



Rivista trimestrale

Proprietà della testata

AMD - Associazione Medici Diabetologi

Proprietà letteraria riservata

© AMD - Associazione Medici Diabetologi

Direzione

J AMD - The Journal of AMD
Viale delle Milizie, 96 - 00192 Roma

Editor in Chief

Luca Monge
amd-to.monge@alma.it

Direttore Responsabile

Enrico Sbandi

Editors

Fabio Baccetti
Andrea Da Porto
Paolo Di Bartolo
Maurizio Di Mauro
Marco Gallo
Basilio Pintaudi
Giuseppina Russo

Coordinamento editoriale

Cristina Ferrero
c.ferrero@aemmedi.it
segreteria@aemmedi.it
Antonio Esposito
journal@jamd.it

Editore

Edizioni Idelson Gnocchi 1908 s.r.l.
Via M. Pietravalle, 85
80131 Napoli
info@idelsongnocchi.it
www.idelsongnocchi.it

Fondatore

Sandro Gentile

Art direction e progetto grafico

Marta Monge

Copyright

Le immagini pubblicate sulla copertina di J AMD sono di proprietà di Marta Monge. Tutti i font utilizzati sono disponibili gratuitamente per l'uso commerciale (credit Jean M. Wojciechowski, Ian Barnard, Eben Sorkin).

Consiglio direttivo AMD

Presidente

Graziano Di Cianni

Vice-Presidente

Riccardo Candido

Consiglieri

Stefano De Riu
Maurizio Di Mauro
Marco Gallo
Annalisa Giancaterini
Giacomo Guaita
Elisa Manicardi
Lelio Morviducci
Paola Ponzani
Elisabetta Torlone

Segretario

Maria Calabrese

Tesoriere

Fabio Baccetti

Presidenti regionali

Abruzzo D. Antenucci

Calabria E.F. Alessi

Campania S. Masi

Emilia Romagna M. Monesi

Friuli-Venezia Giulia B. Brunato

Lazio E. Forte

Liguria M.R. Falivene

Lombardia I. Mangone

Marche N. Busciantella Ricci

Molise A. Aiello

Piemonte-Valle d'Aosta A. Clerico

Puglia-Basilicata R. Serra

Delegato Basilicata P.S. Bellitti

Sardegna A. Lai

Sicilia D. Greco

Toscana G. Gregori

Umbria C. Di Loreto

Veneto-Trentino Alto Adige V. Frison

Registrazione del Tribunale di Napoli

n. 4982 del 17.07.1998

**Finito di stampare
nel mese di settembre 2022**

Indice

- 84** **EDITORIALE**
Presto sarà domani - Soon it will be tomorrow
 L. Monge
- 86** **Il diabete nello scenario post-Covid: la visione dell'Associazione Medici Diabetologi - Diabetes in the postCovid scenario: the AMD vision**
 G. Di Cianni
- 88** **ARTICOLI ORIGINALI**
La scoperta dell'ormone antidiabetico e il mito di Banting e Best - The discovery of the antidiabetic hormone and the myth of Banting and Best
 A. de Leiva-Pérez, A. de Leiva-Hidalgo
- 97** **Insulina: 100 anni e non sentirla! Una terapia capace di rinnovarsi - Insulin: 100 years but not over the hill! A treatment with potential for renewal**
 M. Valenzano
- 105** **Semaglutide e dulaglutide: comparative effectiveness analysis e disparità nel Piano Terapeutico Regionale - Semaglutide and dulaglutide: comparative effectiveness analysis and disparity in the Regional Therapeutic Plan**
 G. Basile, L. Mirarchi, S. Amodeo, C. Galletta, R. Chianetta, D. Nikolic, N. Veronese, L. Giannitrapani, M. Soresi, A. Licata, R. Citarrella
- 112** **Relationship between Time in target and Glycosilated Haemoglobin in a cohort of Type 1 Diabetes paediatric patients with Continuous Glucose Monitoring vs Self-Monitoring Blood Glucose - Relazione tra Time in Target ed Emoglobina Glicosilata in una coorte di pazienti pediatrici affetti da Diabete di Tipo 1 con monitoraggio glicemico in continuo vs automonitoraggio glicemico**
 F. Silvestri, F. Costantino, V. Tromba
- 120** **REVIEW**
Pancreas artificiale: rassegna dei sistemi attualmente disponibili in Italia per la cura del diabete mellito di tipo 1 - Advanced hybrid closed-loop: review of the current systems available in Italy for the treatment of type 1 diabetes mellitus
 M. De Luca, M. Modestino, O. Iacono, A. De Simone, V. Guardasole, A. Foglia
- 130** **SURVEY**
Questionario conoscitivo sull'Educazione Terapeutica in Diabetologia. Interesse e attitudini nella comunità diabetologica italiana - Questionnaire on Therapeutic Education in Diabetology. Interest and attitudes in the Italian diabetes community
 E. Fraticelli, E. Gamarra, G. Magro, N. Piana, F. Porcellati, M. Ravera, M. Trada, B. Travasso, C. Arnaldi, A.M. Scarpitta, D. Bloise

- 139** **ATTIVITÀ DEI GRUPPI**
Gruppo Medicina di Genere – Gender Medicine workgroup
Infarto del miocardio nei giovani adulti: fattori di rischio legati al sesso e al genere

Temi

Farmaci e diabete - Cibo e diabete - Esercizio fisico - Educazione terapeutica - Complicanze microangiopatiche - Complicanze cardiovascolari - Complicanze emergenti (odontostomatologiche, epatiche, cerebrali) - Gravidanza e diabete - Tumori e diabete - Piede diabetico - Anziani e diabete - Tecnologie - Diabete in ospedale - Epidemiologia clinica - Ambiente e diabete - Formazione - Clinical Competence - Modelli assistenziali e organizzazione - Qualità della cura - Economia e politiche sanitarie - Ricerca psicosociale - Intelligenza artificiale e diabete - Real World Evidence

EDITORIAL/EDITORIALE

Presto sarà domani

Soon it will be tomorrow

Luca Monge¹

¹Editor in chief JAMD – The journal of AMD.

Corresponding author: amd-to.monge@alma.it

Ho rubato questo titolo al cortometraggio realizzato dalla compagnia Deloitte Italia per spiegare gli obiettivi di trasformazione del Paese di fronte alle prospettive del PNRR. Il breve film¹ (diretto da Michele Placido, protagonisti Carolina Crescentini e Riccardo Scamarcio, con le musiche di Nicola Piovani) descrive – in un futuro prossimo possibile di un piccolo borgo italiano – una realtà che accoglie i piccoli e grandi cambiamenti avvenuti grazie al PNRR. Un mondo ideale fatto di attenzione all'ambiente e alle persone, integrazione, digitalizzazione, mobilità sostenibile, immersi nella “grande bellezza”. Potrà davvero essere così il nostro Paese nel 2026 quando il PNRR sarà realizzato?

E rientrando nella realtà, perché presto sarà domani... in ambito di salute pubblica? La Missione 6 Salute del PNRR, dal titolo particolarmente impegnativo “Più Salute: Prossimità, Innovazione, Uguaglianza”, dedica ampio spazio alla riorganizzazione della medicina ospedaliera e territoriale e l'intervento del Presidente che accompagna questo mio editoriale presenta il *Position Paper* di AMD e SID sulle opportunità per l'assistenza diabetologica alla luce di questi sviluppi. Se non lo avete letto potrete trovarlo sul sito dell'Associazione².

Secondo i dati ISTAT 2020, la prevalenza del diabete diagnosticato in Italia (circa il 5,9%) presenta una tendenza in lento aumento, che è più manifesta coll'invecchiamento fino a un valore del 21% nelle persone con età ≥ 75 anni. Nel nostro sistema attuale sono evidenti gravi problemi come la disuguaglianza e l'eterogeneità nell'assistenza specialistica, la carenza di risorse umane e la loro scarsa integrazione.

Nella Relazione al Parlamento 2021 sul diabete mellito³, elaborata dal Ministero della Salute e trasmessa al Parlamento il 21 aprile 2022, si osserva non solo una rinnovata attenzione al problema diabete e al suo trattamento, ma anche un ampio spazio alle azioni di prevenzione delle malattie croniche. Sono particolarmente rilevanti quelle su *urban health* (un argomento caro a noi di JAMD) e *health literacy*, ovvero all'alfabetizzazione alla salute, che sappiamo entrambi condizionare l'insorgenza e l'evoluzione della patologia diabetica così come delle principali patologie croniche. Una serie di consapevolezze e di riflessioni congiunte, come mai



Citation Monge L. Presto sarà domani. JAMD 25:84–85, 2022.

DOI 10.36171/jamd22.25.2.9

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Published July, 2022

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

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

Funding The Author received no specific funding for this work.

¹ <https://www2.deloitte.com/it/it/Stories/presto-sara-domani---deloitte-italy---about.html>.

² <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2022/05/Position-Paper-pnrr-diabetologia.pdf>.

³ https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3229_allegato.pdf.

coerenti, nei confronti dell'obiettivo di una gestione potenziata e rafforzata nei confronti della cronicità.

Per tornare al PNRR non possiamo lasciarci sfuggire l'opportunità di governare o, forse più realisticamente, di dare un indirizzo a questo epocale cambiamento.

Ma avrete notato che JAMD non si è dimenticato dell'insulina, dei 100 anni dalla sua scoperta e la copertina ci accompagna nei laboratori del primo novecento. L'insulina è un "totem" al quale qualsiasi diabetologo si sente legato, abbiamo voluto celebrarla ripercorrendo la vera storia della sua scoperta in un prestigioso articolo degli storici della medicina Alejandra e Alberto de Leiva. Un intrigante racconto che smonta alcuni luoghi comuni e valorizza la ricerca europea sull'ormone antidiabetico dimenticata nella retorica delle manifestazioni ufficiali.

Ma l'opzione insulina, alla quale in questo momento di rivoluzione terapeutica nel diabete tipo 2 sicuramente abbiamo dato una minore attenzione, è in continua evoluzione, e l'articolo di Marina Valenzano è l'occasione per una preziosa puntualizzazione sulla ricerca clinica: insulina settimanale, nuovi analoghi ultra-rapidi, iniettori a penna e IOT. Un futuro ricco di novità!

