una durata d'azione di circa 6 ore, si associava quindi ad ampie fluttuazioni glicemiche. All'inizio del 1923, Lilly riusciva già a produrre una ragguardevole quantità di insulina anche se i lotti avevano una grande variabilità in termini di concentrazione dell'ormone (10). George Walden, a capo dei laboratori chimici di Eli-Lilly, sviluppò nel dicembre 1922 la precipitazione isoelettrica, un'innovativa tecnica in grado di produrre insulina fino a 100 volte più stabile e pura. Nel 1923 il professore di fisiologia August Krogh, già premio Nobel per la medicina, incontrò Banting e Best spinto dal fatto che la moglie era affetta da diabete e ricevette l'autorizzazione dall'Università di Toronto a portare in Scandinavia l'insulina. Nacque così il Nordisk Insulin Laboratory, che grazie al contributo di Hans Christian Hagedorn cominciò presto a produrre e distribuire insulina in Europa (10). Le prime formulazioni d'insulina avevano un effetto ipoglicemizzante breve e richiedevano più iniezioni giornaliere, quindi uno dei primi obiettivi dei ricercatori fu quello di trovare un modo per estendere la durata d'azione dell'ormone. La soluzione arrivò da Hagedorn e colleghi che avevano osservato come l'aggiunta di protamina all'insulina ne prolungasse l'effetto fino a 48h (14). Nacque così l'insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn), la prima insulina ad azione lenta. Lo sviluppo di queste nuove insuline ha dato l'*input* allo sviluppo di regimi terapeutici più complessi e molto simili a quello che oggi definiremmo *basal bolus*, con formulazioni a lunga durata d'azione per il controllo glicemico notturno e interprandiale, e da insuline ad azione rapida per prevenire le escursioni glicemiche postprandiali. Nel 1955 Sanger riuscì a sequenziare la struttura primaria dell'insulina e nel 1967 Chance e colleghi fecero lo stesso con la proinsulina. L'avvento della cristallografia a raggi X permise di descrivere la struttura tridimensionale dell'insulina due anni dopo. Ancora una volta la ricerca sull'insulina faceva da supporto all'apertura di nuovi scenari nell'ambito della biologia e della farmacologia. Con l'ingegneria genetica agli albori, la sintesi dell'insulina umana ricombinante era molto vicina.

LA SINTESI DELL'INSULINA NELL'ERA DELL'INGEGNERIA GENETICA

L'insulina di origine animale era altamente immunogena. Il perfezionamento del processo di purificazione ha portato allo sviluppo delle insuline animali monocomponenti che hanno permesso di ridurre il rischio di fenomeni di sensibilizzazione. La più grande rivoluzione si ebbe tuttavia con la sintesi dell'insulina umana ricombinante. Fu nel 1978 che David Goeddel e colleghi riuscirono, nei laboratori Genentech, a sintetizzare un'insulina con la stessa identica sequenza amminoacidica del peptide umano nativo attraverso l'espressione genica nell'*Escherichia coli* delle catene A e B e alla loro successiva combinazione (15). L'insulina umana ricombinante possiede numerosi vantaggi rispetto a quella animale risultando immunologicamente tollerata oltre a non avere limiti virtuali di produzione.

L'EVOLUZIONE DELLA MOLECOLA: GLI ANALOGHI INSULINICI AD AZIONE RAPIDA

Già a partire dai primi anni Ottanta, la diffusione delle insuline porchine monocomponente prima e dell'insulina ricombinante umana dopo contribuì a ridurre i fenomeni allergici e di lipoatrofie immuno-mediate associati alla terapia insulinica. Tutto ciò ha permesso di intensificare i regimi terapeutici pur mantenendo un certo grado di sicurezza, come si è osservato in studi clinici determinanti quali il Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (16) e lo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (17). I risultati di questi trial hanno permesso di sottolineare

l'importanza del controllo glicemico nel prevenire e rallentare la comparsa delle complicanze croniche del diabete. Tuttavia, si comprese fin da subito come l'intensificazione della terapia insulinica si associasse ad un maggior rischio di ipoglicemia, soprattutto a causa della difficoltà di sincronizzazione tra il picco di azione insulinica e l'assorbimento post-prandiale dei carboidrati (18). Una svolta in questo senso si ebbe nel 1996, quando Richard DiMarchi e collaboratori svilupparono il primo analogo rapido dell'insulina presso i laboratori Lilly (19). L'intuizione alla base di questo importante sviluppo derivò dallo studio di un ormone strutturalmente simile all'insulina, l'*insulin-like growth factor 1* (IGF-1). L'IGF-1, come l'insulina, tende ad aggregarsi in esameri ma con una forza di coesione molto inferiore rispetto all'ormone pancreatico e con una più rapida dissociazione in monomeri. I due ormoni differiscono esclusivamente per due residui amminoacidici in posizione 28 e 29 della catena B che, per quanto riguarda l'IGF-1, è la sequenza lisina-prolina (Lys-Pro) e per l'insulina umana prolina-lisina (Pro-Lys). Una "semplice" inversione di questi due aminoacidi portò allo sviluppo dell'analogo rapido Lispro (20), in grado di dissociarsi molto più velocemente rispetto all'insulina umana ricombinante, riducendo così in maniera significativa le escursioni glicemiche post-prandiali e il rischio di ipoglicemia (21). Applicando lo stesso principio, altri due analoghi rapidi furono sintetizzati negli anni successivi: l'insulina Aspart e l'insulina Glulisina (22-23). Nonostante i notevoli progressi in termini farmacocinetici, gli analoghi rapidi necessitano ancora di almeno 10 minuti per raggiungere il circolo ematico ed espletare l'effetto ipoglicemizzante. Per ridurre la latenza d'azione è stata proposta la co-somministrazione di questi analoghi con enzimi quali la ialuronidasi (rHuPH20), in grado di potenziarne la diffusione e l'assorbimento sottocutaneo (24). Tuttavia, queste formulazioni non hanno mai superato le sperimentazioni di fase 3 e la loro produzione è stata interrotta. Più recentemente sono state sviluppate nuove formulazioni di insulina aspart (FIAsp) ed insulina lispro [ultra rapid lispro (URLi) e biochaperone lispro] che, grazie all'aggiunta di alcuni eccipienti che ne favoriscono l'assorbimento, hanno una velocità d'azione superiore agli analoghi rapidi da cui derivano. FIAsp è già disponibile da un paio di anni in Italia, mentre URLi è stata recentemente approvata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (25). Nonostante questi nuovi analoghi possano virtualmente offrire un miglior controllo delle escursioni glicemiche post-prandiali, i risultati degli studi attualmente a disposizione non hanno evidenziato un netto miglioramento del controllo glicemico complessivo (24). Questo è verosimilmente imputabile alla loro ridotta durata d'azione e alla necessità di analoghi lenti che garantiscano un controllo glicemico ottimale nei periodi di digiuno inter-prandiali e notturni.

L'EVOLUZIONE DEGLI ANALOGHI INSULINICI AD AZIONE LENTA

L'NPH è stata per molto tempo l'insulina a lenta durata d'azione maggiormente utilizzata per il trattamento del diabete, nonostante il suo effetto si attesti intorno alle 12-18h, con uno spiccato effetto picco - e conseguente rischio di ipoglicemia - e una efficacia spesso non sufficiente a coprire l'intera giornata (26). Gli sforzi si sono quindi ben presto concentrati sullo sviluppo di analoghi dell'insulina a lunga durata d'azione che avessero un alto grado di riproducibilità. Nel 2001 l'insulina glargine (IGlar) fu introdotto negli USA (27). IGLar era il risultato della sostituzione di una glicina con un'asparagina in posizione A-21 della molecola dell'insulina nativa e dall'aggiunta di due arginine in posizione B-30. Queste variazioni della sequenza amminoacidica comportano uno spostamento del punto isoelettrico verso un pH acido, così che nell'ambiente tendenzialmente basico del tessuto sottocutaneo sede di inoculo la molecola tenda a precipitare. Il risultato è un'immissione in circolo lenta e progressiva che ne assicura una lunga durata d'azione (circa 24h), un minor picco e una minore variabilità rispetto all'insulina-NPH (28-29). Il secondo analogo lento, l'insulina detemir, fu introdotta nel 2005. La sintesi dell'insulina detemir avviene attraverso la delezione (des-30) della treonina in posizione 30 della catena B della molecola dell'insulina umana (B30) e l'acilazione mediante aggiunta con legame covalente di un acido grasso a 14 atomi di carbonio (acido miristico) al gruppo ϵ -aminico della lisina B29 che garantisce un elevato legame con l'albumina. Grazie a queste modifiche l'insulina detemir ha una durata d'azione che non supera le 18-20h richiedendo, in alcuni casi, una doppia somministrazione giornaliera (30).

I progressi tecnico-scientifici hanno portato più recentemente allo sviluppo di molecole a più lunga durata d'azione. L'insulina degludec (IDeg) è un analogo lento caratterizzato da numerose modificazioni della struttura primaria e arricchimento del preparato con fenolo e zinco che permette alla molecola di avere un'azione superiore alle 24h (31). È

Tabella 1 ◆ **Dati farmacocinetici delle insuline (non premiscelate) attualmente in commercio**

INSULINA	NOME COMMERCIALE (AZIENDA)	ONSET	PICCO	DURATA DELL'EFFETTO IPOGLICEMIZZANTE	EMIVITA
Ultra rapide					
Faster Aspart	FIAsp (Novo Nordisk)	4 min	60 min	3-5 h	60-70 min
URLi	Lyumjev (Lilly)	2 min	40-60 min	3-5 h	44 min
Rapide					
Lispro	Humalog (Lilly)	5-15 min	30-90 min	3-4 h	60 min
Aspart	Novolog/Novorapid (Novo Nordisk)	10-20 min	40-50 min	3-5 h	80 min
Glulisine	Apidra (Sanofi)	10-30 min	60 min	4 h	40 min
Tecnosphere	Afrezza (MannKind Corp.)	5-10 min	15 min	3-4 h	28-39 min
Breve durata d'azione					
Insulina umana	Humulin R (Lilly) Actrapid (Novo Nordisk) Insuman (Sanofi)	30 min	2-4 h	6-8 h	1.5 h
Intermedie					
NPH	Humulin I (Lilly) Protaphane (Novo Nordisk)	1-2 h	3-8 h	12-18 h	4.4 h
Lente					
Detemir	Levemir (Novo Nordisk)	1.6 h	-	8-20 h	5-7 h
Glargine U100	Lantus (Sanofi) Abasaglar (Lilly)	1-2 h	-	11-24 h	12 h
Glargine U300	Toujeo (Sanofi)	6 h	-	Up to 30 h	19 h
Degludec	Tresiba (Novo Nordisk)	1 h	-	>40 h	23-27 h

inoltre disponibile una nuova formulazione più concentrata di IGLar (Glargine 300 U/ml). La maggiore concentrazione permette un rilascio più lento della molecola dal sito d'iniezione, con profilo d'azione più piatto e un effetto più prolungato rispetto a IGLar 100, raggiungendo una durata fino a 30 ore allo stato stazionario (32). Questa ultima generazione di insuline lente ha permesso di ridurre ulteriormente il rischio ipoglicemia, soprattutto nelle ore notturne. Non meno importante, i più recenti analoghi hanno permesso l'introduzione di regimi terapeutici più flessibili, con ricadute importanti sulla qualità della vita delle persone con diabete: le insuline rapide possono ora essere somministrate poco prima del pasto o, se necessario, dopo il pasto, mentre gli analoghi lenti possono essere somministrati con intervalli che vanno da 8 a 40h, senza compromettere il controllo metabolico o la sicurezza in termini di ipoglicemia (33). La ricerca è attualmente focalizzata su analoghi lenti con durata d'azione ancora maggiore e, attualmente, due insuline settimanali sono in via di sviluppo: l'insulina basale FC (BIF) e l'insulina icodec (34). Nel primo caso, per aumentarne l'emivita è stato sfruttato il meccanismo del riciclo metabolico delle immunoglobuline tramite recettore FcRn, processo che fisiologicamente mantiene i livelli di IgG sieriche stabili (35). I risultati preliminari hanno mostrato un effetto sovrapponibile agli altri analoghi lenti in termini di controllo glicemico, con durata d'azione in grado di protrarsi fino a 10 giorni (36). L'insulina icodec invece, grazie alla sostituzione di tre residui aminoacidici e l'aggiunta

di una catena acilata di acidi grassi, riesce a legarsi in maniera stabile ma reversibile all'albumina, ha una minore affinità per il recettore insulinico, una ridotta clearance recettore-mediata ed è meno suscettibile alla degradazione enzimatica. Questa molecola è in una fase di sviluppo più avanzato e, nei soggetti con DMT2, ha dimostrato di avere un'efficacia sovrapponibile ad IClar sia in termini di riduzione di HbA1c che di rischio di ipoglicemia (37-38).

Dal momento della sua scoperta, l'insulina è stata manipolata in termini di farmacocinetica e farmacodinamica, permettendo lo sviluppo di molecole sempre più efficaci, riproducibili e sicure (Tab. 1). Nel corso di questo primo secolo l'insulina ha salvato le vite di milioni di persone con diabete, che oggi possono convivere più serenamente con la loro condizione. Oggi è possibile raggiungere livelli ottimali di controllo glicemico riducendo al minimo il rischio di eventi ipoglicemici e di comparsa o peggioramento delle complicanze del diabete. L'evoluzione dell'insulina tuttavia non si è limitata al perfezionamento della molecola; anche la sua modalità di somministrazione è cambiata radicalmente nel corso di un secolo. Tradizionalmente iniettata con ago e siringa, nel 1985 venne introdotta la penna, una svolta epocale del *diabetes care* che ha permesso di migliorare l'aderenza alla terapia e di ridurre gli errori nella somministrazione dell'insulina (39). Da semplici sistemi di iniezione dell'insulina, queste penne si sono rapidamente evolute in sistemi intelligenti (*smart pens*). Alcuni dispositivi sono già in grado di memorizzare le dosi d'insulina somministrate e il momento della somministrazione, mentre nel prossimo futuro potranno supportare il processo decisionale del medico e della persona con diabete analizzando e integrando dati antropometrici e variabili cliniche, garantendo una corretta titolazione dell'insulina basale, la conta dei carboidrati e fornendo una costante educazione terapeutica. Le nuove penne, grazie anche ad una connettività integrata, potranno significativamente migliorare l'auto-gestione del diabete, soprattutto nelle popolazioni più delicate quali quelle dei giovani e degli anziani (40).

