

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 gluco-regolatoria 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 DMT2, 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 un "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-aggi 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.cjcd.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.