In linea con l'utilizzo più tecnologicamente avanzato dell'insulina è la rassegna a primo nome Mariarosaria De Luca che presenta «in modo pragmatico le principali caratteristiche dei sistemi Hybrid Closed-loop e si pone come strumento di consultazione per un utilizzo più appropriato di questa tecnologia».

Un altro aspetto di tecnologia applicata al diabete è affrontato dallo studio osservazionale retrospet-

tivo a primo nome Francesca Sivestri il cui principale outcome è valutare se la nota correlazione tra HbA1c e Time In Range sussista anche in una popolazione pediatrica che utilizza modalità differenti di monitoraggio glicemico: il Real Time CGM e il tradizionale automonitoraggio glicemico. Se l'HbA1c al momento è il gold standard per la misurazione del compenso glicemico è probabile che a breve il TIR, come altre metriche del CGM, si dimostreranno come più complete e utili della stessa emoglobina glicata.

Il lavoro a primo nome Giulia Basile è un report dal mondo reale sulle terapie con AR del GLP-1, sulla loro tangibile efficacia in termini di glicemia e peso, ma anche sulle difformità prescrittive tra le principali molecole evidenziabili nei differenti sistemi sanitari regionali.

Di particolare rilevanza è il risultato della survey promossa dal GISED sull'educazione terapeutica, una competenza che connota la nostra specialità e che ogni diabetologo dovrebbe avere e sapere utilizzare. I risultati, a partire dalla ridotta partecipazione al sondaggio, a mio parere evidenziano purtroppo un declino nell'attenzione a questo aspetto fondamentale della cura del diabete ma sono anche lo stimolo per riproporre approfondimenti sulle «competenze comunicative» e sui «temi di pratica e pianificazione dell'attività educativa» che il gruppo di studio ha colto. Non dimentichiamo che «il tempo dedicato all'informazione, alla comunicazione e alla relazione è tempo di cura».

Buona lettura.

EDITORIAL/EDITORIALE

Il diabete nello scenario post-Covid: la visione dell'Associazione Medici Diabetologi

Diabetes in the post-Covid scenario: the AMD vision

Graziano Di Cianni¹

¹Presidente AMD.

Corresponding author: graziano.dicianni@uslnordovest.toscana.it



Citation Di Cianni G. Il diabete nello scenario post-Covid: la visione dell'Associazione Medici Diabetologi. JAMD 25:86-87, 2022.

DOI 10.36171/jamd22.25.2.2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Published July, 2022

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

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

Funding The Author received no specific funding for this work.

Oggi ci troviamo di fronte a una grande occasione di rinascita per il nostro Servizio Sanitario Nazionale, messo a dura prova dall'emergenza Covid. Il diabete, così come le altre patologie croniche, ha pagato caro il prezzo della pandemia, con numerosi reparti di diabetologia chiusi e adibiti a reparti Covid, e altrettanti professionisti riconvertiti ad altre mansioni per contribuire alla gestione dell'emergenza sanitaria. Inevitabilmente, ciò ha determinato una riduzione significativa del numero di visite in presenza e preoccupanti ripercussioni sulle (mancate) diagnosi e sulla gestione delle complicanze. Ciononostante, la diabetologia ha mostrato grande resilienza: ne è la prova l'ampio ricorso alle soluzioni di e-health, quali la tele visita e il teleconsulto che hanno garantito ai pazienti la necessaria continuità assistenziale, anche durante le prime, più dure fasi della pandemia. Nel tentativo di strutturare e riconoscere le prestazioni erogate in telemedicina, l'Associazione Medici Diabetologi (AMD), insieme alla Società Italiana di Diabetologia (SID) e alla Società Italiana di Endocrinologia (SIE) ha elaborato, durante il primo lockdown del 2020, le Linee Guida per la realizzazione di un PDTA che fungesse da modello per l'adozione della telemedicina in diabetologia.

Nella nuova fase della pandemia che stiamo vivendo oggi, ci troviamo di fronte a una nuova sfida, cruciale per il rafforzamento del tessuto economico, sociale e sanitario del nostro Paese. Le risorse stanziare dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) rappresentano una grandissima opportunità per la riorganizzazione dell'assistenza territoriale, che vede la telemedicina e le cure di prossimità i pilastri fondanti della Missione 6 "Salute" del Piano di rilancio della sanità italiana*.

Telemedicina, quindi digitalizzazione e assistenza di prossimità: due rivoluzioni per il panorama sanitario, alle quali la pandemia ha dato una forte accelerazione. Il Covid-19 infatti ci ha ricordato che l'ospedale è il setting deputato al trattamento delle acuzie e che dovrebbe pertanto occuparsi della cura delle patologie croniche

* <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2022/05/Position-Paper-pnrr-diabetologia.pdf>.

soltanto in fase di recrudescenza. La sfida odierna è insita nel tentativo di riportare sul territorio la presa in carico e l'assistenza delle cronicità – a partire dal diabete – senza però dare l'illusione che queste siano gestibili tramite “semplici” consulti ambulatoriali in capo a un singolo professionista. Di qui l'esigenza di allestire sul territorio presidi integrati di presa in carico e assistenza, come le Case di comunità, che dovranno essere strutturate per essere in grado di assicurare un percorso assistenziale fondato su multiprofessionalità e alleanza terapeutica, elementi imprescindibili per il buon esito della cura della persona con diabete. Un nuovo modello che mantiene quanto di buono già esiste e che vede al centro il diabetologo, in qualità di coordinatore del team di cura, con al suo interno infermieri specializzati, podologi e dietisti, che non potrà prescindere da un rafforzamento degli strumenti digitali, essenziali per essere più vicini al paziente. Un modello quindi in grado di ottimizzare l'utilizzo delle risorse messe a disposizione dal SSN e di garantire migliori outcome di salute.

È proprio a partire dalla consapevolezza della necessità di definire nuovi modelli assistenziali adeguati alla complessità e all'impatto del diabete sul sistema salute che nel maggio scorso, insieme alla SID abbiamo messo a punto un position paper per delineare gli interventi necessari per la definizione di un nuovo modello di gestione del diabete da realizzare con le risorse stanziare dal PNRR, all'interno del quale la medicina del territorio,

e quindi le malattie croniche e non trasmissibili, rappresentano uno dei focus principali. Il position paper è stato presentato in audizione di fronte alla XII Commissione Igiene e Sanità del Senato e oggetto di confronto con il dottor Antonio Gaudioso, Capo della Segreteria Tecnica del Ministro della Salute e con l'Onorevole Rossana Boldi, Vicepresidente della Commissione XII Affari Sociali della Camera dei Deputati. I momenti di confronto che abbiamo portato avanti hanno raccolto la piena condivisione delle Istituzioni circa i punti chiave del position paper AMD-SID: punti sui quali è necessario incardinare una nuova gestione del diabete che tenga conto dell'ottimizzazione della rete diabetologica con un coinvolgimento crescente della Medicina Generale, la valorizzazione di team diabetologici sempre più ampi e multiprofessionali, l'integrazione delle strutture sanitarie e l'implementazione di una compiuta telemedicina, per una vera assistenza di prossimità che avvicini il più possibile la cura alla persona con diabete.

L'implementazione della proposta AMD-SID rappresenta un banco di prova importante: sia per misurarci come professionisti con una nuova sfida, oggi essenziale per il rinnovamento del nostro Servizio Sanitario Nazionale, ma anche per valutare la validità degli indirizzi del PNRR nell'efficiare gli attuali modelli di gestione delle cronicità. Anche da questo punto di vista, il diabete può rappresentare un paradigma fondamentale come “banco di prova” per le strategie future del SSN nell'affrontare tutte le cronicità.

ARTICOLO ORIGINALE

La scoperta dell'ormone antidiabetico e il mito di Banting e Best

The discovery of the antidiabetic hormone and the myth of Banting and Best

Alejandra de Leiva-Pérez¹, Alberto de Leiva-Hidalgo^{1,2}

¹Fundación DIABEM (Diabetes, Endocrinología y Metabolismo), Barcelona. ²Universidad Autónoma de Barcelona.

Corresponding author: aledeleiva@fdiabem.org

Abstract

In 2021, celebrations abounded for the 100th anniversary of the discovery of insulin, underlining in particular the role of Banting and Best. We have conducted a comprehensive review on the organotherapy of experimental and human diabetes mellitus, and we have concluded that research conducted in Europe between 1889 and 1921 was decisive for the discovery of the antidiabetic hormone. In accordance with the premise of the “priority rule”, three European researchers pioneered the discovery: E. Gley (Paris, 1905), G. Zülzer (acomatol, Berlin 1908) and N. Paulescu (pancrein, 1920).

The socio-economic and political circumstances of the First World War and the inter-war period critically influenced the delay in European research into the purification of pancreatic extracts. Researchers at the University of Toronto did not discover the antidiabetic hormone. Their main achievement was the purification of the pancreatic extract, which made possible the clinical introduction of insulin in 1922. Thanks to the research of medical historians (especially M. Bliss), it was possible to dismantle the myth of Banting and Best, which is still accepted by many diabetes institutions and associations.

KEY WORDS antidiabetic hormone; insulin discovery; insulin centennial; acomatol; pancreina.

Riassunto

Nel 2021, le celebrazioni per il 100° anniversario della scoperta dell'insulina sono state numerose, sottolineando, in particolare, il ruolo di Banting e Best. A seguito di una revisione sull'organoterapia del diabete mellito sperimentale ed umano abbiamo concluso che le ricerche effettuate in Europa tra il 1889 e il 1921 sono state decisive per la scoperta dell'ormone antidiabetico. Conformemente alle premesse della “regola di priorità”, tre ricercatori europei furono i pionieri nella scoperta: E. Gley (Parigi, 1905), G. Zülzer (Berlino, acomatol, 1908) e N. Paulescu (Bucarest, pancreina, 1920).



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation de Leiva-Pérez A, de Leiva-Hidalgo A. La scoperta dell'ormone antidiabetico e il mito di Banting e Best. JAMD 25:88-96, 2022.