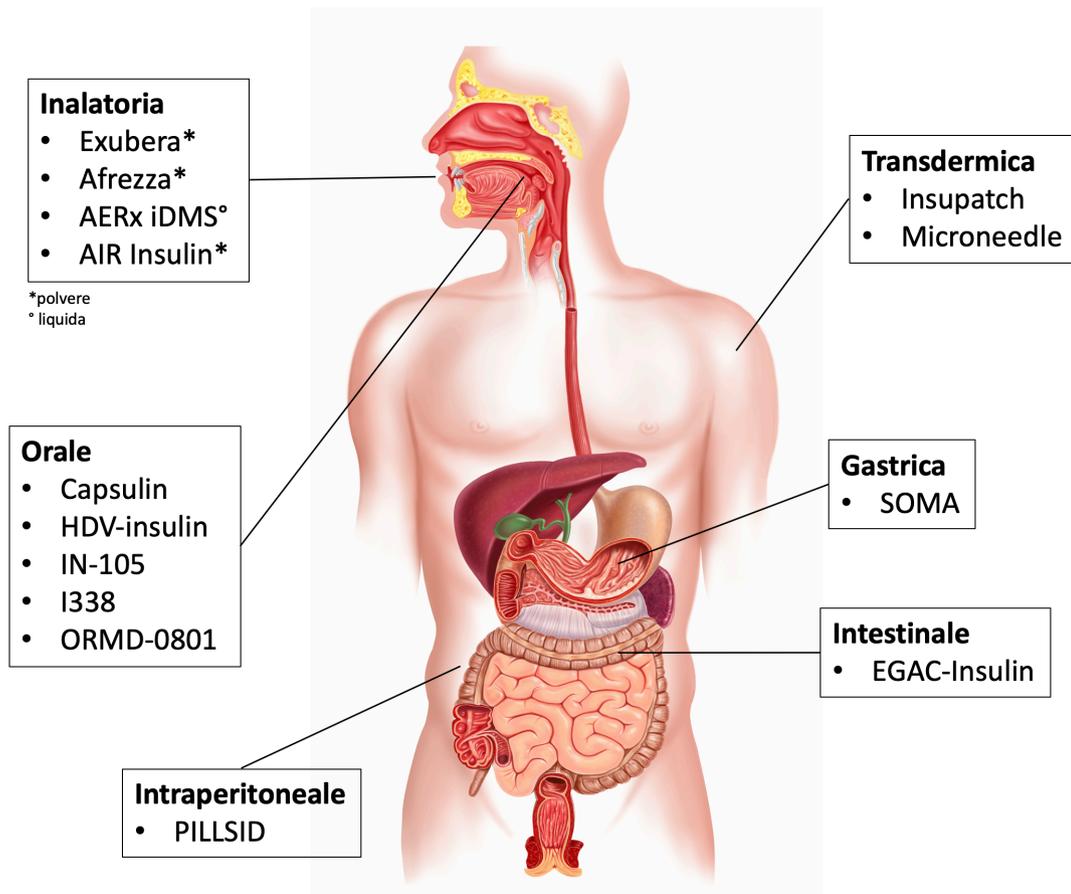
IL FUTURO DELLA TERAPIA INSULINICA

Le formulazioni di insulina diverranno sempre più sofisticate e le penne più intelligenti, ciononostante la terapia insulinica continua ad essere somministrata per via sottocutanea. Sin dalla scoperta dell'insulina, l'iniezione è sempre stata vissuta come un ostacolo e uno stigma per i soggetti con diabete stimolando a esplorare vie alternative per la sua somministrazione (Fig. 2).

Già nel 1925 Gannslén pubblicò i risultati relativi all'effetto dell'insulina somministrata per via inalatoria attraverso un nebulizzatore in vetro (41). Per quanto già concettualmente validata a soli 5 anni dalla sua scoperta, ci sono voluti più di 80 anni prima che l'insulina inalatoria venisse approvata per l'uso umano. Nel 2006 venne reso disponibile un sistema per la somministrazione polmonare di insulina in polvere, presto ritirato dal commercio per alcuni dubbi sulla sicurezza dell'insulina inalata e la scarsa praticità dello strumento (42). Vari tentativi di sviluppo di sistemi per l'inalazione dell'insulina più pratici sono stati tentati ma al momento solo l'insulina inalatoria Tecnosphere è disponibile e limitata al mercato americano (43). La via inalatoria non è l'unica via alternativa che è stata esplorata (Fig. 1). Delle tante, la somministrazione orale rimane ad oggi la più affascinante per via della facilità d'uso e dell'assorbimento dell'insulina direttamente nel circolo portale così come avviene fisiologicamente per la secrezione endogena dell'ormone. Tuttavia, l'assorbimento dell'insulina nel tratto gastrointestinale è ostacolato da barriere fisiologiche quali le variazioni del pH e la degradazione enzimatica. Per superare queste limitazioni due approcci sono stati ipotizzati. Il primo prevede l'incapsulamento dell'insulina in capsule resistenti al pH acido gastrico ma degradabili nell'ambiente basico intestinale dove la capsula può rilasciare dei *micropatch* carichi con insulina, che una volta adesi alla parete del lume intestinale potranno veicolare l'ormone attraverso l'epitelio (44). Questo approccio è stato utilizzato per l'insulina orale ORMD-0801 (45), per la quale esistono recenti evidenze di efficacia e di sicurezza, e per l'insulina orale Capsulin. Anche in questo caso recenti studi ne hanno validato l'efficacia così che il programma di sviluppo progredirà, con buona probabilità, verso la fase 3 (46).

Un secondo approccio è quello basato su tecnologie atte a facilitare l'assorbimento dell'insulina attraverso la mucosa gastrica (47). L'insulina orale I338 (I338) è un analogo lento dell'insulina co-formulato con sodio caprato, un facilitatore dell'assorbimento. La sequenza aminoacidica di I338 è stata modificata per ridurre la suscettibilità alla degradazione

Figura 2 ◆ Principali vie di somministrazione alternative dell'insulina



proteolitica nel tratto gastrointestinale mentre il sodio caprato promuove l'assorbimento modulando le *tight junction* dell'epitelio gastrico e aumentando la fluidità della membrana apicale delle cellule parietali. Nonostante questa formulazione abbia mostrato promettenti risultati in uno studio di fase 2 (48), la scarsissima biodisponibilità della molecola non l'ha resa commercialmente sostenibile e la sperimentazione è stata interrotta. Un approccio innovativo e più recente è rappresentato dal SOMA (Self-Orienting Millimeter-scale Applicator). Si tratta di una capsula caricata con insulina e dotata di un ago protetto da un disco carboidratico. Questa capsula ha la proprietà di auto orientarsi così da aderire con la base alla superficie gastrica. L'ambiente acido dissolve il disco protettivo permettendo all'ago innescato da una micromolla di iniettare l'insulina attraverso lo strato epiteliale (49).

La terapia insulinica sta quindi facendo leva sulle possibilità offerte dal progresso tecnologico con l'obiettivo di rendere più semplice la terapia. Questi tipi di somministrazione dell'insulina, peraltro, non saranno necessariamente in grado di ricostruire le fisiologiche variazioni delle concentrazioni dell'insulina nel corso delle 24 ore, un obiettivo perseguito con ostinazione sin dagli albori della terapia insulinica. Un siffatto obiettivo non può infatti essere perseguibile se non si considera il fine e rapido feedback esistente tra variazione dei livelli glicemici e secrezione dell'ormone. Questo feedback è oggi più facilmente riproducibile con lo sviluppo dei sistemi di infusione sottocutanea di insulina connessi a sensori per la misurazione in continuo della glicemia (*closed-loop*), cioè il cosiddetto pancreas artificiale (50). Per quanto questi sistemi siano già tecnologicamente avanzati, sono oggetto in ciascuna delle loro componenti a una continua evoluzione. La misurazione in continuo della glicemia richiede oggi regolari calibrazioni mentre il prossimo futuro dovrebbe offrire sistemi auto calibranti sollevando ancor più la persona con diabete dal fastidio della misurazione su sangue capillare della glicemia. Il valore della glicemia misurata regola attraverso un algoritmo di

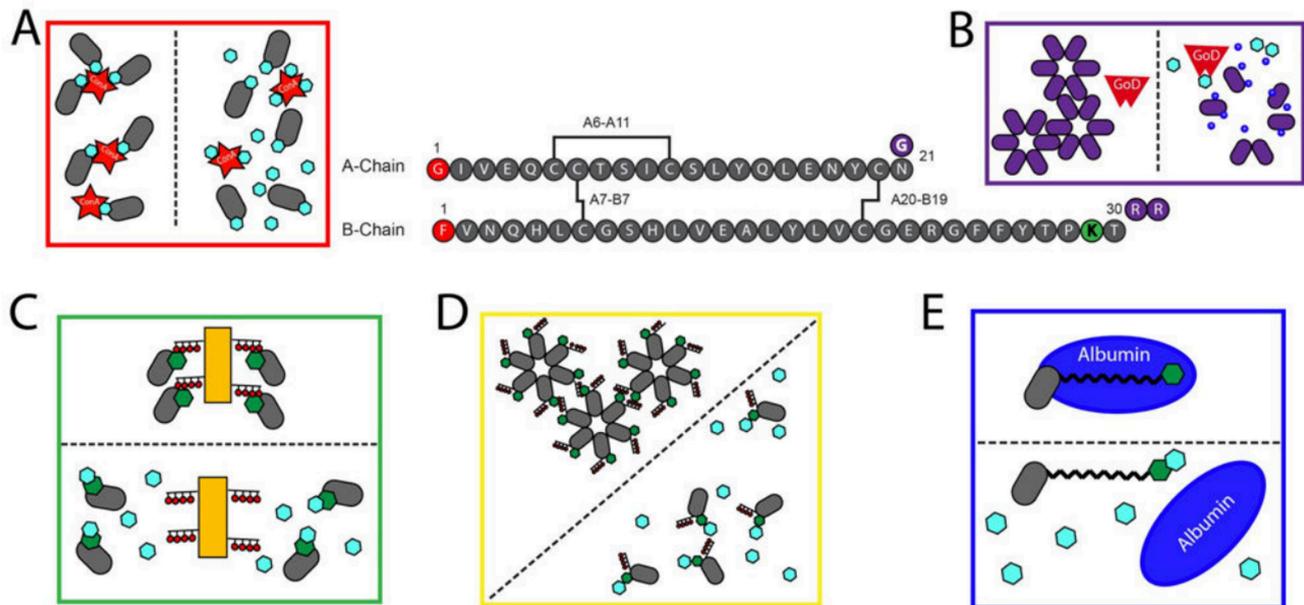
controllo l'infusione di insulina. Questi algoritmi possono però evolvere in sistemi capaci di incorporare informazioni specifiche del singolo soggetto (*machine learning*) adattandosi quindi alle caratteristiche individuali. L'infusione di insulina avviene oggi ancora per via sottocutanea risultando in concentrazioni di insulina più elevate di quelle fisiologiche in quanto non viene rispettato il fisiologico gradiente porto-sistemico. Già in passato sono stati utilizzati sistemi di somministrazione per via intraperitoneale, sostanzialmente poco utilizzati per i rischi di infezione e soprattutto per la necessità di accedere al loro rifornimento attraverso la parete addominale. Per risolvere queste limitazioni sono stati inizialmente testati, nell'animale da esperimento, sistemi di infusione intraperitoneali ricaricabili dall'esterno con insulina mediante capsule magnetiche capaci di ancorarsi nel punto dove è posizionata la pompa garantendo il riempimento del serbatoio insulinico attraverso puntura transmurale (51).

Soluzioni come quelle appena descritte potrebbero rappresentare una vera e propria rivoluzione soprattutto per il trattamento del diabete di tipo 1. Per gli individui con DMT2, sistemi così raffinati potrebbero essere non così necessari o per lo meno ridondanti. Tuttavia, anche nei soggetti con diabete di tipo 2, nonostante l'evoluzione della terapia farmacologica, l'insulina rimarrà sempre una opportunità terapeutica e, a volte, una vera e propria necessità. In questo contesto, un sistema "intelligente" in grado di modulare l'attività dell'insulina in base allo stato metabolico potrebbe offrire un'opportunità terapeutica (52). Insuline intelligenti (*smart insulins*) sono ormai in fase di sviluppo secondo modalità molto differenti (53). In un caso l'insulina viene sequestrata in strutture polimeriche o matrici in grado di modificare la propria permeabilità sulla base delle concentrazioni di glucosio. Così sono state sviluppate microvescicole complessate con glucosio-ossidasi: in presenza di iperglicemia, il processo di riduzione enzimatica del glucosio comporterà una riduzione della tensione locale di O_2 che attiverà la dissociazione delle vescicole e il rilascio d'insulina. Il ritorno dei livelli di glicemia verso la normalità comporterà una minore attività enzimatica e, quindi, un aumento dei livelli di O_2 con conseguente ri-associazione delle vescicole e blocco dell'attività insulinica (54). Un secondo approccio si basa sulla modifica della molecola dell'insulina nativa (Fig. 3), così da conferire alla stessa un'attività glucosio-dipendente (*molecular glucose responsive insulin systems*). Proteine di fusione, modifiche conformazionali glucosio-mediate, derivati insulinici modificati con acido fenilboronico sono alcuni dei metodi messi in atto a questo scopo (52). In quest'ottica è possibile creare analoghi chimerici dell'insulina complessati con molecole saccaridiche. L'insulina di questi complessi interagirà con il recettore insulinico, mentre la componente saccaridica interagirà con sistemi di clearance del composto in competizione con il glucosio. Pertanto, in presenza di iperglicemia, il disaccaride non verrà clivato lasciando libera la componente insulinica di legare il proprio recettore ed esercitare la propria azione biologica. Di contro, in presenza di livelli di glucosio più bassi il composto verrà eliminato per legame del saccaride riducendo la quota di insulina in grado di agire tramite il recettore (55).

