

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 coloretale 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

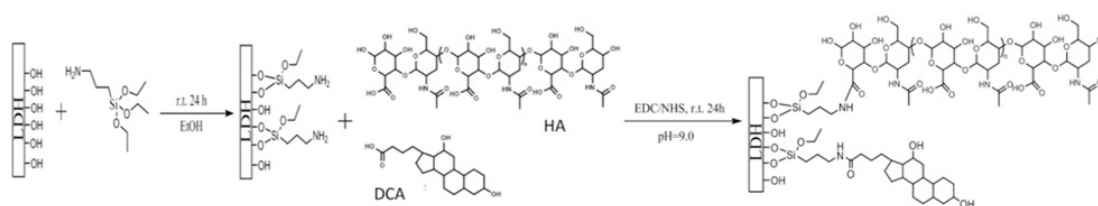
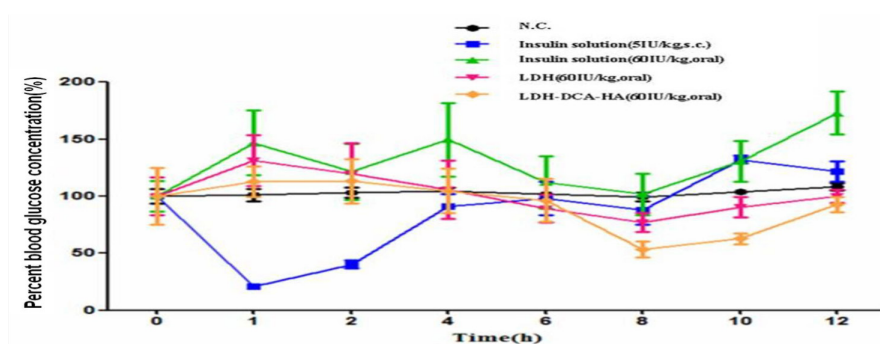


Figura 2 ◆ Effetto ipoglicemizzante delle nanoparticelle INS@LDH-DCA-HA in topi diabetici



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.