DOI 10.36171/jamd22.25.2.3

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2022

Accepted July, 2022

Published July, 2022

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

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

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Le circostanze socioeconomiche e politiche della Prima Guerra Mondiale e del periodo interbellico hanno influenzato in modo critico il ritardo della ricerca europea nel processo di purificazione degli estratti pancreatici. I ricercatori dell'Università di Toronto non hanno scoperto l'ormone antidiabetico. Il loro risultato principale è stato la purificazione dell'estratto pancreatico, che ha reso possibile l'introduzione dell'insulina nella pratica clinica nel 1922. Grazie alle ricerche di storici della medicina (soprattutto M. Bliss) è stato possibile smontare il mito di Banting e Best, ancora accettato da molte istituzioni e associazioni di diabete.

PAROLE CHIAVE ormone antidiabetico; scoperta dell'insulina; centenario dell'insulina; acomatol; pancreina.

Introduzione

L'inizio dell'uso dell'insulina a scopo terapeutico nel diabete umano nel 1922 ha determinato un impatto clinico-sociale simile a quello della terapia antibiotica. Ma perché molte associazioni mediche hanno celebrato il centenario dell'inizio del trattamento con insulina nel 2021 anziché nel 2022?

Nell'ottobre del 1923, l'assemblea dell'Istituto Karolinska decise di assegnare il Premio Nobel per la Fisiologia o la Medicina a Frederick Grant Banting e John James Rickard Macleod (Figura 1), ricercatori dell'Università di Toronto, per "la scoperta dell'insulina un anno prima". Ricercatori europei (Georg Ludwig Zülzer e Nicolae Constantin Paulescu) e americani (Ernest Lyman Scott e John Raymond Murlin) hanno protestato contro questa decisione, e la controversia che ne è scaturita continua ancora oggi⁽¹⁾. Nel 1972, la Fondazione Nobel ha modificato l'oggetto del premio del 1923 con una nuova formulazione: "per il merito di aver prodotto l'ormone pancreatico in una forma adatta all'uso pratico"⁽²⁾. L'accento non è posto sulla scoperta delle proprietà antiglicemiche dell'ormone antidiabetico, ma sulla sua introduzione in clinica. Perché allora si continua a dire che l'insulina è stata scoperta a Toronto? E perché la priorità di quella che impropriamente viene chiamata scoperta è associata a Frederick G. Banting e Charles H. Best, se il premio Nobel è stato assegnato a Banting e Macleod?

In questo articolo cerchiamo di rispondere a queste domande, riassumendo i contenuti di diverse nostre pubblicazioni e della tesi di dottorato di Alberto de Leiva, presentata a febbraio 2022 all'Università di Valencia⁽³⁾.

Nella nostra analisi abbiamo considerato i contributi sulla priorità della scoperta scientifica di Robert K. Merton, uno dei padri fondatori della Sociologia delle Scienze, che nel 1957 stabilì la "regola di priorità" come il credito attribuito a un soggetto, o a un gruppo di individui, che possono dimostrare di essere stati i primi a fare una scoperta scientifica, tramite pubblicazione originale di un articolo o di una richiesta di brevetto⁽⁴⁾. Inoltre, fin dal XVIII secolo, l'Accademia delle Scienze di Parigi, la Royal Society di Londra e altre istituzioni accademiche europee accettavano il deposito di una busta sigillata contenente la descrizione di un'invenzione come procedura di certificazione della priorità.

La nostra ricerca si basa sull'analisi delle principali fonti primarie e della letteratura critica disponibile sull'organo-terapia del diabete sperimentale ed umano, dal 1889, quando Oskar Minkowski dimostrò l'induzione del diabete sperimentale mediante pancreatectomia totale nel cane, fino all'aprile del 1923, termine ultimo per la ricezione all'Istituto Karolinska delle candidature al Premio Nobel per la Fisiologia o la Medicina del 1922.

L'isolamento del principio della secrezione interna del pancreas è stato il risultato di un lungo proces-

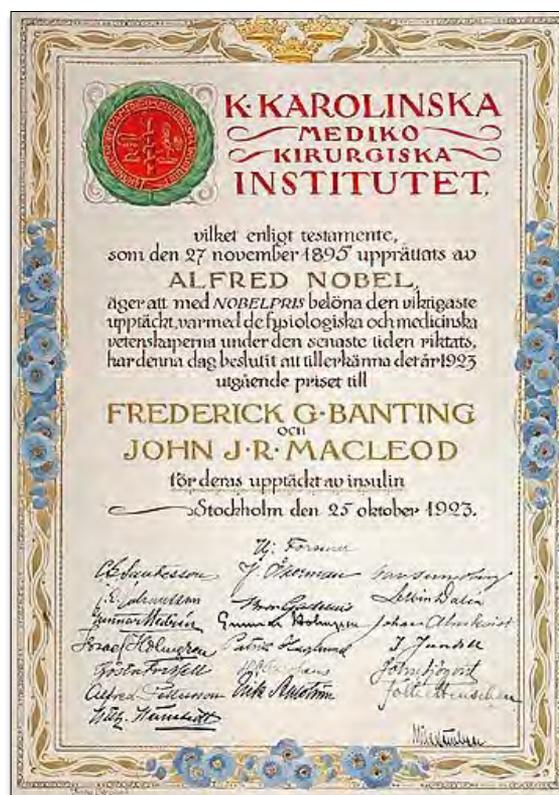


Figura 1 | Premio Nobel per la Fisiologia o la Medicina a F. G. Banting e J.J.R. Macleod, 1923.

so che ha coinvolto diversi ricercatori culminato nell'uso terapeutico dell'insulina a Toronto. Conformemente alle premesse della regola di priorità, tre ricercatori europei hanno dimostrato, prima di Banting e Macleod, l'efficacia di estratti di pancreas che contenevano l'ormone antidiabetico: Marcel Eugène Émile Gley (a Parigi, nel 1905), Georg Ludwig Zülzer (brevetto di *acomatol*, a Berlino, nel 1908) e Nicolae Constantin Paulescu (brevetto di pancreina, a Bucarest, 1920).

Marcel Eugène Émile Gley (1857-1930)

Gley, professore di Fisiologia al Collège de France e all'Università di Parigi (Sorbona), ha condotto esperimenti tra il 1891 e il 1905 in cui ha dimostrato la presenza della sostanza antidiabetica in estratti pancreatici di pancreas degenerato (Figura 2). I principali risultati della sua ricerca furono i seguenti.

- 1) Nel 1891, Gley descrisse la sua procedura di ablazione completa del pancreas, che causava diabete sperimentale⁽⁵⁾.
- 2) Nel 1892, confermò che l'atrofia del pancreas acinare non induceva il diabete sperimentale⁽⁶⁾.
- 3) Il 23 dicembre 1922, Gley chiese di aprire una busta sigillata che aveva depositato nel febbraio 1905 presso la Segreteria della Société de Biologie (Parigi). Nel documento, il professore francese spiegava di aver preparato estratti di pancreas

animale che avevano diminuito il glucosio nelle urine di cani pancreatectomizzati oltre ad aver alleviato i sintomi del diabete⁽⁷⁾. Gley ipotizzò che questa remissione della sintomatologia dimostrava l'esistenza di una secrezione interna o di un ormone antidiabetico di origine pancreatica⁽⁸⁾.

Georg Ludwig Zülzer (1870-1949): *acomatol*

Zülzer (Zuelzer, fuori dell'ambito germanico), dottore in medicina presso l'Università Friedrich Wilhelm di Berlino, in diversi esperimenti condotti tra il 1905 e il 1908, dimostrò che la somministrazione parenterale di estratti pancreatici di cavalli, pecore e maiali riduceva la glicosuria e la chetonuria nei cani pancreatectomizzati come anche in almeno sei pazienti con diabete, anche se successivamente svilupparono febbre, vomito, rigidità muscolare e stomatite⁽⁹⁾. In un bambino con diabete grave riuscì a eliminare la chetonuria e a ridurre la glicosuria grazie alla somministrazione intermittente di un estratto per via endovenosa, ma, non essendo disponibile un estratto più attivo, il paziente fu dimesso dell'ospedale e morì alcuni giorni dopo⁽¹⁰⁾. Zülzer ottenne i brevetti per un estratto alcolico di pancreas bovino in Germania nel 1908, in Inghilterra nel 1909 e negli Stati Uniti nel 1912 (Figura 3). Chiamò il suo preparato *acomatol* perché ridusse



Marcel Eugène Émile Gley (1857-1930)

SUR LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS
ET SON UTILISATION THÉRAPEUTIQUE,
par É. GLEY.

J'ai cherché si le pancréas sclérosé, mais fonctionnant néanmoins encore, préparé dans les conditions ci-dessus rappelées, ne fournirait pas le principe actif qu'il continue à produire. En effet, l'extrait, injecté à des Chiens rendus préalablement diabétiques par l'extirpation totale du pancréas, diminue considérablement la quantité de sucre éliminée par ces animaux. En même temps s'amendent tous les caractères du diabète. Des recherches plus complètes me permettront sans doute de déterminer les conditions d'action de ces extraits.

D'autre part, il importerait d'essayer d'isoler le principe actif de ces extraits, c'est-à-dire de la sécrétion interne du pancréas et d'en étudier le mode d'action.

J'ai pratiqué l'injection de ces extraits pancréatiques dans les veines de la circulation générale et dans la veine porte. Il faudra

Figura 2 | Gley ha dimostrato la presenza della sostanza antidiabetica in estratti pancreatici di pancreas degenerato.



Georg Ludwig Zülzer
(1870-1949)



Figura 3 | Zülzer ottenne i brevetti per un estratto alcolico di pancreas bovino in Germania (1908), in Inghilterra (1909) e negli Stati Uniti (1912).

la glicemia e la chetosi in un uomo in coma iperglicemico e fece uscire il paziente dal coma. Tuttavia, gli effetti collaterali negativi ne impedirono un uso clinico diffuso. Nel periodo 1913-1914, Zülzer e Camille Reuter (ingegnere chimico presso la ditta Hoffmann-La Roche) riuscirono ad eliminare la tossicità e ad aumentare la potenza del preparato ghiandolare, generando persino una grave ipoglicemia in due cani⁽¹¹⁾.