CONCLUSIONI

La scoperta dell'insulina è stata una vera e propria pietra miliare nella storia della diabetologia e di tutta la medicina. La sua evoluzione è stata segnata dal raggiungimento di obiettivi scientifici che hanno permesso di migliorare e salvare la vita di milioni di persone. Tuttavia, sarebbe riduttivo considerare la scoperta dell'insulina la sola chiave di volta della terapia del diabete. Non possiamo infatti ignorare l'incredibile spinta che questo evento ha dato al processo di comprensione dei più fini meccanismi fisiologici e fisiopatologici del metabolismo energetico (56). La scoperta dell'insulina ha fornito le basi stesse dell'attuale classificazione del diabete. In definitiva, la scoperta dell'insulina è stato un momento rivoluzionario che ha condizionato il mondo endocrinologico nei successivi 100 anni, per cui è auspicabile guardare con ottimismo ad un nuovo ciclo, ciclo che potrebbe essere caratterizzato dalla cura, prevenzione, e risoluzione del problema diabete. Cellule staminali, ingegneria tissutale e terapia genica sono tutte vie terapeutiche più promettenti in questo senso (57-58). Nonostante sia ancora in una fase sperimentale, il recupero della massa beta-cellulare e la riprogrammazione cellulare è già realtà (59). Analogamente, si guarda con maggiore fiducia ad una efficace prevenzione del diabete anche di tipo 1. Diversi filoni di ricerca hanno tentato di spingersi oltre, cercando dei modi per prevenirne l'insorgenza. Strategie basate sulla modulazione immunitaria sono attualmente in corso di sviluppo

Figura 3 ♦ Rappresentazione schematica dei principali meccanismi d'azione delle insuline intelligenti molecolari. Da (53)



- A. Insulina umana responsiva al glucosio; mono e disaccaridi sono legati all'N-terminale di una o più catene polipeptidiche dell'insulina. Questi analoghi sono coniugati alla concanavalina A (stelle rosse) prima della somministrazione. La concanavalina A sequestra l'insulina in condizioni di ipoglicemia e la libera in iperglicemia, grazie al legame competitivo con il glucosio (esagoni azzurri).
- B. Insulina glargine responsiva al glucosio. L'insulina glargine viene somministrata insieme alla glucosio ossidasi (GoD, poligono rosso) che riduce il pH locale ossidando il glucosio ad acido gluconico, aumentando quindi la biodisponibilità di glargine.
- C. Analogo LysB29 coniugato con acido fenilboronico. Questo analogo si lega a *carrier* polimerici contenenti diolo (rettangoli arancio con cerchi rossi) in maniera glucosio-dipendente.
- D. Analoghi insulinici coniugati a molecole contenenti acido fenilboronico e gruppi polioli (linee nere con cerchi rossi). Queste molecole riescono ad associarsi in complessi multi-esamero che si dissociano in maniera glucosio-dipendente.
- E. *Smart insulin* legata ad acido fenilboronico per mezzo di un acido grasso (linea nera con esagono verde) che ne permette il legame all'albumina (ovale blu) in condizioni di euglicemia e ne facilita la dissociazione in condizioni di iperglicemia.

con l'idea di poter indurre tolleranza nei soggetti predisposti a questa patologia mediante una sorta di "vaccinazione". In questo senso, c'è da chiedersi se l'esperienza maturata nel corso della pandemia da Covid-19 non possa contribuire al raggiungimento di questo obiettivo. L'intelligenza artificiale troverà sempre maggiore impiego nell'ambito medico, permettendo, tra l'altro, l'integrazione di grandi quantità di dati biologici (omiche), personali, ambientali tali da fornire la base per una nuova tassonomia della malattia diabetica e avviare l'avvento della medicina di precisione del diabete (60). Un secolo quindi glorioso quello segnato dalla scoperta dell'insulina e con obiettivi ancor più ambiziosi nel sogno di curare in modo definitivo il diabete. Peraltro, a fronte di queste celebrazioni e aspettative generate con la scoperta dell'insulina, non possiamo ignorare ancora le ampie sacche di insufficiente cura del diabete nel mondo. Il brevetto dell'insulina fu venduto da Banting e colleghi per la cifra simbolica di 1 dollaro, perché era loro la convinzione che questa scoperta appartenesse al mondo e soprattutto che dovesse servire a sollevare le sofferenze di tutte le persone con diabete. Invece, a distanza di un secolo questo obiettivo non si è ancora realizzato. In alcune - ancora troppe - aree del mondo, i soggetti con diabete devono lottare quotidianamente per avere accesso alle loro dosi di insulina. Questo accade più frequentemente in paesi in via di sviluppo, ma non è raro trovare situazioni simili anche in alcuni Paesi occidentali (61). Dovrebbe invece rappresentare un nostro impegno affinché ciò non avvenisse. Questo impegno, che

almeno ogni diabetologo dovrebbe sentire proprio, non sarebbe che il modo migliore modo di celebrare veramente i ricercatori che hanno contribuito al miracolo della scoperta dell'insulina.

BIGLIOGRAFIA

1. Colwell AR. Fifty years of diabetes in perspective. *Diabetes* 17: 599-610, 1968. doi: 10.2337/diab.17.10.599.
2. Mazur A. Why were "starvation diets" promoted for diabetes in the pre-insulin period? *Nutr J* 10: 23, 2011. doi: 10.1186/1475-2891-10-23.
3. Jorgens V, Porta M. *Unveiling Diabetes - Historical Milestones in Diabetology*. Karger, Basel, 2020.
4. Laios K, Karamanou M, Saridaki Z, Androutsos G. Aretaeus of Cappadocia and the first description of diabetes. *Hormones (Athens)* 11: 109-13, 2012. doi: 10.1007/BF03401545.
5. Bouchardat A. *De la glycosurie ou diabète sucré, son traitement hygiénique*. Libr. G. Baillière, Paris, 1875.
6. Langerhans P. *Beitrag zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse*. Wilhelms-Universität Zu Berlin, 1869.
7. McGarry JD. What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. *Science* 258: 766-70, 1992. doi: 10.1126/SCIENCE.1439783.
8. Zulzer G. Experimentelle Untersuchungen über den Diabetes. *Berl Klin Wochenschr* 55: 474-75, 1907.
9. Paulescu N. Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. *Arch Int Physiol* 17: 85-110, 1921.
10. Rosenfeld L. Insulin: Discovery and Controversy. *Clin Chem* 48: 2270-88, 2002. doi: 10.1093/CLINCHEM/48.12.2270.
11. Banting F, Best C, Collip J, Fletcher A, Macleod J, Noble E. The effect produced on diabetes by extracts of pancreas. *Trans Assoc Am Physicians XXXVII*: 337-47, 1922.
12. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1923. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1923/summary/> (ultimo accesso: 12/08/2021).
13. Malone JK, Anderson JHJ, Wolpert HA, Ilag LL, Frank BH, De Felippis MR et al. Eli Lilly and Company Insulins - A Century of Innovation. *Pediatr Endocrinol Rev* 17: 138-60, 2020. doi: 10.17458/PER.VOL17.2020.JJH.ELILILLYCOMPANYINSULIN.
14. Bliss M. The history of insulin. *Diabetes Care* 16(Suppl 3): 4-7, 1993. doi: 10.2337/DIACARE.16.3.4.
15. Watson JD, Tooze J, Kurtz DT. *Recombinant DNA-A Short Course*. Scientific American Books, W. H. Freeman Co., New York, 1983.
16. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-86, 1993. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-53, 1998. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6.
18. Home PD. Plasma insulin profiles after subcutaneous injection: how close can we get to physiology in people with diabetes? *Diabetes Obes Metab* 17: 1011-20, 2015. doi: 10.1111/DOM.12501.
19. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020563> (ultimo accesso: 15/08/2021).
20. DiMarchi RD, Chance RE, Long HB, Shields JE, Sliker LJ. Preparation of an Insulin with Improved Pharmacokinetics Relative to Human Insulin through Consideration of Structural Homology with Insulin-Like Growth Factor I. *Horm Res Paediatr* 41: 93-6, 1994. doi: 10.1159/000183967.
21. Davey P, Grainger D, MacMillan J, Rajan N, Aristides M, Gliksman M. Clinical outcomes with insulin lispro compared with human regular insulin: a meta-analysis. *Clin Ther* 19: 656-74, 1997. doi: 10.1016/s0149-2918(97)80091-4.
22. Hermansen K, Bohl M, Schioldan AG. Insulin Aspart in the Management of Diabetes Mellitus: 15 Years of Clinical Experience. *Drugs* 76: 41-74, 2016. doi: 10.1007/s40265-015-0500-0.
23. Garnock-Jones KP, Plosker GL. Insulin glulisine: a review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 69: 1035-57, 2009. doi: 10.2165/00003495-200969080-00006.

24. Owens DR, Bolli GB. The continuing quest for better subcutaneously administered prandial insulins: a review of recent developments and potential clinical implications. *Diabetes Obes Metab* 22: 743-54, 2020. doi: 10.1111/DOM.13963.
25. U.S. Food and Drug Administration. (2020). "Lyumjev". https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/761109Orig1s000TOC.cfm (ultimo accesso: 12/08/2021).
26. Upadhyay J, Polyzos SA, Perakakis N, Thakkar B, Paschou SA, Katsiki N, et al. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update. *Metabolism* 78: 13-42, 2018. doi: 10.1016/J.METABOL.2017.08.010.
27. U.S. Food and Drug Administration. (2000). "Lantus". <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021081> (ultimo accesso: 08/11/2021).
28. Barnett AH. Insulin glargine in the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2: 59-67, 2006. doi: 10.2147/vhrm.2006.2.1.59.
29. Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, McKeage K, Scott LJ. Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 63: 1743-78, 2003. doi: 10.2165/00003495-200363160-00007.
30. Porcellati F, Bolli GB, Fanelli CG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of basal insulins. *Diabetes Technol Ther* 13(Suppl 1): S15-S24, 2011. doi: 10.1089/dia.2011.0038.
31. Goldman-Levine JD, Patel DK, Schnee DM. Insulin degludec: a novel basal insulin analogue. *Ann Pharmacother* 47: 269-77, 2013. doi: 10.1345/aph.1R351.
32. Owens DR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine 300 U/mL in the treatment of diabetes and their clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 12: 977-87, 2016. doi: 10.1080/17425255.2016.1202916.
33. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 1154-62, 2013. doi: 10.1210/JC.2012-3249.
34. Rosenstock J, Del Prato S. Basal weekly insulins: the way of the future! [published online ahead of print, 2021 Oct 30]. *Metabolism* 154924, 2021. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154924.
35. Rath T, Baker K, Dumont JA, Peters RT, Jiang H, Qiao SW et al. Fc-fusion proteins and FcRn: structural insights for longer-lasting and more effective therapeutics. *Crit Rev Biotechnol* 35: 235-54, 2015. doi: 10.3109/07388551.2013.834293.
36. Kadza CM, Chien J, Zhang Q, Chigutsa E, Landschulz W, Wullenweber P et al. 192-OR: Glycemic Control with Once-Weekly Basal Insulin Fc (BIF) in Persons with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Using Continuous Glucose Monitoring (CGM) in a Phase 2 Study. *Diabetes* 70: 192-OR, 2021. doi: 10.2337/DB21-192-OR.
37. Kjeldsen TB, Hubálek F, Hjørringgaard CU, Tagmose TM, Nishimura E, Stidsen CE, et al. Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. *J Med Chem* 64: 8942-50, 2021. doi: 10.1021/ACS.JMEDCHEM.1C00257.
38. Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A, Silver R, Begtrup K, Hansen MV et al. Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. *N Engl J Med* 383: 2107-16, 2020. doi: 10.1056/NEJMOA2022474.
39. Rex J, Jensen KH, Lawton SA. A review of 20 years' experience with the NovoPen family of insulin injection devices. *Clin Drug Investig* 26: 367-401, 2006. doi: 10.2165/00044011-200626070-00001.
40. Kompala T, Neinstein AB. Smart Insulin Pens: Advancing Digital Transformation and a Connected Diabetes Care Ecosystem [published online ahead of print, 2021 Jan 12]. *J Diabetes Sci Technol*, 2021. doi: 10.1177/1932296820984490.
41. Gänsslen M. Über inhalation von insulin. *Klin Wochenschr* 4: 71, 1925.
42. Quattrin T, Bélanger A, Bohannon NJ, Schwartz SL; Exubera Phase III Study Group. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 27: 2622-7, 2004. doi: 10.2337/DIACARE.27.11.2622.
43. Kim ES, Plosker GL. AFREZZA® (insulin human) Inhalation Powder: A Review in Diabetes Mellitus. *Drugs* 75: 1679-86, 2015. doi: 10.1007/s40265-015-0472-0.
44. Kaur G, Arora M, Ravi Kumar MNV. Oral Drug Delivery Technologies-A Decade of Developments. *J Pharmacol Exp Ther* 370: 529-43, 2019. doi: 10.1124/JPET.118.255828.

45. Arbit E, Kidron M. Oral insulin: the rationale for this approach and current developments. *J Diabetes Sci Technol* 3: 562-7, 2009. doi: 10.1177/193229680900300322.
46. New RRC, Bogus M, Travers GN, Namjoshi GS. 99-LB: A Phase 2b Study of Oral Insulin (Capsulin) Administered to Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes* 70: 99-LB, 2021. doi: 10.2337/DB21-99-LB.
47. Aguirre TA, Teijeiro-Osorio D, Rosa M, Coulter IS, Alonso MJ, Brayden DJ. Current status of selected oral peptide technologies in advanced preclinical development and in clinical trials. *Adv Drug Deliv Rev* 106: 223-41, 2016. doi: 10.1016/J.ADDR.2016.02.004.
48. Halberg IB, Lyby K, Wassermann K, Heise T, Zijlstra E, Plum-Mörschel L. Efficacy and safety of oral basal insulin versus subcutaneous insulin glargine in type 2 diabetes: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 179-88, 2019. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30372-3.
49. Abramson A, Caffarel-Salvador E, Khang M, Dellal D, Silverstein D, Gao Y et al. An ingestible self-orienting system for oral delivery of macromolecules. *Science* 363: 611-15, 2019. doi: 10.1126/SCIENCE.AAU2277.
50. Boughton CK, Hovorka R. New closed-loop insulin systems. *Diabetologia* 64: 1007-15, 2021. doi: 10.1007/S00125-021-05391-W.
51. Iacovacci V, Tamadon I, Kauffmann E, Pane S, Simoni V, Marziale L, et al. A fully implantable device for intraperitoneal drug delivery refilled by ingestible capsules. *Sci Robot* 6: eabh3328, 2021. doi: 10.1126/scirobotics.abh3328.
52. Jarosinski MA, Dhayalan B, Rege N, Chatterjee D, Weiss MA. “Smart” insulin-delivery technologies and intrinsic glucose-responsive insulin analogues. *Diabetologia* 64: 1016-29, 2021. doi: 10.1007/S00125-021-05422-6.
53. Rege NK, Phillips NFB, Weiss MA. Development of glucose-responsive “smart” insulin systems. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 24: 267-78, 2017. doi: 10.1097/MED.000000000000345.
54. Yu J, Zhang Y, Ye Y, DiSanto R, Sun W, Ranson D et al. Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112: 8260-5, 2015. doi: 10.1073/PNAS.1505405112.
55. Kaarsholm NC, Lin S, Yan L, Kelly T, van Heek M, Mu J et al. Engineering Glucose Responsiveness Into Insulin. *Diabetes* 67: 299-308, 2018. doi: 10.2337/DB17-0577.
56. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 383: 1068-83, 2014. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62154-6.
57. Kolic J, Johnson JD. Promises and pitfalls of beta cell-replacement therapies. *Nat Metab* 3: 1036-37, 2021. doi: 10.1038/S42255-021-00433-4.
58. Päch G, Perakakis N, Mantzoros CS, Seufert J. Stem cells in the treatment of diabetes mellitus - Focus on mesenchymal stem cells. *Metabolism* 90: 1-15, 2019. doi: 10.1016/J.METABOL.2018.10.005.
59. Keymeulen B, Jacobs-Tulleneers-Thevissen D, Kroon EJ, Jaiman MS, Daniels M, Wang R, et al. 196-LB: Stem Cell-Derived Islet Replacement Therapy (VC-02) Demonstrates Production of C-Peptide in Patients with Type 1 Diabetes (T1D) and Hypoglycemia Unawareness. *Diabetes* 70: 196-LB, 2021. doi: 10.2337/DB21-196-LB.
60. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG et al. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 63: 1671-93, 2020. doi: 10.1007/S00125-020-05181-W.
61. Moran-Thomas A. One Hundred Years of Insulin for Some. *N Engl J Med* 385: 293-5, 2021. doi: 10.1056/NEJMP2105697.

a cura di Gloria Formoso

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento;
Center for Advanced Studies and Technology-CAST, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara

La terapia con microinfusore: stato dell'arte • *Insulin Pump Therapy: The State of the Art*

Daniela Bruttomesso

Azienda Ospedaliera-Universitaria di Padova

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2201g>

ABSTRACT

Insulin pumps, or systems for Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII), have changed from rudimentary devices with limited dosing flexibility to "smart" systems able to modulate insulin administration with greater flexibility and accuracy.