Nell'agosto 1914, allo scoppio della Prima Guerra Mondiale, Zülzer fu arruolato nell'esercito tedesco come medico militare. Reuter propose di continuare la ricerca, ma la Hoffmann-La Roche sospese il finanziamento, a causa delle difficoltà economiche legate alla guerra, della breve durata degli effetti degli estratti, della necessità di somministrarli per via parenterale e di una stretta sorveglianza per evitare l'ipoglicemia, oltre al loro principale interesse nel produrre un farmaco orale efficace come alternativa.

Reuter fu trasferito ad altra divisione della Hoffmann-La Roche, mentre Zülzer tornò a Berlino dopo la guerra, indebolito dalla malaria e dal tifo. Successivamente, nel 1919 venne designato quale direttore medico dell'ospedale Lankwitz. Di origine ebraica e vittima della persecuzione nazionalsocialista, nel 1934, all'età di 64 anni, Zülzer andò in esilio negli Stati Uniti, dove lavorò come internista in una clinica privata di New York. Morì in una casa di riposo nel 1949. Sulla sua lapide si legge: «The first physician to bring diabetic patients out of terminal coma with his extracted pancreas preparation». Ulteriori informazioni su Zülzer si possono reperire in una nostra pubblicazione al riguardo⁽¹²⁾.

Nicolae Constantin Paulescu (1869-1931): pancreina

N.C. Paulescu, rinomato fisiologo rumeno, discepolo di Étienne Lancereaux a Parigi, con cui pubblicò un *Traité de Médecine* in quattro volumi, descrisse una procedura sperimentale molto efficace di pancreasectomia con/senza splenectomia, che realizzò nel suo laboratorio a Bucarest nel 1916, ma che pubblicò solo nel 1920 perché dovette chiudere il laboratorio tra il 1916 e il 1920 a causa della guerra⁽¹³⁾. In questo testo, Paulescu descrisse quattro esperimenti con estratti pancreatici acquosi, eseguiti tra il novembre e il dicembre del 1916. Nel 1921, Paulescu presentò questi ed altri esperimenti in varie comunicazioni scientifiche alla Réunion Roumaine de Biologie (filiale della Società Europea di Biologia) a Cluj (21 aprile), Iasi (19 maggio) e Bucarest (23 giugno), che furono pubblicate nell'edizione del 23 luglio 1921 dei "Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie"⁽¹⁴⁾. La somministrazione endovenosa dell'estratto pancreatico (che Paulescu chiamò *pancreina*) nelle vene giugulare o portali indusse la soppressione temporanea dell'iperglicemia e della glicosuria e la diminuzione della concentrazione di urea e corpi chetonici nel sangue e nelle urine. Gli effetti erano dose-dipendenti.

Il 31 agosto 1921, Paulescu pubblicò un articolo (accettato in giugno), sugli "Archives Internationales de Physiologie"⁽¹⁵⁾, una sintesi di 12 esperimenti, dove dimostrò l'effetto antidiabetico della pancreina in cani pancreasectomizzati. Gli esperimenti di controllo (con soluzione fisiologica, tessuto splenico e nucleinato di sodio) die-

dero risultati negativi. Il 10 aprile 1922, Paulescu ottenne il brevetto per la pancreina dall'Ufficio Rumeno Brevetti e Marche (Figura 4). Come per l'acomatol, la pancreina non fu mai utilizzata nella pratica clinica a causa degli effetti collaterali associati. Successivamente, il fisiologo rumeno dimostrò che la pancreina era efficace solo per via parenterale⁽¹⁶⁾ e si concentrò sulla purificazione delle proteine contaminanti, lavorando da solo, senza molto successo⁽¹⁷⁾. È deceduto il 17 luglio 1931. Ion Pavel, professore presso l'Università di Bucarest, Ian Murray, professore di fisiologia presso l'Anderson College of Medicine di Glasgow e Constantin Ionescu-Tirgoviste, direttore del Institutul National de Diabet, Nutritie si Boli Metabolice 'N.C. Paulescu' hanno rivendicato il ruolo di Paulescu nella scoperta dell'ormone antidiabetico.

Il primo articolo di Banting e Best, pubblicato nel febbraio 1922, citava Paulescu, ma riportava erroneamente che le iniezioni di estratto pancreatico effettuate da Paulescu nei cani non avevano prodotto alcun effetto. Nel 1969, Pavel scrisse a Charles Best a tal riguardo. Il canadese si scusò rispondendo: «I regret very much that there was an error in our translation of Professor Paulescu's article. I cannot recollect, after this length of time, exactly what happened (...). I do not remember whether we relied on our own poor French or whether we had a translation made. In any case I would like to state how sorry I am for this unfortunate error and I trust that your efforts to honour Professor Paulescu will be rewarded with great success»⁽¹⁸⁾.



Nicolae C. Paulescu
(1869-1931)



Figura 4 | Il 10 aprile 1922, Paulescu ottenne il brevetto di pancreina dall'Ufficio rumeno Brevetti e Marche.

L'insulina all'Università di Toronto

Nell'ottobre del 1920, Frederick Grant Banting (1891-1941), chirurgo ortopedico e docente part-time presso la London Western University (Ontario, Canada), nel preparare una lezione sul metabolismo di carboidrati, lesse un articolo di Moses Barron in cui si dimostrava che la legatura dei dotti pancreatici induceva una degenerazione del pancreas esocrino, ma le isole di Langerhans rimanevano intatte. Banting si entusiasmò all'idea di curare il diabete con la somministrazione di estratti pancreatici ottenuti con questo procedimento, e a novembre si rivolse al Prof. John James Rickard Macleod (1876-1935), direttore del Dipartimento di Fisiologia dell'Università di Toronto ed esperto di metabolismo dei carboidrati, chiedendogli aiuto per lo sviluppo di un progetto sperimentale su questa base. Nonostante l'iniziale riluttanza, finalmente Macleod gli offrì un laboratorio, animali di sperimentazione e l'aiuto di un studente, Charles Herbert Best (1899-1978). La storia degli esperimenti di Toronto è stata spiegata in modo approfondito dallo storico Michael Bliss⁽¹⁹⁾. Banting e Best cominciarono a lavorare insieme a maggio 1921. Mentre il primo era responsabile della parte chirurgica, il secondo si occupava delle reazioni chimiche. Banting non aveva mai eseguito un'ablazione del pancreas e dunque fu Macleod ad insegnargliela seguendo il protocollo in due fasi descritto da Hédon nel 1909. Best utilizzò la tecnica Myers-Baily per la misurazione della glicemia, il metodo Benedict per la determinazione della glicosuria e il rapporto glucosio/azoto come parametro metabolico addizionale. A metà luglio, i risultati erano ancora scarsi. Ad agosto, decisero di abbandonare la tecnica di Hédon e di procedere con un'unica tecnica di pancreasectomia totale. La somministrazione di "estratto di pancreas degenerato" ottenne una riduzione della glicemia da 260 a 160 mg/dL a 30 minuti e da 250 a 180 mg/dL ore dopo. A settembre, Macleod tornò dalle vacanze estive e considerò i risultati promettenti, ma insistette sulla necessità di realizzare ulteriori esperimenti e di migliorare la metodologia. A novembre, Banting e Best esposero i risultati delle loro ricerche al Journal Club del Dipartimento di Fisiologia dell'Università di Toronto, che pubblicarono sul "Journal of Laboratory and Clinical Medicine" nel febbraio del 1922 con il titolo *The internal secretion of the pancreas*⁽²⁰⁾. Per alcuni lettori fu chiaro che l'idea di Banting di legare i dotti

pancreatici non aveva senso. Il fisiologo F. Roberts pubblicò un'aspra recensione nel numero del 16 dicembre 1922 del "British Medical Journal", argomentando che non c'era nessuna base fisiologica per gli esperimenti di legatura perché l'enzima proteolitico esisteva nel pancreas in forma inattiva ed era attivato dall'enterochinasi secreto dalla mucosa intestinale. Roberts aggiunse che l'articolo conteneva errori significativi⁽²¹⁾.

Banting e Best introdussero diverse innovazioni nel protocollo, tra cui l'uso dell'alcol nella preparazione degli estratti (tecnica usata da Georg Zülzer e da Ernest Lyman Scott e suggerita anche da Macleod) e l'uso di pancreas intero fetale e adulto fresco invece di "pancreas degenerato".

Nel dicembre 1921, Macleod invitò James Bertrand Collip (1892-1965), professore di biochimica presso l'Università di Alberta, in visita all'Università di Toronto durante un anno sabbatico, a unirsi al gruppo di ricerca per purificare l'estratto e renderlo utilizzabile nell'essere umano, ottimizzando così la procedura di estrazione dall'alcol in modo che il principio attivo rimanesse in soluzione, permettendo così la precipitazione dei contaminanti proteici. Per testare la potenza degli estratti, Collip utilizzò i conigli, più economici e facili da ottenere dei cani, il che rappresentò un importante vantaggio pratico. Per misurare il glucosio nel sangue, il biochimico usò il micrometodo di Shaffer-Hartmann (pubblicato nel 1921), che richiedeva solo 0,2 cc di sangue, un enorme vantaggio (in contrapposizione, la tecnica utilizzata da Paulescu – metodo Pflüger – richiedeva 25 cc per una singola determinazione). Macleod decise di assegnare Edward Clark Noble per seguire la sperimentazione sui conigli.

Nel frattempo, l'11 gennaio 1922, venne praticata al Toronto General Hospital la prima iniezione dell'estratto di Banting e Best a un paziente, l'adolescente Leonard Thompson, somministrata dal medico residente Ed Jeffrey, sotto la supervisione dei dottori Walter R. Campbell (coordinatore della Sala di Ospedalizzazione di Medicina Interna) e Duncan Graham (Direttore del Dipartimento di Medicina). L'iniezione ebbe scarso effetto e provocò un ascesso nel sito di iniezione.

La notte del 19 gennaio, Collip riuscì a rimuovere la maggior parte delle proteine contaminanti mediante precipitazione selettiva dell'ormone antidiabetico con alcol etilico al 95%⁽²²⁾. Il 23 gennaio, Campbell somministrò l'estratto di Collip a Leonard Thompson. L'estratto ebbe un effetto eclatante sui livelli

di glucosio nel sangue e sulla presenza di chetoni nelle urine, senza effetti collaterali negativi. Macleod decise quindi di dedicare tutto il suo laboratorio di ricerca e il suo personale allo studio delle proprietà fisiologiche dell'estratto. Prima della fine di febbraio 1922, altri 6 pazienti furono trattati con successo. I risultati furono pubblicati sul "Canadian Medical Association Journal"⁽²³⁾. In aprile, il gruppo di Toronto preparò un documento che riassumeva tutto il lavoro svolto fino a quel momento. Per evitare inutili controversie, su decisione di Macleod, gli autori furono elencati in ordine alfabetico (Banting, Best, Collip, Campbell, Fletcher, Macleod e Noble). Questa scelta fu poi mantenuta in tutte le pubblicazioni che il gruppo fece successivamente. Per la prima volta, diedero un nome all'estratto: *insulina*. Macleod presentò il documento il 3 maggio alla riunione della Association of American Physicians a Washington D.C., proclamando ufficialmente la scoperta dell'estratto pancreatico purificato. Si pubblicò con il titolo *The Effect Produced on Diabetes by Extracts of Pancreas*⁽²⁴⁾. Seguirono altre pubblicazioni che attirarono l'attenzione della stampa nazionale e internazionale. Il 30 maggio 1922, l'Università di Toronto e la Eli Lilly & Co. firmarono un accordo di cooperazione per produrre insulina su larga scala. Nell'estate, lavorando da solo, Macleod condusse esperimenti su pesci elasmobranchi e teleostei che dimostrarono la prova diretta della produzione esclusiva dell'ormone antidiabetico nelle isole di Langerhans⁽²⁵⁾.

Nel novembre 1922 fu concesso un brevetto canadese per l'insulina, assegnato nel gennaio 1923 ai Governatori dell'Università di Toronto. Il brevetto statunitense fu assegnato ad ottobre 1923 (United States patent no. 1,469,994 awarded to J. B. Collip, C. H. Best and F. G. Banting.; patented Oct. 9, 1923: Extract obtainable from the mammalian pancreas or from the related glands in fishes, useful in the treatment of diabetes mellitus, and a method of preparing it). Nel settembre 1923, George B. Walden (1895-1982), chimico presso Eli Lilly & Co., sviluppò un processo di purificazione isoelettrica dell'insulina per aumentare la purezza, la potenza e la stabilità del preparato ormonale e la sua produzione su larga scala.

Il mito di Banting e Best

La storia dell'insulina a Toronto è anche la storia di intensi conflitti e rivalità. Lo scontro più importante fu quello tra Banting e Macleod. Banting era

una persona dal carattere impetuoso. Non ha mai apprezzato il contributo di Macleod alla ricerca ed era convinto che il fisiologo scozzese si stesse appropriando del suo lavoro. Il libro di Michael Bliss *Banting: A Biography*⁽²⁶⁾, fornisce ulteriori dettagli su questo risentimento.

Banting aveva condiviso il suo parere su Macleod con diversi amici, in particolare con George W. “Billy” Ross, medico di Toronto con forti legami politici. Nel 1923, Ross organizzò una campagna in Canada per far riconoscere Banting come unico scopritore dell’insulina. Come risultato, il 23 marzo 1923, la Toronto Academy of Medicine e la Canadian Medical Association decisero che «the isolation of a substance presumed to be the internal secretion of the pancreas and termed insulin by F.G. Banting and C.H. Best occurred in summer of the year 1921 at the University of Toronto. The Academy of Medicine also declared that Banting and Best had priority in the discovery of insulin»⁽²⁷⁾. Inoltre, Banting ricevette dal governo canadese un vitalizio per dedicare la sua vita alla ricerca medica e una cattedra speciale all’Università di Toronto.

La campagna, all’inizio, non funzionò a livello internazionale. Nell’ottobre 1923 il Premio Nobel fu assegnato a Banting e Macleod. Banting, che riteneva che Best fosse più meritevole del premio rispetto a Macleod, divise al 50% la dotazione finanziaria del premio con Best. Macleod, invece, divise la sua parte con Collip.

L’attrito tra Banting e Macleod si prolungò per diverso tempo. Nel 1928, Macleod accettò la cattedra di *Regius Professor* di Fisiologia all’Università di Aberdeen, sua città natale. Banting rifiutò di partecipare al pranzo d’addio. Secondo la testimonianza di un amico di Macleod, il fisiologo, prima di salire sul treno, disse: «I am shuffling my feet on the floor to wipe away the dirt of this city»⁽²⁸⁾. Macleod morì a Aberdeen nel 1935. Il nazionalismo canadese innalzò sul piedistallo la figura di Banting, il primo canadese a ricevere il Premio Nobel, ed eroe di guerra nella Prima Guerra Mondiale. La sua fama raggiunse rapidamente alti livelli, essendo nominato membro onorario delle principali società scientifiche del mondo e ricevendo diversi premi e riconoscimenti. Nel 1930, l’Università di Toronto ha inaugurato l’Istituto Banting e, più tardi, il Dipartimento Banting e Best di ricerca medica. Nel 1934, Re George V d’Inghilterra assegnò a Banting il grado britannico di cavaliere. Paraddossalmente, la figura di Macleod fu dimenticata non solo in Canada, ma anche nella sua Scozia natale.

Banting morì nel 1941 in un incidente aereo a Teranova, mentre viaggiava verso l’Inghilterra in missione per l’esercito canadese durante la Seconda Guerra Mondiale.

Come ha rivelato Bliss in un articolo meticolosamente documentato del 1993⁽²⁹⁾, dopo la tragica e improvvisa morte di Banting, Charles Best iniziò a riscrivere la storia sulla scoperta dell’insulina, rafforzando il proprio ruolo nel racconto e incoraggiando l’idea che Banting e Best avessero scoperto da soli l’insulina nel 1921. A questo scopo, Best usò la sua naturale affabilità e simpatia, le sue amicizie con figure influenti della diabetologia in Canada, Stati Uniti ed Europa, e la sua partecipazione in diverse società scientifiche (American Diabetes Association, British Diabetes Association, International Diabetes Association). Convinse persino le autorità dell’Università di Toronto a tenere segreto per 56 anni il resoconto personale di Macleod sulla storia dell’insulina, scritto nel settembre 1922⁽³⁰⁾. Secondo Bliss (1993), «Charles Best seems to have had a deep psychological hunger for recognition as a discoverer of insulin. (...) In his version, Best said that when Collip left the group in February 1922, he had to assume the full responsibility for the production of insulin in late winter, spring and summer of 1922. The true facts were that Best’s modifications consisted in the use of acid acetone as an extractive and of a fine wind tunnel for rapid concentration of extracts; Collip did not leave until the end of May and by July the most important supplier of insulin for use in Toronto was Eli Lilly & Co. (...). The final irony of the Banting and Best myth was that it could not meet its own incomplete criteria; Banting’s and Best’s research was so badly done that, without the help of Macleod and Collip, and a much more subtle view of the constituents of the discovery of insulin, the two young Canadians would be fated to disappear from medical history. (...) Throughout his later life Charles Best worked very hard and with considerable success, to convince everyone of his and Banting’s claims to be the sole discoverers of insulin. (...) He appears to have had a profound psychological hunger for recognition, a serious ego problem, many thought, which overwhelmed his good sense».

Le ricerche di Michael Bliss hanno svolto un ruolo fondamentale nella riabilitazione di J.J.R. Macleod. Nel 1990 è stato inaugurato l’Auditorium J.J.R. Macleod, un anfiteatro all’interno dell’edificio di scienze mediche dell’Università di Toronto. Nel 2012, Macleod è stato riconosciuto a titolo postumo

nella Canadian Medical Hall of Fame, e nel 2013, si è inaugurato a Aberdeen il “J.J.R. Macleod Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism”. La conferenza che Bliss ha tenuto al momento dell'inaugurazione è stata la base per l'articolo del 2013 *The eclipse and rehabilitation of J.J.R. Macleod, Scotland's insulin laureate*⁰.

Conclusioni

Le ricerche condotte in Europa tra il 1889 e il 1921 sono state decisive per la scoperta dell'ormone antidiabetico. Conformemente alle premesse della regola di priorità, tre ricercatori europei furono i pionieri nella scoperta: E. Gley (Parigi, 1905), G. Zülzer (acomatol, Berlino 1908) e N. Paulescu (pancreina, 1920). Le circostanze socioeconomiche e politiche della Prima Guerra Mondiale e del periodo interbellico hanno ritardato la ricerca europea nel processo di purificazione degli estratti pancreatici. I ricercatori dell'Università di Toronto non hanno scoperto l'ormone antidiabetico. Il loro ruolo principale è stato quello della purificazione dell'estratto pancreatico, che ha reso possibile l'introduzione dell'insulina nella pratica clinica nel 1922 (Figura 5). Grazie alle ricerche di storici della medicina (soprattutto quelle condotte da Bliss) è stato possibile sfatare il mito di Banting e Best, ancora accettato da molte istituzioni e associazioni di diabetologia⁽³¹⁾.

Ringraziamenti

Per la revisione del testo italiano, vorremmo esprimere la nostra gratitudine a Angela Napoli e Anna La Torre.