The combination of insulin pump, continuous glucose monitoring and control algorithm now allows the automatic administration of insulin with an efficacy in glucose control never achieved previously. We review here the evolution in technology that has made possible this big advance in the care of diabetes.

KEYWORDS

Type 1 diabetes, insulin pump, hybrid closed loop system, artificial pancreas.

INTRODUZIONE

I primi 50 anni dalla scoperta dell'insulina sono stati impiegati, al fronte delle conoscenze nella chimica delle proteine, a migliorare la formulazione dell'insulina, aumentando la purezza e modificando la farmacocinetica. L'inizio degli anni Settanta è stato segnato dall'introduzione di metodi rapidi per la misura della glicemia. Alla fine degli anni Settanta sono stati introdotti apparati per l'infusione continua di insulina, che sono stati progressivamente miniaturizzati ed arricchiti di nuove funzioni. Si sono così creati i presupposti per il controllo intensivo dei valori glicemici, apparso indispensabile

dopo il completamento del fondamentale Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Negli anni successivi, l'introduzione di insuline ad azione ultra-rapida, lo sviluppo di sistemi per il controllo continuo del glucosio (Continuous Glucose Monitoring, CGM) e l'introduzione di algoritmi per il controllo della glicemia ha reso possibile una gestione sempre più automatizzata del diabete e appare non lontano il giorno in cui la gestione del controllo glicemico potrebbe essere del tutto automatizzata. In questo articolo sarà ripercorsa la storia del microinfusore e della sua evoluzione nel tempo. Saranno riesaminate le caratteristiche principali degli attuali microinfusori e dei sistemi di infusione insulinica automatizzata e l'impatto che queste tecnologie possono avere sul controllo glicemico nel diabete di tipo 1 dell'adulto.

IL MICROINFUSORE

Caratteristiche e funzionamento

Il dispositivo per la somministrazione sottocutanea continua di insulina (CSII), detto anche microinfusore, micropompa o pompa, ha subito nel tempo importanti modifiche che hanno portato ad una flessibilità sempre maggiore nella terapia insulinica.

Rispetto alla terapia multiiniezione (MDI) il microinfusore permette di somministrare insulina ad azione rapida o ultrarapida a velocità "basale" preprogrammata con l'aggiunta di "boli" ai pasti o per correggere iperglicemia

Tabella 1 ◆ Modelli di microinfusore con catetere presenti attualmente in Italia

CARATTERISTICHE	MINIMED 640 G, 670 G, 780 G	TSLIM:X2	ACCUCHEK SPIRIT COMBO	ACCUCHEK IN- SIGHT	MYLIFEYPSO- PUMP
Peso (gr)	96	112	110	122	83
Incremento minimo di basale (U)	0.025	0.001	0.01	0.01	0.01
Velocità basali/die (n)	48	16	24	24	24
Profili basali di 24 ore ciascuno (n)	8	6	5	5	2
Frequenza con cui vengono somministrati i boletti di basale (U o min)	Non disponibile	5 min	3 min	3 min	0.01 u
Target glicemico (target a cui porta il bolo correttivo)	Range: corretto al limite massimo o minimo	Target singolo personalizzabile	Range: correzione alla metà	Range: correzione alla metà	Target singolo personalizzabile
Incremento minimo del bolo (U)	0.025-0.05-0.1	0.01	0.1	0.05	0.1
Allarme di occlusione (h) (1 U/h)	2-3.8	2	<2	2.2	4
Volume di insulina (U)	300	300	300	160	160

mie intercorrenti. Inoltre la velocità di infusione basale può essere preimpostata in modo variabile nell'arco della giornata a seconda delle esigenze del paziente. È anche possibile programmare profili di infusione basale multipli da usarsi per esempio nei week-end rispetto ai giorni lavorativi o durante il ciclo mestruale, ecc. o impostare velocità basali temporanee da usarsi in caso di riduzione del fabbisogno insulinico, per esempio in caso di attività fisica o di aumento del fabbisogno come per esempio in situazioni di stress/malattia.

Diverse tipologie di bolo permettono una somministrazione immediata, prolungata o combinata della dose prandiale a seconda della composizione in macronutrienti del pasto e della loro velocità di assorbimento. Calcolatori di bolo integrati nel microinfusore o incorporati in un telecomando vengono usati dal paziente per calcolare la dose appropriata di bolo di insulina prandiale inserendo la glicemia del momento e i grammi di carboidrati del pasto. Il calcolatore di bolo fornisce la dose di bolo raccomandata sulla base di parametri individuali preinseriti (rapporto

insulina/carboidrati, fattore di sensibilità individuale all'insulina, obiettivo glicemico, durata d'azione dell'insulina). Allarmi avvisano il paziente in caso di occlusione del catetere o di altri malfunzionamenti tecnici.

I microinfusori convenzionali somministrano insulina nel sottocute tramite un catetere in plastica che termina con una cannula in teflon/acciaio inserita nel sottocute che va sostituita ogni 2-3 giorni. Oggi sono disponibili microinfusori "patch" o "senza catetere", dotati di un serbatoio, con integrato un ago molto corto, che viene applicato direttamente al corpo con un cerotto adesivo. Un dispositivo esterno permette la programmazione/gestione della quantità di insulina da somministrare e, in alcuni dispositivi, consente anche la misurazione della glicemia e il calcolo del bolo (Tab. 1 e 2).

Lo sviluppo di sensori per il monitoraggio in continuo del glucosio nello spazio interstiziale (CGM) ha reso possibile la combinazione di pompa + sensore (Sensor Augmented Pump, SAP). Il glucosio interstiziale viene misurato ogni 1-5 min e il valore inviato direttamente alla pompa (dati

Tabella 2 ◆ Modelli di microinfusore “patch” presenti attualmente in Italia

CARATTERISTICHE	OMNIPOD	ACCUCHEK SOLO	A 6 TOUCHCARE	MEDISAFE WITH
Peso (gr)	26	29	21,5	34
Incremento minimo di basale (U)	0,05	0.01	0.05	0,05 U/h
Velocità basali/die (n)	24	24	48	48
Profili basali di 24 ore ciascuno (n)	7	5	5	3
Frequenza con cui vengono somministrati i boletti di basale (U o min)	0.05 U	3 min	0.05 U	0,05 U
Target BG (target a cui porta il bolo correttivo)	Target singolo + soglia	Range: correzione alla metà	Range: correzione alla metà	Range: corretto al limite massimo o minimo
Incremento minimo del bolo (U)	0.05	0.05	0.05	0,1
Allarme di occlusione (h) (1 U/h)	1.5-5.5	5	<3	4,24
Volume di insulina (U)	200	200	200	100-200 unità/1-2 ml

visibili sullo schermo del microinfusore) o a un dispositivo esterno per CGM.

Nella SAP convenzionale è tuttavia necessario l'intervento del paziente per aggiustare manualmente la somministrazione di insulina sulla base del valore di glucosio letto dal sensore.

Evidenze cliniche in supporto dell'uso del microinfusore

Numerosi studi hanno dimostrato che il passaggio da terapia multiiniettiva (MDI) al microinfusore riduce l'emoglobina glicata di 0,3-0,6% (pur in presenza di una riduzione del fabbisogno insulinico) e che l'effetto è massimo nei pazienti che iniziano con il controllo glicemico peggiore (riduzione del 1.5% con glicata al baseline di 9%) (1-2). La maggior parte degli studi ha anche rivelato che il rischio di ipoglicemia si riduce passando da MDI a microinfusore, con beneficio massimo nei pazienti a più alto rischio di ipoglicemia ove l'incidenza di ipo può ridursi di oltre 10 volte (1). L'uso del microinfusore riduce inoltre la variabilità glicemica, con ulteriore possibile beneficio sul rischio ipoglicemico (3-4). Infine non vi è dubbio che il microinfusore è preferibile alla MDI se si considerano gli effetti sulla qualità della vita (3-4).

Considerando le complicanze, uno studio su adolescenti ha dimostrato che l'uso di CSII si associa a una minor frequenza di retinopatia e neuropatia diabetica rispetto alla MDI (5). Uno studio su pazienti adulti seguiti per 6 anni, ha dimostrato che l'uso della CSII si associava ad una riduzione significativa del rischio per mortalità cardiovascolare o per tutte le cause (6).

L'introduzione della SAP ha portato ad un ulteriore miglioramento del controllo glicemico. Nello studio STAR 3 (7) condotto su 485 pazienti (adulti e bambini) con diabete di tipo 1 non adeguatamente controllato con MDI, il passaggio a SAP ha portato dopo un anno ad una significativa riduzione dell'emoglobina glicata (-0.6%, $p < .001$) senza differenze nella incidenza di ipoglicemia grave. Molti altri studi, sia in pazienti adulti sia pediatrici, hanno confermato la superiorità della SAP verso pompa + autocontrollo glicemico domiciliare (SMBG) (8).

Infusione intraperitoneale continua

Rispetto alla via sottocutanea, la somministrazione di insulina per via intraperitoneale ha alcuni vantaggi dal punto di vista farmacocinetico: un assorbimento più rapido e la costituzione di un fisiologico gradiente por-

to/sistemico nella concentrazione di insulina. L'utilizzo di questa via di somministrazione dell'insulina ha una lunga storia, con l'introduzione a partire dagli anni Settanta di pompe impiantabili da parte di diverse ditte (Infusaid, Siemens-Elerna, Minimed). Dopo la fusione con Medtronic, la pompa iniettabile Minimed 2007 rimane ad oggi la sola pompa impiantabile sul mercato, certificata per impiego clinico in EU e limitata in pratica ai mercati olandese, belga, svedese e francese. L'uso limitato di questa tecnologia è dovuto a problemi correlati con la sicurezza del sistema, la complessità delle operazioni di mantenimento, il costo elevato, la necessità di un rapporto costante con lo specialista, la scarsità di centri pratici nell'uso di questo tipo di device, il piccolo numero di lavori dedicati a questo soggetto e la necessità di usare insuline concentrate (U-400), la cui stabilità resta ancora da essere del tutto definita (9).

Il sistema Accu-Check Diaport (Roche Diabetes) che usa un accesso percutaneo, è il meno invasivo. Comprende un catetere inserito nel cavo peritoneale connesso ad un terminale metallico impiantato nella cute e fornito di un port distante 2-3 mm dalla cute, a sua volta connesso ad una pompa esterna (Accu-Check Spirit Combo). L'insulina utilizzata è la regolare insulina U-100 (gli analoghi rapidi dell'insulina non hanno ancora ricevuto l'autorizzazione all'uso per via peritoneale). In uno studio multicentrico cross-over durato 12 mesi per accertare il rischio di ipoglicemia in cui Diaport era confrontato con CSII (basata su lispro), si è visto che con Diaport l'incidenza di ipoglicemia era comparabile a quello con CSII, ma l'incidenza di ipoglicemie gravi si dimezzava. Il numero di drop-out dallo studio era tuttavia doppio tra quanti usavano Diaport, attribuita dagli autori a paura delle complicanze, la più frequente delle quali era l'infezione attorno al port percutaneo (10). Successivamente il Diaport è stato ridisegnato con l'introduzione di una cuffia di Dacron attorno al port che ha portato a una sicurezza maggiore per i pazienti (11).

Limiti della terapia con microinfusore

I limiti della CSII includono costi elevati, possibili reazioni cutanee, potenziale guasto del dispositivo o occlusione del set di infusione con rischio di insorgenza rapida di chetoacidosi.

A tal proposito è necessario che i pazienti siano adeguatamente educati. Una recente review ha rivelato che l'in-

sorgenza di chetoacidosi nei portatori di microinfusore, educati a gestire la terapia, è minore rispetto ai pazienti in terapia con MDI (12).

SISTEMI DI SOMMINISTRAZIONE AUTOMATIZZATA DI INSULINA

Microinfusori con funzione di "sospensione" della somministrazione di insulina

La SAP porta a un miglioramento significativo nella gestione del diabete perché permette al paziente di impostare allarmi personalizzati. Tuttavia, i pazienti non sempre intraprendono le azioni appropriate dopo aver ricevuto un allarme. Per ridurre il rischio di ipoglicemia i microinfusori oltre a essere integrati con un dispositivo per CGM, sono stati dotati di algoritmi di controllo in grado di sospendere automaticamente la somministrazione di insulina. Il microinfusore si è trasformato così da semplice strumento di infusione a strumento decisionale.

La funzione Low Glucose Suspend (LGS) permette di sospendere automaticamente la somministrazione di insulina quando il sensore rileva livelli di glucosio inferiori a una soglia preimpostata, con ripresa automatica dell'infusione dopo 2 ore, indipendentemente dal livello di glucosio, o prima delle 2 ore, su input del paziente.

Diversi studi su bambini, adolescenti e adulti in contesti di vita reale hanno dimostrato che LGS è sicuro ed efficace nel ridurre sia la frequenza che la durata degli eventi ipoglicemici, anche in soggetti con ridotta consapevolezza dell'ipoglicemia (8).

Nel tentativo di ridurre ulteriormente il rischio di ipoglicemia sono stati sviluppati microinfusori dotati della funzione "Predictive-LGS (PLGS)" che permette di sospendere la somministrazione di insulina quando è prevista una ipoglicemia entro i 30 minuti successivi. La somministrazione riprende automaticamente non appena il rischio di ipoglicemia è stato superato.