Bibliografia

1. de Leiva-Hidalgo A, Brugués E, de Leiva-Pérez A. The Discovery of Insulin: Continued controversies after ninety years. *Endocrinol Nutr* 58:449-456, 2011.
2. Odelberg W, Schück H (ed). Nobel: the man and his prizes. (3ª ed.). New York: American Elsevier, 1972.
3. Leiva-Hidalgo A. (2021). Organoterapia de la diabetes mellitus (1889-1923): la controversia de prioridades en torno al descubrimiento de la hormona antidiabética. [Tesi di dottorato]. Universidad de Valencia.
4. Merton RK. Priorities in scientific discovery: a chapter in the sociology of science. *Am Sociol Rev* 22:635-65, 1957.
5. Gley É. Procédé de destruction du pancréas. Troubles consécutifs à cette destruction. *CR Soc Biol* 3:225-228, 1891.
6. Gley É. Note préliminaire sur quelques effets de la destruction lente du pancréas: importance de la fonction digestive du pancréas. *CR Soc Biol* 4:841-846, 1892.
7. Gley É. Action des extraits de pancréas sclérosés sur des chiens diabétiques (par extirpation du pancréas). *CR Soc Biol* 2:1322, 1905(1922).
8. Gley É. Sur la sécrétion interne du pancréas et son utilisation thérapeutique. *CR Soc Biol* 2:1322-1323, 1905 (1922).
9. Zuelzer GL. Ueber Versuche einer spezifischen Ferment Therapie des Diabetes. *Z Exp Pathol Ther* 5:307-318, 1908.
10. Zuelzer GL, Dohrn M, Marxer A. Neuere Untersuchungen über den experimentellen Diabetes. *Dtsch Med Wschr* 32:1380-1385, 1908.
11. Reuter C. La sécrétion interne du pancréas et le traitement du diabète sucré. *Sec Sci Nat Phys Math (Nouv Série)* 8:87-100, 1924.
12. de Leiva-Hidalgo A, de Leiva-Pérez A. Pancreatic extracts for the treatment of diabetes (1889-1914): Acomatol. *Am J Ther* 27:e1-e12, 2020.
13. Paulescu NC. *Traité de Physiologie Médicale* vol II. Bucarest: Cartea Romanesca, 1920.
14. Paulescu NC. Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang chez un animal diabétique. *CR Soc Biol* 85: 555-557, 1921; Influence du laps de temps écoulé depuis l'injection intraveineuse de l'extrait pancréatique chez un animal diabétique. *CR Soc Biol* 85:558, 1921; Influence de la quantité de pancréas employée pour préparer l'extrait injecté dans le sang chez un animal diabétique. *CR Soc Biol*



J.J.R. Macleod
(1876-1935)



F.G. Banting
(1891-1941)



C.H. Best
(1899-1978)



J.B. Collip
(1892-1965)

Figura 5 | I ricercatori dell'Università di Toronto non hanno scoperto l'ormone antidiabetico. Il loro ruolo principale è stato quello della purificazione dell'estratto pancreatico che ha reso possibile l'introduzione dell'insulina nella pratica clinica nel 1922.

- 85:558-559, 1921; Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang chez un animal normal. *CR Soc Biol* 85:559, 1921.
15. Paulescu NC. Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. *Arch Intern Physiol* 17:85-103, 1921.
16. Paulescu NC. Divers procédés pour introduire l'extrait pancréatique dans l'organisme d'un animal diabétique. *Arch Intern Physiol* 21:215-238, 1923.
17. Paulescu NC. Quelques réactions chimiques et physiques, appliquées à l'extrait aqueux du pancréas, pour le débarrasser des substances protéiques en excès. *Arch Intern Physiol* 21:71-85, 1923.
18. Pavel I. Correspondence lending support to the priority of N.C. Paulescu in the discovery of insulin. Bucarest: Editura Academie, 1986.
19. Bliss M. *The Discovery of Insulin*. Chicago: The University of Chicago Press, 1982, 2007.
20. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Labor Clin Med* 7:256-271, 1922.
21. Roberts F. Insulin (Letter). *Br Med J* 1193-1194, 1922.
22. Collip JB. The original method as used for the isolation of insulin in semipure form for the treatment of the first clinical cases. *J Biol Chem* 55:40-41, 1923.
23. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Ass J* 2:141-146, 1922.
24. Banting FG, Best CH, Collip JB et al. The effect produced on diabetes by extracts of pancreas. *Trans Ass American Physicians* 37:337-47, 1922.
25. Macleod JJR. The source of insulin: a study of the effect produced on blood sugar by extracts of the pancreas and principal islets of fishes. *J Metab Res* 2:149-172, 1922.
26. Bliss M. *Banting: A Biography* (second edition). Toronto: University of Toronto Press, 1992.
27. Bliss M. *The Discovery of Insulin*. Chicago: The University of Chicago Press, 1982.
28. Bliss M. *The Discovery of Insulin*. Chicago: The University of Chicago Press, 1982.
29. Bliss M. *Rewriting Medical History: Charles Best and the Banting and Best Myth*. *J. Hist. Med. Allied Sci.* 48, 253-74, 1993.
30. Stevenson LG. J.J.R. Macleod: History of the researches leading to the discovery of insulin. *Bull Hist Med* 52:295-312, 1978.
31. Bliss M. The eclipse and rehabilitation of JJR Macleod, Scotland's insulin laureate. *J. R. Coll. Phys. Edinb* 43:1-7, 2013.

ARTICOLO ORIGINALE

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

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

Marina Valenzano¹

¹S.C. Diabetologia ed Endocrinologia Territoriale, ASL CN1.

Corresponding author: valenzano.marina@gmail.com

Abstract

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

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

Riassunto

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

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



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

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

DOI 10.36171/jamd22.25.2.4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2022

Accepted July, 2022

Published July, 2022

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

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

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Introduzione

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

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

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

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

Analoghi settimanali

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

durante la fase del digiuno. Tali criticità comprendono essenzialmente⁽⁶⁾:

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

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

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

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

Nei trial di fase 2 (NCT03367377, NCT03736785, NCT04450394)⁽⁷⁻⁹⁾ questa molecola è stata studiata in

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Analoghi ultra-rapidi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Stiloiniettori

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nuove formulazioni e conclusioni

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

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

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

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

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

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

Bibliografia

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

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

ARTICOLO ORIGINALE

Semaglutide e dulaglutide: comparative effectiveness analysis e disparità nel Piano Terapeutico Regionale

Semaglutide and dulaglutide: comparative effectiveness analysis and disparity in the Regional Therapeutic Plan

Giulia Basile¹, Luigi Mirarchi¹, Simona Amodeo¹, Claudia Galletta¹, Roberta Chianetta¹, Dragana Nikolic², Nicola Veronese¹, Lydia Giannitrapani¹, Maurizio Soresi¹, Anna Licata¹, Roberto Citarrella¹

1UOC Medicina Interna, Policlinico Universitario di Palermo. 2Dipartimento interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari.

Corresponding author: roberto.citarrella@unipa.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Citarrella R, Basile G, Mirarchi L, Amodeo S, Galletta C, Chianetta R, Nikolic D, Veronese N, Giannitrapani L, Soresi M, Licata A. Semaglutide e dulaglutide: comparative effectiveness analysis e disparità nel Piano Terapeutico Regionale. *JAMD* 25:105-111, 2022.

DOI 10.36171/jamd22.25.2.5

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received May, 2022

Accepted July, 2022

Published July, 2022

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

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

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Abstract

OBJECTIVE There is a clear discrepancy in access to new drugs in the various Italian regions. For the clinician, it is not always easy to reconcile scientific evidence and current regulations, especially when the regional ones differ from the national ones. Before the “AIFA Nota 100, an emblematic case was the Therapeutic Plan (PT) for the prescription of GLP1-RA in the Sicily region, which lasts 6 months for all molecules, except for semaglutide (4 months). Thus, our center analyzed its data with a view to comparative effectiveness to document whether the disparities of PT find practical confirmation in the clinical impact of the two most recent GLP1-RAs available.

METHODS A retrospective observational study was conducted. The data of the first 50 patients treated with semaglutide were compared with those of the first 50 patients treated with dulaglutide in the period between June and December 2021. Changes in mean HbA1c levels, fasting blood glucose (FBG) and weight after the first and second follow-up visits were then assessed, which fell, as per PT, at 6 and 12 months for dulaglutide and at 4 and 10 months for semaglutide.

RESULTS At first follow-up, HbA1c was reduced by -0.8% (95% CI -1.1; -0.5) with semaglutide and by -0.5% (95% CI -0.9; -0.2) with dulaglutide, reaching similar levels (approximately 7.5%). The reduction was significant from baseline for both drugs, in spite of the earlier evaluation with semaglutide, while comparisons between drugs did not show statistically significant differences. At the second follow-up, the reduction in HbA1c was -1% in both groups, with statistically significant differences from baseline but no difference between the groups.

Effectiveness was also documented on the reduction in FBG (up to -51 mg/dl with semaglutide and -38 mg/dl with dulaglutide) and weight (about -5 Kg with semaglutide and -3 Kg with dulaglutide) val-

ues, statistically significant within the groups at both the first and second follow-up, with more marked reductions with semaglutide than with dulaglutide, but without statistically significant differences between the groups.

CONCLUSIONS This study confirms the strategic importance of GLP1-RA in improving the clinical outcomes of subjects with uncontrolled type 2 diabetes and raises the issue of the urgent need to review access criteria for innovative drugs to ensure equity and value, especially if drugs belong to the same therapeutic class.

KEY WORDS regional health system; semaglutide; dulaglutide; effectiveness; health policy.

Riassunto

OBIETTIVO DELLO STUDIO Si registra una evidente difformità nell'accesso ai nuovi farmaci nelle diverse regioni italiane. Per il clinico non è sempre semplice conciliare evidenze scientifiche e normative vigenti, soprattutto quando quelle regionali differiscono da quelle nazionali. Un caso emblematico è stato, prima della Nota 100 di AIFA, il Piano Terapeutico (PT) per la prescrizione dei GLP1-RA nella Regione Sicilia, che alla prima prescrizione durava 6 mesi per tutte le molecole, salvo che per semaglutide (4 mesi). Il nostro centro ha quindi analizzato i propri dati in un'ottica di comparative effectiveness per documentare se le disparità di PT trovano un riscontro pratico nell'impatto clinico dei due più recenti GLP1-RA disponibili.

DISEGNO E METODI È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo. I dati dei primi 50 pazienti trattati con semaglutide sono stati confrontati con quelli dei primi 50 pazienti trattati con dulaglutide tra giugno e dicembre 2021. Sono stati quindi valutati i cambiamenti nei livelli medi di HbA1c, glicemia a digiuno (FBG) e peso dopo la prima e la seconda visita di follow-up, che cadevano, come da PT, a 6 e 12 mesi per dulaglutide e a 4 e 10 mesi per semaglutide.

RISULTATI Al primo follow-up, l'HbA1c si era ridotta di -0,8% (IC95% -1,1;-0,5) con semaglutide e di -0,5% (IC95% -0,9;-0,2) con dulaglutide, raggiungendo livelli simili (circa 7,5%). La riduzione è stata significativa rispetto al baseline per entrambi i farmaci, nonostante la valutazione fosse più precoce per semaglutide, mentre il confronto tra i farmaci non ha evidenziato differenze statisticamente significa-

tive. Al secondo follow-up la riduzione di HbA1c è risultata di -1% in entrambi i gruppi, con differenze statisticamente significative rispetto al baseline ma nessuna differenza tra i gruppi.

L'effectiveness è stata documentata anche sulla riduzione dei valori di FBG (fino a -51 mg/dl con semaglutide e -38 mg/dl con dulaglutide) e peso (circa -5 Kg con semaglutide e -3 Kg con dulaglutide), statisticamente significativa entro i gruppi sia al primo che al secondo follow-up, con riduzioni più marcate con semaglutide che con dulaglutide, ma senza differenze statisticamente significative tra i gruppi.

CONCLUSIONI Questo studio conferma l'importanza strategica dei GLP1-RA nel migliorare gli outcome clinici dei soggetti con diabete di tipo 2 non controllato e solleva il problema della urgente necessità di rivedere in un'ottica di equità e valorizzazione dell'innovazione i criteri di accesso a farmaci innovativi, soprattutto se appartenenti ad una stessa classe terapeutica.

PAROLE CHIAVE sistema regionale sanitario; semaglutide; dulaglutide; effectiveness; politica sanitaria.

Introduzione

In Italia si registra una evidente difformità nell'accesso ai nuovi farmaci, come conseguenza del federalismo fiscale, secondo il quale si è affermata la tendenza a definire a livello centrale i vincoli di risorse, mentre la responsabilità della spesa è stata delegata alle Regioni e agli Enti locali⁽¹⁾.

Dopo l'approvazione di EMA, il tempo medio fra la presentazione del dossier di un nuovo farmaco ad AIFA e la pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale è di circa 14 mesi. A seguito dell'autorizzazione di AIFA, hanno inizio le procedure di approvazione a livello delle singole Regioni che in una recente indagine⁽²⁾ sono risultate estremamente eterogenee, col risultato che spesso nuovi farmaci disponibili in una regione non possono essere prescritti nello stesso momento in un'altra, penalizzando i cittadini che ivi risiedono ed impedendo ai clinici di prescrivere i nuovi farmaci per il singolo paziente.

Capita altresì che farmaci appartenenti alla stessa classe possano essere prescritti all'interno della stessa regione con un Piano Terapeutico diverso, senza una solida base di evidenze scientifiche a supporto di queste decisioni. Rispetto a quest'ultima situazione, un caso emblematico è stato rappresentato, prima della pubblicazio-

ne della Nota 100 di AIFA, dai Piani Terapeutici per la prescrizione di farmaci incretinici emanati dall'assessorato alla salute della Regione Sicilia, in cui si specificava che per tutti i farmaci delle classi degli agonisti recettoriali del GLP1-RA (GLP1-RA) e gli inibitori del DPP-4 (DPP4i), il Piano Terapeutico aveva una durata di 6 mesi, mentre solo per semaglutide, il più recente dei GLP1-RA approvato dagli enti regolatori ed immesso sul mercato in Italia, la prima prescrizione aveva una durata di 4 mesi⁽³⁾.

Dal punto di vista del clinico, che opera le sue scelte terapeutiche sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, non è sempre semplice accettare ed adattare la propria pratica clinica quotidiana alle normative vigenti, soprattutto quando le norme regionali sono difformi da quelle in vigore a livello nazionale.

Il nostro centro ha deciso quindi di analizzare i propri dati in un'ottica di comparative effectiveness per documentare se le disparità di Piano Terapeutico trovavano un riscontro pratico nell'impatto clinico dei due più recenti GLP1-RA disponibili (semaglutide e dulaglutide) quando utilizzati secondo normale pratica clinica.

Materiale e metodi

È stato condotto uno studio osservazionale, retrospettivo, monocentrico, basato sui dati raccolti nel corso della normale pratica clinica presso il Servizio di Diabetologia e Prevenzione Cardiovascolare afferente alla UOC di Medicina Interna del Policlinico Universitario di Palermo.

I dati dei primi 50 pazienti consecutivi trattati con semaglutide sono stati confrontati con quelli relativi ai primi 50 pazienti consecutivi trattati con dulaglutide nel periodo tra giugno e dicembre 2022.

Sono stati quindi valutati i cambiamenti nei livelli medi di HbA1c, glicemia a digiuno e peso dopo la prima e la seconda visita di follow-up, che cadevano, come da integrazione al PTORS del 27/08/2019⁽³⁾, a 4 e 10 mesi per semaglutide e a 6 e 12 mesi per dulaglutide.

Infine, sono stati considerati gli episodi di ipoglicemia severa (definita come episodio ipoglicemico che ha richiesto intervento di terzi), di ipoglicemia clinicamente rilevante (definita come valore di glicemia <54 mg/dl) e gli eventi avversi registrati nelle cartelle cliniche.

Aspetti statistici

Data la natura descrittiva dello studio, non è stata condotta nessuna stima formale delle dimensioni del campione. Sulla base della disponibilità delle prescrizioni di semaglutide e dulaglutide registrate sulle cartelle cliniche informatizzate del centro, sono stati selezionati i primi 50 casi consecutivi di soggetti trattati con i due farmaci, per un totale di 100 soggetti.

Per il confronto delle caratteristiche di baseline, ovvero alla prima prescrizione di semaglutide e dulaglutide, sono stati applicati i test del chi quadrato per le variabili categoriche ed il test di Mann-Whitney per le variabili continue.

Per la valutazione dell'impatto clinico dei due farmaci sui principali parametri clinici sono stati applicati i modelli longitudinali per misure ripetute. I risultati sono espressi come medie stimate di HbA1c, glicemia a digiuno (FBG) e peso ad ogni visita e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) e come variazioni stimate rispetto al baseline e relativi IC95%. I modelli longitudinali sono stati aggiustati per le variabili che mostravano differenze statisticamente significative tra i due gruppi al baseline.

Risultati

In totale sono stati inclusi 100 soggetti, di cui 50 trattati con semaglutide e 50 con dulaglutide, nel periodo compreso tra giugno 2021 e dicembre 2021.

Le caratteristiche dei pazienti al baseline sono riportate in tabella 1. I due gruppi differivano in modo statisticamente significativo ($p < 0.05$) per l'età. Pertanto i modelli longitudinali sono stati aggiustati per questa variabile.

Come già specificato nei metodi, da Piano Terapeutico regionale, la prima visita di follow-up era effettuata dopo 6 mesi per il gruppo dulaglutide e dopo 4 mesi per il gruppo semaglutide, mentre la seconda visita era effettuata dopo 12 mesi dalla prima prescrizione per dulaglutide e dopo 10 mesi per semaglutide.

Inoltre, come da scheda tecnica:

- i pazienti in trattamento con semaglutide erano trattati al dosaggio di 0,25 mg/settimana per le prime 4 settimane, successivamente al dosaggio di 0,50 mg/settimana fino ad una titolazione massima di 1 mg/settimana. Dopo il primo follow-up in cui tutti i pazienti erano trattati

Tabella 1 | Caratteristiche dei pazienti alla prima prescrizione di GLP1-RA.

	Dulaglutide	Semaglutide	p-value*
N	50	50	
Maschi (%)	64,0	60,0	0,68
Età (anni)	66,7±9,2	61,0±10,5	0,004
Durata diabete di tipo 2 (anni)	14,8±9,4	12,1±7,2	0,23
BMI (Kg/m2)	32,4±6,5	33,3±6,9	0,47
Storia di evento cardiovascolare (%)	20,0	16,0	0,60

Dati espressi come media e deviazione standard o proporzione. *Student's T test, Mann-Whitney test, o Chi-square Test. I valori di p statisticamente significativi (p <0,05) sono in grassetto.

con 0,50 mg, a 6 pazienti su 50 (12,0%) è stata prescritta la dose massima di 1 mg/settimana.

- i pazienti trattati con dulaglutide, invece, sono stati trattati con un dosaggio di 0.75 mg/settimana per le prime 4 settimane e successivamente col dosaggio di 1,5 mg/settimana.

I risultati delle analisi longitudinali sono riportati in tabella 2 ed in figura 1.

Al primo follow-up, l'HbA1c si era ridotta di 0,8% nel gruppo semaglutide e di 0,5% nel gruppo dulaglutide, raggiungendo livelli simili (circa 7,5%) al primo

follow-up in entrambi i gruppi. La riduzione è stata significativa rispetto al baseline per entrambi i farmaci, con un effetto più marcato di semaglutide, mentre il confronto tra i due farmaci non ha evidenziato differenze statisticamente significative (sebbene la differenza di 0,3% tra i due gruppi sia di una certa rilevanza clinica).

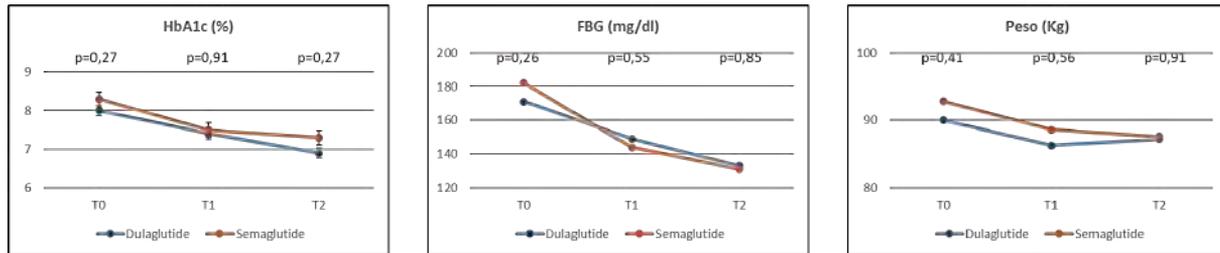
Andamenti analoghi sono stati evidenziati anche al secondo follow-up, con riduzioni di HbA1c di circa 1% in entrambi i gruppi, con una differenza statisticamente significativa rispetto al baseline per en-

Tabella 2 | Effectiveness di dulaglutide e semaglutide. Risultati dei modelli longitudinali per misure ripetute e confronti intra-gruppo.