Studi randomizzati controllati su adulti, bambini e adolescenti, hanno dimostrato che la tecnologia PLGS riduce la frequenza e la durata dell'ipoglicemia in generale e dell'ipoglicemia notturna. Inoltre, la funzione PLGS riduce il rischio complessivo di ipoglicemia moderata e grave negli individui ad alto rischio di ipoglicemia. Questi benefici sono stati raggiunti al prezzo di livelli legger-

mente elevati di glucosio durante la notte e al mattino e di un aumento del tempo in iperglicemia moderata (8).

Pancreas artificiale o Closed Loop

I microinfusori dotati delle funzioni LGS e PLGS sono in grado di ridurre l'ipoglicemia, ma non affrontano il problema dell'iperglicemia.

Il pancreas artificiale (PA) o sistema a circuito chiuso (Closed Loop, CL), costituito da un microinfusore, un sensore per CGM e un algoritmo di controllo, rappresenta un progresso rispetto ai sistemi precedenti perché possiede un algoritmo più sofisticato, in grado di regolare automaticamente la somministrazione di insulina, aumentandola o riducendola in tempo reale, sulla base dei livelli di glucosio misurati dal sensore.

L'algoritmo di controllo può essere incorporato nella pompa o inserito in un dispositivo separato, ad es. uno smartphone. Esistono tre tipi di algoritmo di controllo: Proportional Integral Derivative (PID), Model Predictive Control (MPC) e Fuzzy Logic.

L'algoritmo PID determina la dose di insulina sulla base 1) della differenza tra target glicemico e glucosio misurato (componente proporzionale), 2) della velocità di cambiamento della glicemia (componente derivata) e 3) della differenza tra le aree sottese alle curve descritte da glicemia target e glicemia misurata, tenendo conto della insulina somministrata (componente integrale). Le tre componenti sono quindi combinate per il computo finale della dose di insulina da somministrare. La maggior parte degli algoritmi PID include anche il computo in continuo dell'insulina somministrata ("insulin on board") in modo da ridurre il rischio di ipoglicemia.

L'algoritmo MPC predice i valori glicemici e simultaneamente aggiusta la velocità di infusione di insulina, tenendo conto del tempo necessario all'assorbimento della insulina somministrata sottocute, dell'insulina presente (on board) e delle variazioni giornaliere e postprandiali della glicemia. È così costruita una previsione cui è legata la dose di insulina da somministrare. Il processo è ripetuto ogni 5-15 minuti tenendo conto anche di altre informazioni disponibili, quali l'introito di carboidrati o l'esercizio fisico. Anche questo algoritmo possiede strategie per prevenire variazioni inappropriate della glicemia (sia ipo che iper).

L'algoritmo funzionante secondo la "Fuzzy Logic" aggiusta la dose di insulina sulla base delle glicemie misurate e

della direzione e velocità di cambiamento dei valori glicemici, imitando la logica seguita dai medici che trattano il diabete.

Tutti i modelli di pancreas artificiale attualmente in uso sono sistemi ibridi, dove l'insulina è somministrata in modo totalmente automatico di notte e tra i pasti, mentre è richiesto l'intervento del paziente al momento del pasto e in caso di attività fisica.

L'uso di pancreas artificiali completamente automatici (Fully Closed Loop) è per il momento limitato dalla farmacocinetica e farmacodinamica degli analoghi dell'insulina attualmente disponibili e dalla minor accuratezza dei sensori durante l'esercizio fisico e nei range estremi di ipo-iperglicemia.

Evidenze a favore della sicurezza ed efficacia del Closed Loop

Gli studi clinici che hanno valutato la sicurezza e l'efficacia dei sistemi Closed Loop sono stati dapprima eseguiti in ambiente ospedaliero supercontrollato e condotti di notte o nell'arco di 24 ore, quindi vi è stata una fase di transizione durante la quale gli studi sono stati eseguiti in ambiente extraospedaliero (hotel, campi scuola), con monitoraggio da parte dei ricercatori che erano nelle vicinanze per poi gradualmente passare a studi randomizzati controllati di più lunga durata, nella vita reale e senza supervisione. Sono state pubblicate molte reviews che descrivono gli studi in dettaglio (13).

La più ampia metanalisi (14) basata su 40 studi randomizzati controllati condotti in ambiente extraospedaliero (1027 partecipanti tra bambini e adulti) ha dimostrato che il CL, rispetto a CSII, SAP o SAP+PLGS, aumentava il tempo in range (70-180 mg/dl) del 9,6% e riduceva del 1,5% il tempo in ipoglicemia (<70 mg/dl).

Studi con durata oltre le 8 settimane hanno evidenziato con CL una riduzione di 0,3% della glicata. Seppur modesta la riduzione è importante, considerando la concomitante riduzione dell'ipoglicemia e il buon livello di glicata di partenza. Il CL è anche in grado di ridurre l'ipoglicemia nei pazienti con ipoglicemia "unawareness" e durante l'esercizio (15-16).

Una recente "network meta-analysis" e studi randomizzati controllati che hanno valutato l'efficacia delle tecnologie più recenti usate nel diabete di tipo 1, hanno confermato che il CL aumenta il tempo in range e riduce l'emoglobina glicata più delle altre strategie terapeutiche (17-18).

Impatto del Closed Loop nella vita di tutti i giorni

Studi qualitativi condotti su diabetici di tipo 1 hanno dimostrato che l'uso del Closed Loop si associa a maggior flessibilità dei pasti, la sensazione di essere più "normale", la possibilità di partecipare ad un maggior numero di attività, una miglior qualità del sonno e una riduzione del "peso" connesso alla condizione diabetica. D'altro canto sono emersi aspetti negativi, quali l'impegno di portare una "macchina", problemi di connettività, i troppi allarmi e la mancata "comunicazione" tra i diversi strumenti presenti nel commercio (19-21). La maggior parte degli studi qualitativi sono stati condotti su pazienti che partecipavano a studi clinici e quindi i risultati sono generalizzabili con prudenza.

Con il diffondersi della tecnologia sono aumentati gli studi condotti durante la vita di ogni giorno. Tali studi hanno confermato alcuni dei risultati degli studi eseguiti in condizioni controllate. Due studi prospettici osservazionali su pazienti adulti e pediatrici che usavano il primo sistema CL hanno rivelato un progressivo abbandono, specialmente da parte di bambini e adolescenti, che indicavano come problemi le troppe calibrazioni e la frequente necessità di uscire dalla modalità Closed Loop (22-23). Tuttavia trials più recenti su adolescenti e adulti con sistemi CL più avanzati hanno dimostrato che la modalità automatica viene usata per più del 90% del tempo e che il giudizio dei pazienti sulla qualità della vita è nettamente favorevole (24-25).

L'uso di sistemi Closed Loop nella vita reale ha ancora dei limiti in caso di stress, malattie, esercizio fisico e nella correzione degli effetti della mancata somministrazione di boli ai pasti. Molti sistemi sono in grado di fronteggiare periodi di stress o lievi malattie. L'atteggiamento consigliato è peraltro di interrompere la modalità Closed Loop e di ritornare alla modalità manuale in presenza di iperglicemia prolungata con aumento dei corpi chetonici. Per quanto concerne l'esercizio fisico, la maggior parte dei sistemi Closed Loop attualmente in commercio ha una funzione "esercizio fisico" in base alla quale i pazienti annunciano l'esercizio fisico e l'algoritmo risponde riducendo la somministrazione di insulina e/o innalzando il target glicemico (26). Tuttavia i pazienti devono pianificare l'esercizio e, talvolta, assumere piccole quantità di carboidrati durante l'esercizio stesso per prevenire una eccessiva caduta della glicemia (13). Inoltre, in occasione del pasto, restano ancora imperativi la conta dei carboi-

drati e la somministrazione del bolo pre-prandiale. Una *défaillance* del sensore o la perdita della connessione comportano il ritorno alla modalità manuale. Può accadere che i parametri della pompa pre-programmati possano non essere appropriati per la situazione del paziente in quel momento. Al paziente va quindi ricordato di aggiustare tali parametri periodicamente.

La pompa resta la parte più "fragile" del Closed Loop, per cui è necessario che il paziente abbia degli schemi predefiniti per far fronte ad eventuali problemi tecnici della stessa (il più frequente è l'occlusione del catetere).

Pancreas artificiali in commercio

Attualmente sono in commercio diversi sistemi Closed Loop le cui caratteristiche principali sono descritte in tabella 3.

Medtronic Minimed 670

Il dispositivo Minimed 670G (Medtronic, Northridge, CA, USA) è stato il primo sistema di pancreas artificiale ibrido disponibile in commercio negli Stati Uniti e in Europa, ed è autorizzato per l'uso dall'età di 7 anni. Comprende il microinfusore per insulina 670G con un algoritmo PID integrato, comunicante in modalità wireless con il sensore Guardian 3, che richiede un minimo di 4-6 calibrazioni con glicemia capillare al giorno per rimanere in modalità automatica.

Il sistema aggiusta automaticamente la somministrazione di insulina basale ogni 5 minuti sulla base del valore di glucosio misurato dal sensore avendo come obiettivo un valore di glucosio pari a 120 mg/dl, non modificabile. Il sistema ha delle caratteristiche di sicurezza aggiuntive che comportano la fuoriuscita dalla modalità automatica se la somministrazione massima/minima di insulina è in atto da 4/2,5 ore rispettivamente, se non sono disponibili dati del CGM, o se il sistema considera che i dati del CGM non siano accurati (questo comporta la richiesta di aggiuntive misure della glicemia capillare).

L'approvazione del sistema si è basata su uno studio che comparava, rispetto al baseline, l'uso a domicilio del 670 per 3 mesi in 30 adolescenti e 94 adulti. Lo studio ha dimostrato una riduzione significativa della glicata, del tempo trascorso con glicemia <70 mg/dl ed un aumento del 5-7% del tempo in range (da 60% a 67% negli adolescenti; da 69 a 74% negli adulti) senza eventi avversi significativi (27).

Tabella 3 ◆ **Confronto tra i sistemi di pancreas artificiali attualmente disponibili in commercio**

	MINIMED 670 G	MINIMED 780 G	CONTROL-IQ	DBLG1	CAMAPS FX
Età	≥7 anni (non in gravidanza)	≥7 anni (non in gravidanza)	≥6 anni (non in gravidanza)	≥18 anni (non in gravidanza)	≥1 anno (anche in gravidanza)
Algoritmo	PID con "insulin on board"	PID con "insulin on board" e licenza di usare Fuzzy Logic	Predittivo	MPC con Machine Learning	MPC
Configurazione dell'algoritmo	Nella pompa	Nella pompa	Nella pompa	Nel palmare	Cell Android
Microinfusore	MiniMed 670 g	MiniMed 780 g	T: Slim X:2	AccuChek Insight	Dana R/S, Dana-i
Sensore del glucosio (durata del sensore)	Guardian 3 (7 giorni)	Guardian 3 (7 giorni) Guardian 4 (7 giorni)	Dexcom G6 (10 giorni)	Dexcom G6 (10 giorni)	Dexcom G6 (10 giorni)
Calibrazione con glicemia capillare	Min 4-6 die	Min 2/die (opzionale con Guardian 4)	Precalibrato in fabbrica, calibrazione opzionale	Precalibrato in fabbrica, calibrazione opzionale	Precalibrato in fabbrica, calibrazione opzionale
Target di glucosio	Target fisso: 120 mg/dl	Target: 100 mg/dl (default) o 110 o 120 mg/dl	Target range fisso: 112.5-160 mg/dl	Target: 110 mg/ dl (default), ma personalizzabile: 100-130 mg/dl	Target 105mg/dl, personalizzabile tra 80-200 mg/dl
Caratteristiche aggiuntive	Target temporaneo per attività fisica: 150 mg/dl Target di correzione 150 mg/dl	Target temporaneo per attività fisica: 150 mg/dl	Modalità sonno: target range 112.5- 120 mg/dl Modalità esercizio fisico: 140-160 mg/ dl	Modalità ZEN (aumenta il target di +20 mg/dl per 3 ore; modificabili entrambi) Modalità attività fisica: - soglie e target di +70 mg/dl per la durata dell'attività fisica - aggressività aumentata per 10 ore	Target opzionale per attività fisica "Boost": somministrazione più aggressiva di insulina "Ease off": aumento del target e somministrazione di insulina meno aggressiva
Inizializzazione	Velocità di infusione basale	Velocità di infusione basale	Dose giornaliera di insulina Peso corporeo	Dose giornaliera di insulina Peso corporeo Quantità media di CHO ai pasti	Dose giornaliera di insulina Peso corporeo
Parametri MODIFICABILI che influenzano il controllo glicemico	Rapporto I:CHO Tempo di insulina attiva	Rapporto I:CHO Tempo di insulina attiva Target glicemico	Velocità di infusione basale Rapporto I:CHO, Fattore di correzione	CHO medi ai pasti Dose giornaliera di insulina Peso corporeo Fattore di aggressività Valore soglia di Ipoglicemia	Rapporto I:CHO Target di glucosio

	MINIMED 670 G	MINIMED 780 G	CONTROL-IQ	DBLG1	CAMAPS FX
Parametri NON MODIFICABILI	Velocità di infusione basale Fattore di correzione	Velocità di infusione basale Fattore di correzione	Tempo di insulina attiva (5 ore)	Fattore di correzione Rapporto pasto Tempo di insulina attiva (4 ore) Soglia di iperglicemia (180 mg/dl)	Velocità di infusione basale Fattore di correzione Tempo di insulina attiva
Boli di correzione	Manuali (target 150 mg/dl)	Automatici se il glucosio è >120 mg/dl con basale massima in erogazione	Automatici (60% della dose calcolata per un target di 110 mg/dl) Manuali opzionali	Automatici se il glucosio è previsto aumentare >180 mg/dl	Boli automatici di correzione somministrati come modulazione della velocità di infusione basale Manuali opzionali

Medtronic MiniMed 780

Il sistema Medtronic MiniMed 780 G è la generazione successiva. Il sistema utilizza l'algoritmo avanzato Medtronic's Advanced Hybrid Closed-Loop (AHCL), integrato con una componente fuzzy logic. L'algoritmo AHCL mira a obiettivi glicemici personalizzabili, utilizza boli correttivi automatici in caso di iperglicemia e parametri meno rigidi per rimanere in modalità automatica. Come il modello 670 G può funzionare sia in modalità manuale (con funzione LGS/PLGS) che automatica.

Lo studio FLAIR, uno studio randomizzato crossover di 3 mesi che ha confrontato il sistema 780 G con il sistema 670 G in 113 adolescenti e giovani adulti con diabete di tipo 1 (28), ha evidenziato un tempo in range migliore con il sistema 780 G (tempo in range: 67% vs 63%), ma con un tempo in ipoglicemia simile tra i due sistemi (2.1% vs 2.1%). È importante sottolineare che l'utilizzo del sistema era maggiore con il sistema avanzato 780 G. In effetti l'uso del 670 nella vita reale è ostacolato da frequenti uscite dalla modalità automatica (22).

Tandem t:slim X2 con tecnologia Control-IQ

Il sistema Control-IQ di Tandem (Tandem Diabetes Care, San Diego, CA, USA), è validato per l'uso dall'età di 6 anni. Esso comprende il microinfusore per insulina t:slim X2 con algoritmo MPC integrato, abbinato al dispositivo CGM Dexcom G6 (Dexcom, San Diego, CA, USA) il cui sensore, precalibrato in fabbrica, può essere utilizzato per decisioni terapeutiche.

L'algoritmo aggiusta l'insulina basale aumentando, diminuendo, sospendendo le basali preprogrammate, aven-

do come obiettivo glicemico un target range compreso tra 112,5-160 mg/dl. Se perde dati del CGM per 20 minuti il sistema torna automaticamente in modalità manuale e in questo caso funziona come SAP senza funzione PLGS.

Lo studio pivotal ha coinvolto 168 partecipanti di età compresa tra 14 e 71 anni con diabete di tipo 1, randomizzati ad usare per 6 mesi o il sistema Control-IQ o terapia con SAP (29). Rispetto ai pazienti in SAP, i pazienti che hanno usato il Control-IQ hanno trascorso 2,6 ore in più al giorno nell'intervallo glicemico target (71% vs 59% del tempo), meno tempo in iperglicemia, e in ipoglicemia, con riduzione della HbA_{1c} e senza che si verificassero eventi di ipoglicemia severa o di chetoacidosi diabetica.

Diabeloop

Il sistema Diabeloop utilizza un algoritmo MPC noto come DBLG1 (Diabeloop, Grenoble, Francia), che risiede su un telefono dedicato, ed è commercializzato in Europa solo per adulti. Il sistema è interoperabile, ed è attualmente utilizzato in Italia con il microinfusore per insulina Accu-Check Insight (Roche Diabetes Care, Basilea, Svizzera) e il dispositivo per CGM Dexcom G6, ma è stato utilizzato anche con la pompa patch Kaleido (ViCentra, Utrecht, Paesi Bassi) ed è probabile che in futuro comunicherà con altre pompe e altri sistemi CGM.

L'impostazione del sistema richiede solo la dose giornaliera di insulina, peso corporeo e quantità media di carboidrati ai pasti. L'algoritmo è adattativo e include 5 parametri aggiustabili: target di glucosio (personalizzabile), soglia di ipoglicemia, aggressività in normo e iperglicemia e ai pasti. C'è anche una modalità opzionale (moda-

lità zen) che aumenta temporaneamente il target di glucosio.

Nello studio pivotal, randomizzato crossover, il sistema DBLG1 è stato confrontato per 3 mesi con SAP in 68 adulti. È risultato che con il sistema DBLG1 il tempo in range era del 9% maggiore rispetto a SAP (69 vs 59%) e il tempo in ipoglicemia era più che dimezzato (2,0% con DBLG1 vs 4,3% con SAP) (30).

CamAPS FX

CamAPS FX è il primo CL ibrido interoperabile che utilizza un algoritmo di controllo sviluppato presso l'Università di Cambridge (CamDiab; Cambridge, UK) ospitato su una app di uno smartphone Android dedicato e che comunica con la Pompa Dana RS, Dana-i e MyLifeYpso-pump e il sensore Dexcom G6, ma è probabile che in futuro comunicherà con altre pompe e altri sistemi CGM. L'impostazione del sistema richiede la dose giornaliera di insulina, il peso e il rapporto insulina: carboidrati.

Il tempo di insulina attiva e il fattore di correzione vengono calcolati e aggiustati automaticamente. L'algoritmo è adattativo, mira ad un target di glucosio fisso, personalizzabile. Ha modalità opzionali che rendono l'algoritmo più o meno aggressivo per un periodo definito.

Lo studio pivotal, parallelo randomizzato, della durata di 12 settimane, ha confrontato l'efficacia del sistema, rispetto a SAP, in bambini, adolescenti e adulti con controllo glicemico non ottimale (HbA1c >7,5%). Con CL il tempo in range era più alto (65% vs 54% mentre il tempo in ipo e l'HbA1c erano significativamente ridotti (31). Il CL di Cambridge è risultato efficace anche in bambini molto piccoli e nelle gravide tanto da essere l'unico sistema permesso in gravidanza e nei bambini a partire da 1 anno di età.

Educazione e training

Per ottenere nella pratica clinica i benefici dimostrati nei trial clinici, è necessaria una adeguata educazione sia degli operatori sanitari che dei pazienti. I sistemi di PA differiscono significativamente dalla tradizionale terapia con microinfusore per cui anche la formazione del paziente e la gestione del sistema differiscono.

Inoltre i sistemi stessi presentano significative differenze tra loro che il curante deve conoscere per supportare il paziente nella scelta dello strumento che meglio risponde alle sue esigenze. Caratteristiche come numero e di-

mensioni dei devices, tipo di CGM (con o senza richiesta di calibrazione), parametri modificabili e non, possibilità di monitoraggio da remoto vanno considerate su base individuale.

Messer e coll. (32) hanno sviluppato un approccio strutturato che aiuta il curante a comprendere le differenze chiave tra i vari sistemi disponibili. L'approccio considera 5 aspetti: il modo con cui l'algoritmo calcola la dose di insulina da somministrare, quali parametri possono essere aggiustati per influenzare la somministrazione di insulina, in quali situazioni il paziente deve ritornare in modalità manuale e quando lo fa il sistema per default, quali sono i punti chiave dell'educazione, quali sono le caratteristiche principali del sensore e le capacità del sistema di condividere i dati su cloud.

Rimangono fondamentali le conoscenze di base del paziente: gestione competente del microinfusore (incluso cambio regolare del set di infusione e appropriata rotazione del sito di infusione), comprensione di come funziona il sistema CGM (comprese frecce di tendenza e calibrazione), conta accurata dei carboidrati e somministrazione del bolo preprandiale.

Al momento della scelta del sistema al paziente vanno fornite informazioni su come il sistema somministra l'insulina, quali adattamenti fa, se e come apprende, i parametri che possono essere regolati, come massimizzare il tempo in modalità automatica, cosa significano avvisi e allarmi specifici e come gestirli. Vanno anche fornite istruzioni sulle differenze rispetto alla terapia con microinfusore nella gestione dell'ipoglicemia/iperglicemia, dell'esercizio fisico, di pasti ad alto contenuto di carboidrati/grassi, della malattia. All'inizio della terapia con PA è opportuno fornire un follow-up ravvicinato per supportare il paziente nell'ottimizzazione dei parametri modificabili. È necessario pertanto che i curanti siano in grado di leggere e interpretare i dati da tutte le diverse piattaforme di download dei dati e che siano in grado di supportare i pazienti nel fare lo stesso.

Sistemi Do It Yourself (DIY)

Nel 2013, in risposta a quanto era percepito come una lentezza delle industrie a sviluppare il pancreas artificiale una comunità di pazienti (alcune migliaia), connessi attraverso l'hashtag "#We Are Not Waiting", ha deciso di costruire un pancreas artificiale "fai da te" assemblando componenti ottenibili dal mercato in assenza di control-

li o di dati ottenuti da studi randomizzati controllati. I sistemi tendono a essere user-friendly, ottimizzati di frequente e a basso costo. L'efficacia di questi sistemi auto-realizzati, talora molto buoni, rimane al momento aneddotica. I risultati di uno studio randomizzato controllato sono attesi entro il 2022. Questa popolazione, costituita da una minoranza con attitudini e competenze particolari, pone problemi ai curanti che si trovano in una posizione non chiara verso l'uso di strumenti non approvati ufficialmente.

Sistemi Closed Loop in sviluppo

Nei prossimi anni è prevista l'immissione in commercio di altri pancreas artificiali.

Il sistema ibrido CL Omnipod 5 di Insulet (Insulet, Acton, MA, USA) è stato approvato in gennaio 2022 da FDA. È il primo sistema automatizzato di somministrazione di insulina senza catetere. È costituito da una pompa per insulina Omnipod e dal sensore Dexcom G6. L'algoritmo MPC risiede su ogni singolo pod, comunica in modalità wireless con il sensore e mira ad un target di glucosio che può variare da 110 a 150 mg/dL con incrementi di 10 mg/dL (programmabili 8 diversi target nell'arco della giornata). Nello studio pivotal a braccio singolo, non randomizzato, il controllo glicemico ottenuto in due settimane di terapia standard è stato confrontato a 3 mesi di terapia con il CL in 112 bambini (età 6-13,9 anni) e 128 adolescenti e adulti (14-70 anni) (33). Il tempo in range è aumentato (+15.6% nei bambini e +9.3% negli adulti) e la glicata si è ridotta.

Beta Bionics sta sviluppando il sistema CL iLet. Il sistema con sola insulina, basato su un algoritmo MPC, è nella fase di studio pivotal.

Sistema a due ormoni e terapie aggiuntive

Il recente sviluppo di una formulazione stabile di glucagone, il dasiglucagone (un analogo del glucagone, stabile per 7 giorni a temperatura ambiente) ha reso fattibile l'approccio con PA biormonale (infusione separata di insulina e glucagone) che può fornire una protezione aggiuntiva contro l'ipoglicemia. Uno studio che ha confrontato per 7 giorni in 10 pazienti un pancreas artificiale a insulina con un modello di pancreas biormonale a insulina e dasiglucagone ha dimostrato che il tempo trascorso con glicemia <54 mg/dl risultava significativamente ridotto con pancreas biormonale mentre aumentava il tempo in

range (79% vs 72% nel biormonale vs uniormonale rispettivamente) (34).

La pramlintide è un analogo dell'amilina, che è co-secreta con l'insulina dalle beta cellule in risposta all'aumento della glicemia tipicamente dopo i pasti ed è deficitaria nella persona con diabete di tipo 1. La pramlintide, somministrata ai pasti, ritarda lo svuotamento gastrico, riducendo le escursioni glicemiche postprandiali. Recentemente è stato valutato un sistema sperimentale di pancreas biormonale che somministrava pramlintide:insulina a rapporto fisso in soggetti adulti tipo 1 ospedalizzati per 24 ore. Il sistema biormonale ha migliorato il tempo in range rispetto al pancreas uniormonale (84% vs 74% rispettivamente), soprattutto nelle ore diurne (35) a spese però di maggiori sintomi gastrointestinali.

Lo sviluppo di un pancreas biormonale basato su insulina e pramlintide ha l'attraente possibilità di portare ad un pancreas artificiale totalmente automatico che non richiede la somministrazione di un bolo insulinico ai pasti.

Oltre a glucagone e pramlintide sono state provate o ipotizzate altre terapie aggiuntive all'insulina. Ad esempio si è provato ad aggiungere al pancreas il glucagone-like peptide-1, fisiologicamente secreto in risposta al pasto, che rallenta lo svuotamento gastrico, aumenta il senso di sazietà, sopprime la secrezione di glucagone e fa perdere peso. In una piccola serie di studi si è visto che la combinazione riduce le escursioni glicemiche post-prandiali, ma al costo di effetti collaterali gastro-intestinali.

Un'altra possibile aggiunta al Closed Loop è costituita dagli inibitori del co-trasporto sodio-glucosio a livello tubulare (SLGT2). L'esperienza al riguardo è molto limitata e l'aumentato rischio di chetoacidosi legato all'uso di questi prodotti rimane motivo di preoccupazione.

CONCLUSIONE

L'ultimo secolo ha assistito ad una evoluzione tumultuosa e spesso al fronte della scienza medica e biologica della cura del diabete. I progressi in campo tecnologico hanno rivoluzionato la gestione del diabete di tipo 1. La terapia con microinfusore ha migliorato il controllo glicemico soprattutto nei pazienti in controllo glicemico subottimale con MDI, con massimo effetto nei pazienti con valore di glicata più elevato.

Il CGM, soprattutto quando integrato a microinfusori con funzioni automatiche di sospensione dell'infusione in caso di ipoglicemia in atto/imminente, ha beneficiato soprattutto i pazienti con ipoglicemia "unawareness".

I sistemi Closed Loop hanno ulteriormente migliorato il controllo glicemico sia in studi clinici che nella vita di tutti i giorni, beneficiando popolazioni diverse, riducendo il peso della gestione del diabete e migliorando la qualità della vita.

È inoltre chiaro a tutti che la velocità con cui continue novità tecnologiche si succedono sta mettendo a dura prova i curanti, come mai successo in passato. La sfida futura sarà di acquisire le capacità per utilizzare al meglio gli sviluppi offerti dalla tecnologia, armonizzandoli con le richieste e le possibilità (anche economiche) del paziente. Sarà anche necessario pensare all'impatto delle nuove tecnologie sul piano ecologico.

BIBLIOGRAFIA

- Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: metaanalysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 25: 765-74, 2008.
- Yeh HC, Brown TT, Maruthur N et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 157: 336-47, 2012.
- Bruttomesso D, Costa S, Baritussio A. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) 30 years later: still the best option for insulin therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 25: 99-111, 2009.
- Pozzilli P, Battelino T, Danne T, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev* 32: 21-39, 2016.
- Zabeen B, Craig ME, Virk SA et al. Insulin pump therapy is associated with lower rates of retinopathy and peripheral nerve abnormality. *PLoS One* 11: 1-10, 2016.
- Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ* 350: h3234, 2015.
- Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al., STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 363: 311-20, 2010.
- Steineck I, Ranjan A, Nørgaard K, et al. Sensor-Augmented Insulin Pumps and Hypoglycemia Prevention in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 11: 50-58, 2017.
- Bally L, Thabit H, Hovorka R. Finding the right route for insulin delivery – an overview of implantable pump therapy. *Expert Opin Drug Deliv* 14: 1103-11, 2017.
- Liebl A, Hoogma R, Renard E, et al. A reduction in severe hypoglycaemia in type 1 diabetes in a randomized crossover study of continuous intraperitoneal compared with subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Obes. Metab* 11: 1001-08, 2009.
- Rieger C, Kurz K, Mueller-Hoffmann W, et al. New Design of a Percutaneous Port System for Continuous Intraperitoneal Insulin Infusion. *J Diabetes Sci Technol* 13: 1158-60, 2019.
- Fazeli Farsani S, Brodovicz K, Soleymanlou N, et al. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review. *BMJ Open* 7(7): e016587, 2017.
- Boughton CK, Hovorka R. New closed-loop insulin systems. *Diabetologia* 64: 1007-15, 2021.
- Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 361: k1310, 2018.
- LeeMH, Vogrin S, Paldus B, et al. Glucose and counterregulatory responses to exercise in adults with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycemia using closed-loop insulin delivery: a randomized crossover study. *Diabetes Care* 43: 480-83, 2020.
- Burckhardt MA, Abraham MB, Dart J, et al. Impact of hybrid closed loop therapy on hypoglycemia awareness in individuals with type 1 diabetes and impaired hypoglycemia awareness. *Diabetes Technol Ther*. 23: 482-90, 2021.
- Pease AJ, Zomer E, Liew D, et al. Cost-effectiveness analysis of a hybrid closed-loop system versus multiple daily injections and capillary glucose testing for adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 22(11): 812-21, 2020.
- Dovc K, Battelino T. Time in range centered diabetes care. *Clin Pediatr Endocrinol* 30: 1-10, 2021.
- Barnard KD, Wysocki T, Ullly V, et al. Closing the loop in adults, children and adolescents with suboptimally controlled type 1 diabetes under free living conditions: a psychosocial substudy. *J Diabetes Sci Technol* 11: 1080-88, 2017.

20. Lawton J, Blackburn M, Rankin D, et al. Participants' experiences of, and views about, daytime use of a day-and-night hybrid closed-loop system in real life settings: longitudinal qualitative study. *Diabetes Technol Ther* 21: 119-27, 2019.
21. Rankin D, Kimbell B, Hovorka R, Lawton J. Adolescents' and their parents' experiences of using a closed-loop system to manage type 1 diabetes in everyday life: qualitative study. *Chronic Illn* 20: 1742395320985924, 2021.
22. Lal RA, Basina M, Maahs DM, et al. One Year Clinical Experience of the First Commercial Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes Care* 42(12): 2190-96, 2019.
23. Berget C, Messer LH, Vigers T, et al. Six months of hybrid closed loop in the real-world: An evaluation of children and young adults using the 670G system. *Pediatr Diabetes* 21: 310-18, 2020.
24. Breton MD, Kovatchev BP. One year real-world use of the Control-IQ advanced hybrid closed-loop technology. *Diabetes Technol Ther* 23: 601-08, 2021.
25. Silva JD, Lepore G, Battelino T, et al. Real-World Performance of the MiniMed™ 780G System: First Report of Outcomes from 4120 Users. *Diabetes Technol Ther* 24: 113-19, 2022.
26. Leelarathna L, Choudhary P, Wilmot EG, et al. Hybrid closed loop therapy: where are we in 2021? *Diabetes Obes Metab* 23: 655-60, 2021.
27. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, et al. Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 19: 155-63, 2017.
28. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet* 397: 208-19, 2021.
29. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al. Six month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 381: 1707-17, 2019.
30. Benhamou PY, Franc S, Reznik Y, et al. Closed loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Digit Health* 1: e17-25, 2019.
31. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet* 392: 1321-29, 2018.
32. Messer LH, Berget C, Forlenza GP. A Clinical Guide to Advanced Diabetes Devices and Closed-Loop Systems Using the CARES Paradigm. *Diabetes Technol Ther* 21: 462-69, 2019.
33. Brown SA, Forlenza GP, Bode BW, et al. Multicenter Trial of a Tubeless, On-Body Automated Insulin Delivery System With Customizable Glycemic Targets in Pediatric and Adult Participants With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 44: 1630-40, 2021.
34. Castellanos LE, Balliro CA, Sherwood JS, et al. Performance of the Insulin-Only iLet Bionic Pancreas and the Bihormonal iLet Using Dasiglucagon in Adults With Type 1 Diabetes in a Home-Use Setting. *Diabetes Care* 44: e118-e120, 2021.
35. Haidar A, Tsoukas MA, Bernier-Twardy S et al. A novel dual-hormone insulin-and-pramlintide artificial pancreas for type 1 diabetes: A randomized controlled crossover trial. *Diabetes Care* 43: 597-606, 2020.

a cura di Gloria Formoso

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento;
Center for Advanced Studies and Technology-CAST, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara

Il ruolo della tecnologia nella gestione del bambino e dell'adolescente con diabete di tipo 1 • *Technology use in the management of children and adolescents with type 1 diabetes*

Andrea Scaramuzza¹, Valentino Cherubini², Fortunato Lombardo³, Ivana Rabbone⁴

¹Servizio di Diabetologia Endocrinologia e Nutrizione, Struttura Interaziendale di Pediatria, ASST Cremona, Ospedale Maggiore, Cremona; ²Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Ospedale "G. Salesi", Ancona; ³Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e in Età Evolutiva, Università di Messina, Messina; ⁴Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2201h>

ABSTRACT

In Italy, it is estimated there are about 25,000 children and adolescents with type 1 diabetes between 0 and 18 years, most of whom using electronic devices for blood glucose control. Among these many have chosen a sensor for measuring blood glucose, often integrated, or combined with an insulin pump, preferably included in (advanced) hybrid closed-loop systems, that increasingly resemble artificial pancreases. This technology has seen an enormous progress in the last two decades, making these tools fundamental for improving glycemic control and the quality of life of patients with diabetes and their families. However, major challenges remain, including cybersecurity vulnerability, cost, and accessibility, with a substantial geographical variation in access to diabetes technologies. The hope is that the very recent guidelines of SID, AMD and SIEDP will help to rationalize and improve access to available technologies.

This brief review aims to trace the path of integrated systems produced in recent years, paving the way for the most advanced tools that are changing the concept of care for people who live with diabetes every day, focusing on the pediatric age.

KEYWORDS

Advanced hybrid closed loop, continuous glucose monitoring, children, type 1 diabetes, insulin therapy, time in range.

INTRODUZIONE

In Italia si stima vi siano circa 25.000 bambini e adolescenti affetti da diabete di tipo 1 fra 0 e 18 anni, la maggior parte dei quali utilizza dispositivi elettronici per il controllo della glicemia, e fra questi sono in molti ad aver scelto un sensore per la misurazione della glicemia, spesso integrato o abbinato ad un microinfusore per l'erogazione di insulina, meglio se inseriti in sistemi ibridi avanzati che assomigliano sempre di più a dei pancreas artificiali. La tecnologia a supporto della gestione del diabete di tipo 1 ha visto, infatti, enormi progressi proprio negli ultimi due decenni, rendendo questi strumenti fondamentali per migliorare il compenso glicemico e la qualità di vita dei pazienti affetti da diabete e delle loro famiglie.

Altri importanti sviluppi recenti comprendono l'approvazione di penne intelligenti per insulina (stiloiniettori che registrano quantità e tempistica delle dosi di insulina), con la possibilità di condividere i dati con apposite APP per il cellulare), progressi nelle tecnologie CGM e dei microinfusori, fino all'integrazione in sistemi ibridi a circuito chiuso in grado di regolare la somministrazione di insulina sulla base delle misurazioni del glucosio in tempo reale.

Tuttavia, restano importanti sfide da affrontare. Alcuni anni fa la Food and Drug Administration statunitense aveva emesso un avviso di vulnerabilità della sicurezza informatica relativamente ad alcuni modelli di microinfusore, per la possibilità, sia pure considerata dalla stessa agenzia piuttosto remota, che qualcuno diverso dall'utilizzatore del dispositivo, si connetta in modalità wireless, inviando al sistema comandi non appropriati, se non del tutto pericolosi.

Al di là delle questioni tecniche e normative in tema di sicurezza informatica, un altro problema importante è il costo e l'accessibilità delle nuove tecnologie per il diabete, con dispositivi e forniture costosi che limitano l'accessibilità, se basato su una copertura assicurativa sanitaria privata o fornitura in sistemi sanitari finanziati con fondi pubblici. In Italia, lo sappiamo bene, esiste una sostanziale variazione geografica nell'accesso alle tecnologie per il diabete. L'augurio è che le recentissime linee guida di SID, AMD e SIEDP appena pubblicate (1) con l'approvazione dell'Istituto Superiore di Sanità aiutino a razionalizzare e migliorare l'accesso alle tecnologie disponibili. Le linee guida forniscono le indicazioni per l'adozione graduale della tecnologia per tutti i pazienti, in particolare iniziando da quelli in età pediatrica. L'auspicio è che queste linee guida aiutino l'Italia ad allinearsi a Paesi a maggior reddito quali la Germania e gli Stati Uniti, dove l'adozione della tecnologia è maggiore.

Questa breve rassegna si propone di tracciare il percorso dei sistemi integrati prodotti negli ultimi anni, aprendo la strada agli strumenti più avanzati che stanno cambiando la concezione di cura per le persone che ogni giorno convivono con il diabete, focalizzandoci sull'età pediatrica.

MONITORAGGIO IN CONTINUO DELLA GLICEMIA

Si può dire che i sensori della glicemia abbiano cambiato radicalmente la gestione del diabete di tipo 1 in età pediatrica. Ne esistono di due tipi, quelli più tradizionali per i quali la misurazione avviene in continuo per la durata di vita del sensore, con misurazioni ogni minuto, ogni 3 o ogni 5 minuti, e che vengono identificati come monitoraggio in continuo della glicemia, Continuous Glucose Monitoring (CGM), e quelli la cui lettura prevede l'utilizzo di un apposito strumento o di uno smartphone, con una scansione del sensore per il rilevamento del valore

del glucosio, monitoraggio intermittente del glucosio, o Flash Glucose Monitoring (FGM).

Per ottenere una fotografia della realtà italiana nei vari Centri di Diabetologia Pediatrica, il Gruppo di Studio sul diabete della SIEDP appena prima dello scoppio della pandemia di COVID-19 organizzò una survey online, che fu effettuata tra giugno e settembre 2018, visitata da 162 persone e completata da 44 Centri (oltre il 65% dei centri diabetologici pediatrici), in particolare da tutti quelli più grandi, e presentata al congresso nazionale della SIEDP del 2019.

Dall'analisi dei dati della survey è emerso che:

- L'utilizzo del monitoraggio in continuo (CGM) è maggiore nei pazienti con microinfusore (CSII) rispetto al monitoraggio flash (FGM) più frequente nei soggetti in terapia multiiniezione (MDI).
- Il CGM risulta essere prevalente nei bambini piccoli (<6 anni), mentre FGM in quelli più grandi (7-10 anni) e negli adolescenti (10-18 anni).
- In pochi casi si è osservato un drop out dalla tecnologia (4-6%), per lo più nelle prime settimane di utilizzo, in misura simile sia negli utilizzatori di CGM che FGM.

Le maggiori criticità emerse dalla survey riguardavano l'allergia al cerotto (10% sia nei CGM che FGM), l'assenza di allarmi (in parte superata con l'avvento della seconda generazione di FGM) e la mancata integrazione con CSII per gli utilizzatori di FGM, la visibilità e la durata dei sensori per gli utilizzatori di CGM.

La necessità di monitorare la glicemia in continuo è stata sottolineata da tutti i compilatori, che nel 79% dei casi ha sostenuto come questa necessità vada incoraggiata fin dall'esordio della malattia. Molti ritengono che resti comunque indispensabile anche la misurazione capillare per confermare i valori rilevati dal monitoraggio: il 57% richiede 0-2 glicemie capillari per FGM e 2-4 per CGM. Il 61% è d'accordo di utilizzare CGM se ci si trova di fronte a pazienti con ipoglicemie inavvertite.

Entrambi i sistemi hanno peculiarità che la fanno preferire al momento della scelta. Per gli utilizzatori di CGM prevalgono la possibilità di un miglior controllo e, appunto, una migliore gestione delle ipoglicemie, soprattutto se severe, mentre per chi usa FGM sono prevalenti la facilità d'uso e le ridotte dimensioni del sensore. Il 77% dei pazienti, infine, aumenta il numero di iniezioni giornaliere usando il sensore e ritiene che la possibilità

di titolare al meglio la dose di insulina aiuti a prevenire le ipoglicemie.

Recentemente sono stati presentati i risultati di uno studio condotto da Garg e coll. (2) in cui sono state valutate l'accuratezza e la sicurezza dell'ultima generazione dei sensori Dexcom (G7) in uno studio multicentrico condotto negli Stati Uniti in 316 partecipanti (619 sensori, 77.774 misurazioni). Il sensore è stato indossato sia sul braccio che sull'addome, presentando una MARD di 8.2% e 9.1%, rispettivamente, senza presentare eventi avversi gravi. Questo sensore è stato recentemente approvato dall'agenzia regolatoria europea e se ne attende l'arrivo sul mercato nei prossimi mesi. G7 è del 60% più piccolo rispetto ai sensori della generazione precedente, ha una durata di 10 giorni e non richiede calibrations.

Anche l'ultima generazione dei sensori Medtronic (Guardian Connect 4) non richiede calibrazione, ed è stato considerato sufficientemente accurato per prendere decisioni terapeutiche senza il supporto della glicemia capillare (3).

SISTEMI INTEGRATI

I sistemi integrati sono costituiti da un microinfusore sottocutaneo di insulina e dal CGM che invia i dati glicemici direttamente al microinfusore. Il paziente, quindi integra le informazioni del CGM nella gestione del microinfusore in modo tale da ridurre ulteriormente le escursioni glicemiche. Abbinare il sensore al microinfusore permette di interagire non solo con la gestione dei boli, come nella terapia MDI, ma anche con le velocità basali. Ciò risulta molto utile, ad esempio, in caso di attività fisica o di malattie intercorrenti: in relazione al trend glicemico sarà possibile impostare una basale temporanea ridotta o aumentata, da calibrare in base ai dati del profilo glicemico identificato dal sensore. Utilizzando appositi software, inoltre, i dati del CGM possono essere scaricati contestualmente a quelli del microinfusore, permettendo una valutazione più completa e precisa della situazione glicemica del paziente da parte del team diabetologico.

I primi dispositivi creati integrando le due componenti principali (microinfusore e sensore per la glicemia) e definiti Sensor-Augmented Pump, o SAP, proprio a voler sottolineare il ruolo aggiuntivo dell'utilizzo di un sensore per il monitoraggio continuo in tempo reale nelle scelte terapeutiche, sembrano ormai preistoria (4). Il primo dispositivo introdotto sul mercato fu nel lontano 2006 il Mi-

niMed Paradigm REAL-Time, era in grado di visualizzare i dati del CGM direttamente sullo schermo del microinfusore, facilitando le azioni terapeutiche da parte dell'utente. Negli anni successivi si aggiunse Anima Vibe (nel mercato europeo), o Animas Ping in Nord America, molto in voga soprattutto fra i pazienti più piccoli per l'estrema precisione anche di dosi minime (0.025 U/h) di insulina. Nel 2008 compare il primo sistema dotato di un'automazione, la sospensione dell'infusione di insulina, in caso di raggiungimento di una soglia ipoglicemica preimpostata dall'utilizzatore, i cosiddetti sistemi a sospensione in caso di ipoglicemia, Low Glucose Suspend (LGS) in lingua inglese, che per diversi anni rimasero punto di riferimento, soprattutto in quei casi in cui fosse importante prevenire le ipoglicemie (bambini piccoli o pazienti con ipoglicemie inavvertite) (5), fino all'avvento nel 2015 di MiniMed 640G, che oltre a sospendere l'infusione in caso di ipoglicemia, permetteva una sospensione più precoce, quando ancora l'ipoglicemia non si fosse verificata ma fosse anche solo prevista accadere nei 20-30 minuti successivi. Questi strumenti presero il nome di sistemi con sospensione in previsione di ipoglicemia, Predictive Low Glucose Suspend (PLGS), in lingua inglese, rivelandosi ancora più efficaci nella prevenzione dell'ipoglicemia (6-8).

SISTEMI INTEGRATI AD ANSA SEMICHIUSA, SEMPLICI O AVANZATI

È invece storia più recente quella dei cosiddetti sistemi integrati ad ansa semichiusa, hybrid closed-loop (HCL) in lingua inglese. Nel 2018 viene lanciato MiniMed 670G, che oltre alla funzione PLGS associa per la prima volta la possibilità di impostare l'infusione basale di insulina in tempo reale, basandosi sulla rilevazione estemporanea della glicemia e sull'andamento glicemico delle 24-48 ore precedenti, imparate dall' algoritmo di controllo.

Nel frattempo, un dispositivo già presente sul mercato americano marchiato Tandem è arrivato in Italia nella seconda parte del 2018, Tandem t:slim X2, anch'esso dotato di integrazione con il sensore Dexcom G5, sostituendo di fatto i modelli Animas che nel frattempo sono stati dismessi per l'uscita dell'azienda americana dal mercato. La peculiarità di questo dispositivo è la possibilità di aggiornare il firmware, aggiungendo compatibilità con altri strumenti o nuove funzioni, come algoritmi più avanzati di gestione dell'insulina. A questo proposito, i primi

modelli furono aggiornati con l'algoritmo Basal-IQ, le cui funzionalità sono molto simili a quelle di MiniMed 640G, anche se è bene tenere presente che i due algoritmi che "governano" i due sistemi sono del tutto diversi nel loro funzionamento.

Ben presto Basal-IQ fu sostituito da Control-IQ, dotando, per la prima volta, il sistema della possibilità di effettuare un bolo di correzione ogni 60 minuti, in caso di iperglicemia (sistema ibrido avanzato, Advanced Hybrid Closed-Loop, AHCL). In Italia è stato introdotto alla fine del 2020, anche se 43 bambini e adolescenti hanno avuto la possibilità di effettuare l'upgrade alcuni mesi prima per poter partecipare ad uno studio multicentrico di cui vi daremo conto fra breve.

Sempre alla fine del 2020, è arrivato nel mercato italiano MiniMed 780G, sistema AHCL, che oltre ad utilizzare una basale automatica, sospendere l'infusione in caso di ipoglicemia prevista, è in grado di correggere l'iperglicemia somministrando boli automatici di correzione (9-10). È notizia di qualche settimana fa che anche il microinfusore patch Omnipod è stato inserito in un sistema AHCL insieme a Dexcom G6 (Omnipod 5), con tutte le funzionalità dei sistemi ibridi, ricevendo finalmente l'approvazione dell'agenzia americana di regolamentazione.

RUOLO DELL'EDUCAZIONE

Ciò che caratterizza i sistemi integrati è una continua innovazione in termini di sicurezza, affidabilità, ed efficacia delle diverse componenti. L'aspetto cruciale rimane tuttavia l'educazione del paziente e degli operatori sanitari affinché utilizzino al meglio tali sistemi, operando un aggiornamento continuo delle conoscenze nel settore. L'educazione all'utilizzo di tali sistemi è talmente importante da richiedere una educazione specifica per ogni sistema, legata alle peculiarità del sistema stesso. In occasione dell'uscita di MiniMed 640G, un gruppo di pediatri italiani ha proposto un percorso di selezione e educazione continua del paziente all'utilizzo di un sistema di PLGS, articolato in più fasi, coinvolgendo le diverse figure del team diabetologico al fine di massimizzare l'efficacia e la soddisfazione del paziente nei confronti della tecnologia (11).

Anche in occasione dell'uscita di Tandem t:slm X2 con Control-IQ, è stato organizzato uno studio multicentrico che ha coinvolto 43 bambini e adolescenti, provenienti

da 19 centri diabetologici pediatrici italiani. Nel mese di novembre 2020, in piena pandemia COVID-19, è stato organizzato un camp virtuale, al quale hanno preso parte i ragazzi, le loro famiglie e i team diabetologici, con lo scopo di condividere una struttura educativa comune che aiutasse a massimizzare gli outcomes clinici. Durante tre giorni, collegandosi tramite Zoom, sono stati condivisi momenti di formazione, dedicati specificamente ai medici o ai pazienti e alle loro famiglie, ma anche momenti di attività fisica durante i quali i partecipanti, suddivisi in base all'età, sono stati seguiti da preparatori atletici professionisti che hanno fatto svolgere loro un'attività controllata, oppure momenti di educazione alimentare guidati dalle dietiste e durante i quali sono stati confezionati degli snack fatti in casa. Dopo il camp virtuale i ragazzi sono stati seguiti per 12 mesi, dimostrando un'efficacia costante sia in termini di tempo in range, che di emoglobina glicosilata. I risultati relativi ai primi tre mesi sono stati pubblicati recentemente sulla rivista *Diabetes, Obesity and Metabolism* (12), mentre i dati relativi ai sei mesi post camp virtuale sono stati appena pubblicati su *Acta Diabetologica* (13). Sia dopo 3, che dopo 6 mesi i partecipanti hanno evidenziato un controllo glicemico soddisfacente con tempo in range del 76% in entrambe le occasioni (+11% rispetto al periodo in cui era utilizzato Basal-IQ). Anche l'emoglobina glicata ha fatto osservare un miglioramento significativo (12-13). Inoltre, a 6 mesi sono stati pubblicati, fra i primi ad effettuare questo tipo di valutazione, i dati relativi al peso delle emozioni sui partecipanti, dopo aver implementato la tecnologia AHCL. La valutazione è stata fatta durante il camp, guidati da uno psicologo, appena dopo il camp, e appunto a distanza di 6 mesi. I risultati hanno mostrato un aumento significativo delle emozioni positive e una riduzione delle emozioni "miste", cioè un misto di emozioni positive e negative. Nessun paziente ha riportato in alcuno dei tre momenti di valutazione, emozioni del tutto negative (13).

IL PROSSIMO PASSO

Il prossimo passo rispetto ai dispositivi integrati AHCL è di passare direttamente all'automatismo nell'erogazione dell'insulina con boli prandiali manuali assistiti (quarta generazione), il cosiddetto sistema ad ansa chiusa (closed-loop), in grado in maniera continuativa di aggiustare

le dosi di insulina sulla base della glicemia del sensore, e di assistere l'utente aumentando o riducendo il bolo sulla base dei calcoli dell'algoritmo (dispositivi di quarta generazione).

Rispetto a questa categoria, esiste un sistema già disponibile in commercio in Inghilterra, sviluppato dal consorzio di Cambridge con a capo l'ingegner Roman Hovorka, che ha messo a punto un algoritmo che si appoggia ad un telefono cellulare e che interagisce con componenti esterne (microinfusore e sensore) potenzialmente intercambiabili.

È molto recente la pubblicazione di uno studio che ha valutato questo sistema in bambini molto piccoli, con età inferiore ad 8 anni, ed ottenendo risultati del tutto lusinghieri. Lo studio randomizzato, con design crossover, è stato pubblicato sulla prestigiosa rivista *New England Journal of Medicine* (14), e ha arruolato 74 bambini che hanno ricevuto il trattamento in due periodi di 16 settimane in cui sono state confrontate la modalità ad ansa chiusa e quella aperta. L'obiettivo primario dello studio era la differenza nel tempo in cui la glicemia era nel range target (70-180 mg/dL). Nelle settimane in cui si usava la modalità ad ansa chiusa, la percentuale del tempo in cui la concentrazione di glucosio era in range ha fatto osservare un incremento di +8,7% (pari a 125 minuti in più al giorno), rispetto alle settimane "ad ansa aperta". Col sistema ad ansa chiusa, il tempo trascorso in iperglicemia era più basso, mentre quello in ipoglicemia era simile. La mediana del tempo in cui è stata usata la modalità ad ansa chiusa nelle 16 settimane assegnate a questa modalità è stata del 95%, a dimostrazione dell'usabilità anche in questa fascia di età.

BIBLIOGRAFIA

1. AMD, SID, SIEDP. Linea Guida della Associazione dei Medici Diabetologi (AMD), della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP): La terapia del diabete mellito di tipo 1. Sistema Nazionale delle Linee Guida 2022.
2. Garg SK, Kipnes M, Castorino K, Bailey TS, Akturk HK, Welsh JB, Christiansen MP, Balo AK, Brown SA, Reid JL, Beck SE. Accuracy and safety of Dexcom G7 continuous glucose monitoring in adults with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2022 Feb 21. doi: 10.1089/dia.2022.0011. (Online ahead of print).
3. Slover RH, Tryggestad JB, DiMeglio LA, Fox LA, Bode BW, Bailey TS, Brazg R, Christiansen MP, Sherr JL, Tsalikian E, Kaiserman KB, Sullivan A, Huang S, Shin J, Lee SW, Kaufman FR. Accuracy of a fourth-generation continuous glucose monitoring system in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 20(9): 576-84, 2018. doi: 10.1089/dia.2018.0109.
4. Halvorson M, Carpenter S, Kaiserman K, Kaufman FR. A pilot trial in pediatrics with the sensor-augmented pump: combining real-time continuous glucose monitoring with the insulin pump. *J Pediatr* 150: 103-105.e1., 2007. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.08.069.
5. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Davis EA, Jones TW. Analysis of glucose responses to automated insulin suspension with sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Care* 35: 1462-65, 2012. doi: 10.2337/dc12-0052.
6. Battelino T, Nimri R, Dovc K, Phillip M, Bratina N. Prevention of hypoglycemia with predictive low glucose insulin suspension in children with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 40: 764-70, 2017. doi: 10.2337/dc16-2584.
7. Abraham MA, Nicholas JA, Smith GJ, Fairchild JM, King BR, Ambler GR, Cameron FJ, Davis EA, Jones TW, PLGM Study Group. Reduction in hypoglycemia with the predictive low-glucose management system: a long-term randomized controlled trial in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 41: 303-10, 2018. doi: 10.2337/dc17-1604.
8. Scaramuzza AE, Arnaldi C, Cherubini V, Piccinno E, Rabbone I, Toni S, Tumini S, Candela G, Cipriano P, Ferrito L, Lenzi L, Tinti D, Cohen O, Lombardo F. Use of the predictive low glucose management (PLGM) algorithm in Italian adolescents with type 1 diabetes: CareLink™ data download in a real-world setting. *Acta Diabetol* 54: 317-19, 2017. doi: 10.1007/s00592-016-0927-0.
9. Silva JD, Lepore G, Battelino T, Arrieta A, Castañeda J, Grossman B, Shin J, Cohen O. Real-world performance of the MiniMed 780G system: first report of outcomes from 4120 users. *Diabetes Technol Ther* 24: 113-19, 2022. doi: 10.1089/dia.2021.0203.
10. Tornese G, Buzzurro F, Carletti C, Faleschini E, Barbi E. Six-month effectiveness of advanced vs. standard hybrid closed-loop system in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12: 766314, 2021. doi: 10.3389/fendo.2021.766314.

11. Scaramuzza AE, Arnaldi C, Cherubini V, Piccinno E, Rabbone I, Toni S, Tumini S, Candela G, Cipriano P, Ferrito L, Lenzi L, Tinti D, Cohen O, Lombardo F. Recommendations for the use of sensor-augmented pumps with predictive low-glucose suspend features in children: The importance of education. *Pediatr Diabetes* 18 (8): 883-89, 2017. doi: 10.1111/pedi.12503.
12. Cherubini V, Rabbone I, Berioli MG, Giorda S, Lo Presti D, Maltoni G, Mameli C, Marigliano M, Marino M, Minuto N, Mozzillo E, Piccinno E, Predieri B, Ripoli C, Schiaffini R, Rigamonti A, Salzano G, Tinti D, Toni S, Zanfardino A, Scaramuzza AE, Gesuita R, Tiberi V, Savastio S, Pigniatello C, Trada M, Zucchini S, Redaelli FC, Maffei C, Bassi M, Rosanio FM, Delvecchio M, Buzzi P, Ricciardi MR, Carducci C, Bonfanti R, Lombardo F, Piccini B, Iafusco D, Calandretti M, Daga FA. Effectiveness of a closed-loop control system and a virtual educational camp for children and adolescents with type 1 diabetes: A prospective, multicentre, real-life study. *Diabetes Obes Metab* 23 (11): 2484-91, 2021. doi: 10.1111/dom.14491.
13. Rabbone I, Savastio S, Pigniatello C, Carducci C, Berioli MG, Cherubini V, Lo Presti D, Maltoni G, Mameli C, Marigliano M, Minuto N, Mozzillo E, Piccinno E, Predieri B, Rigamonti A, Ripoli C, Schiaffini R, Lombardo F, Tinti D, Toni S, Zanfardino A, Scaramuzza AE; vEC Study Group. Significant and persistent improvements in time in range and positive emotions in children and adolescents with type 1 diabetes using a closed-loop control system after attending a virtual educational camp. *Acta Diabetol* 2022 Mar 21:1-6. doi: 10.1007/s00592-022-01878-z. (Online ahead of print).
14. Ware J, Allen JM, Boughton CK, Wilinska ME, Hartnell S, Thankamony A, de Beaufort C, Schierloh U, Fröhlich-Reiterer E, Mader JK, Kapellen TM, Rami-Merhar B, Tauschmann M, Nagl K, Hofer SE, Campbell FM, Yong J, Hood KK, Lawton J, Roze S, Sibayan J, Bocchino LE, Kollman C, Hovorka R; KidsAP Consortium. Randomized trial of closed-loop control in very young children with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 386(3): 209-219, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2111673.
15. Ware J, Boughton CK, Allen JM, Wilinska ME, Tauschmann M, Denvir L, Thankamony A, Campbell FM, Wadwa RP, Buckingham BA, Davis N, DiMeglio LA, Mauras N, Besser REJ, Chatak A, Weinzimer SA, Hood KK, Fox DS, Kanapka L, Kollman C, Sibayan J, Beck RW, Hovorka R; DAN05 Consortium. Cambridge hybrid closed-loop algorithm in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicentre 6-month randomised controlled trial. *Lancet Digit Health* 4(4): e245-e255, 2022. doi: 10.1016/S2589-7500(22)00020-6.