	Visita	Dulaglutide			Semaglutide		
		Media stimata e IC95%	Differenza media stimata da T0 e IC95%	p-value*	Media stimata e IC95%	Differenza media stimata da T0 e IC 95%	p-value*
HbA1c	T0	8,0 (7,6-8,4)	-	-	8,3 (7,9-8,7)	-	-
	T1	7,4 (7,0-7,8)	-0,5 (-0,9;-0,2)	0,002	7,5 (7,1-7,9)	-0,8 (-1,1;-0,5)	<0,0001
	T2	6,9 (6,4-7,4)	-1,1 (-1,5;-0,6)	<0,0001	7,3 (6,8-7,8)	-1,0 (-1,4;-0,6)	<0,0001
FBG	T0	171 (157-184)	-	-	182 (168-195)	-	-
	T1	149 (136-163)	-21,1 (-32,5;-9,7)	0,0004	144 (130-157)	-38,2 (-49,6;-26,8)	<0,0001
	T2	133 (116-150)	-37,8 (-52,6;-23,0)	<0,0001	131 (114-147)	-51,2 (-66,1;-36,3)	<0,0001
Peso	T0	90,0 (84,08;95,04)	-	-	92,8 (87,4;98,3)	-	-
	T1	86,3 (80,9;91,8)	-3,2 (-4,5;-1,9)	<0,0001	88,6 (83,2;94,1)	-4,2 (-5,5;-2,9)	<0,0001
	T2	87,2 (81,6;92,8)	-2,4 (-4,1;-0,7)	0,005	87,6 (82,1;93,2)	-5,2 (-6,9;-3,5)	<0,0001

95%IC = intervallo di confidenza al 95%*Paired t-test per confronto dei valori a T6 vs. T0 e a T12 vs. T0 all'interno di ciascun gruppo di trattamento. I valori di p statisticamente significativi (p <0,05) sono in grassetto.

T0 = prima prescrizione, T1 = primo follow-up (per dulaglutide a 6 mesi, per semaglutide a 4 mesi); T2 = secondo follow-up (per dulaglutide a 12 mesi, per semaglutide a 10 mesi).



*Unpaired t-test per confronto tra i due trattamenti ad ogni visita. Valori di $p > 0.05$ non sono statisticamente significativi.

T0 = prima prescrizione, T1 = primo follow-up (per dulaglutide a 6 mesi, per semaglutide a 4 mesi); T2 = secondo follow-up (per dulaglutide a 12 mesi, per semaglutide a 10 mesi).

Figura 1 | Effectiveness di dulaglutide e semaglutide. Risultati dei modelli longitudinali per misure ripetute e confronto tra i gruppi*..

trambi i farmaci, senza nessuna differenza tra i due farmaci.

Analogamente, la riduzione di FBG rispetto al baseline è stata statisticamente significativa in entrambi i gruppi sia al primo follow-up (-38 mg/dl per semaglutide e -21 mg/dl per dulaglutide) che al secondo follow-up (-51 mg/dl per semaglutide e -38 mg/dl per dulaglutide), senza nessuna differenza statisticamente significativa tra i due farmaci in nessuna visita.

Infine, anche la riduzione di peso rispetto al baseline è stata statisticamente significativa in entrambi i gruppi sia al primo follow-up (-4,2 Kg per semaglutide e -3,2 Kg per dulaglutide) che al secondo follow-up (-5,2 Kg per semaglutide e -2,4 Kg per dulaglutide), ma senza nessuna differenza statisticamente significativa tra i due farmaci in nessuna visita.

In nessuno dei due gruppi sono stati registrati episodi di ipoglicemia severa (definita come episodio ipoglicemico che ha richiesto intervento di terzi), né ipoglicemia clinicamente rilevante (definita come valore di glicemia < 54 mg/dl).

Nessun paziente ha interrotto il trattamento tra il baseline ed il primo follow-up. Tra il primo ed il secondo follow-up erano disponibili i dati relativi al 50% del campione iniziale, mentre per il restante 50% non si era ancora raggiunto il tempo previsto dal Piano Terapeutico per la visita successiva.

La percentuale di pazienti con evento avverso (nausea, dispepsia, diarrea) è stata pari al 20% nel gruppo dulaglutide e 15% nel gruppo semaglutide.

Discussione

Semaglutide è disponibile in commercio in Italia da giugno 2019 ed inserito nel prontuario farmaceutico della Regione Sicilia da settembre 2019.

Nell'ampio programma di studi registrativi SUSTAIN⁽⁴⁾, l'uso di semaglutide era associato ad una ri-

duzione di HbA1c da 1,1 a 1,8% in base a dosaggio e terapia di background che copriva un ampio spettro di possibilità (dalla monoterapia, alla combinazione con altri agenti orali, all'insulina), con benefici paralleli su glicemia a digiuno e peso. Inoltre, lo studio SUSTAIN 6⁽⁵⁾ ha dimostrato una riduzione significativa del rischio di eventi cardiovascolari maggiori del 26% con semaglutide rispetto al placebo (hazard ratio 0,74; IC95% 0,58 - 0,95).

Dulaglutide è invece disponibile in commercio in Italia da febbraio 2016 ed è stato inserito nel prontuario farmaceutico della Regione Sicilia da giugno 2016.

L'approvazione del farmaco dagli enti regolatori è stata ottenuta a seguito dei risultati di efficacia e sicurezza conseguiti nell'ambito del programma di ricerca AWARD. La riduzione di HbA1c ottenuta nei trial oscillava tra 0,5% e 1,5% in base al trattamento di background (anche in questo caso ad ampio spettro)^(6,7). Tutti gli studi hanno anche documentato benefici sulla glicemia a digiuno e sul peso. Il trial REWIND ha invece documentato il profilo di sicurezza cardiovascolare del farmaco, con una riduzione di rischio di eventi cardiovascolari maggiori rispetto a placebo del 12% (hazard ratio 0,88, IC95% 0,79-0,99)⁽⁸⁾.

Lo studio SUSTAIN 7 di confronto diretto tra semaglutide e dulaglutide ha documentato come, sia a dosi più basse che a dosi più alte, semaglutide era superiore a dulaglutide nel migliorare il controllo glicemico e ridurre il peso corporeo, consentendo a un numero significativamente maggiore di pazienti con DM2 di raggiungere obiettivi glicemici clinicamente significativi e perdita di peso, con un profilo di sicurezza simile⁽⁹⁾.

Il nostro studio vuole fungere da caso-modello di come, a conferma dei dati di letteratura, sia semaglutide e dulaglutide garantiscano efficacia su con-

trollo metabolico e peso, oltre ad ottima tollerabilità, anche quando utilizzati in un setting locale di normale pratica clinica.

Il trend di miglioramento dei diversi parametri è clinicamente rilevante per i due farmaci al primo e al secondo follow-up, con il limite della comparabilità dei risultati dovuto al ridotto sample size e alle diverse tempistiche delle visite di controllo dettate, caso unico in Italia, dal Piano Terapeutico adottato dalla Regione Sicilia. È rilevante, comunque, come nel nostro studio semaglutide sembra associarsi a riduzioni più marcate di HbA1c e peso, nonostante il primo follow-up più ravvicinato e limiti organizzativi alla titolazione ottimale della dose. Infatti, mentre il dosaggio starter di semaglutide di 0.25 mg utilizzato nelle prime quattro settimane di trattamento come da scheda tecnica è stato possibile in tutti i pazienti trattati, la titolazione alla dose massima di 1 mg, che entro i 10 mesi ha riguardato solo una minoranza dei pazienti (12%), potrebbe essere stata in qualche modo condizionata dalle tempistiche di follow-up imposte dal Piano (tempi più brevi tra le visite potrebbero in teoria aumentare la possibilità di titolazione, ma di fatto determinano un aggravio organizzativo per i centri, non giustificato dalle evidenze di letteratura). Nonostante questi limiti, i risultati di efficacia di semaglutide sono evidenti, rendendo paradossale che un farmaco di comprovata e rilevante efficacia clinica possa essere stato in parte penalizzato proprio dal Piano Terapeutico.

A Gennaio 2022, grazie alla Nota 100 di AIFA, che ha ampliato la possibilità di prescrizione dei GLP1-RA ai medici di medicina generale ed agli specialisti non solo di area diabetologica e ha aumentato la durata della prescrizione fino a 12 mesi, è fortunatamente decaduto l'impatto del Piano Terapeutico nazionale e regionale sulla prescrizione di questi farmaci. Tuttavia, questo studio non perde la sua validità, in quanto vuole rappresentare un caso emblematico di disparità di prescrivibilità di due farmaci innovativi, appartenenti alla stessa classe terapeutica, entrambi di documentata efficacia e sicurezza, denunciando come questa disparità sia verosimilmente dettata da logiche non clinico-scientifiche, ma piuttosto a iter burocratici e tetti di spesa.

Il grave problema delle disparità di accesso da parte dei cittadini ai nuovi farmaci è stato più volte sottolineato dalle associazioni dei diritti del malato, che hanno ripetutamente denunciato la mancanza di omogeneità sul territorio nazionale della prescri-

bilità dei farmaci, determinando di fatto una disparità dei LEA assistenza farmaceutica.

La cura del diabete mellito negli ultimi anni ha conosciuto enormi progressi terapeutici, in grado di migliorare sostanzialmente la storia naturale della malattia e la qualità di vita dei pazienti, grazie ad una significativa riduzione delle complicanze acute e croniche^(10,11).

Le più recenti linee guida internazionali e nazionali enfatizzano sempre di più il ruolo dei nuovi farmaci (SGLT2i e GLP1-RA) sia nelle fasi precoci della storia naturale del diabete che nei pazienti con malattia cardiovascolare accertata⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Nonostante l'accumularsi di evidenze scientifiche inoppugnabili riguardo l'efficacia e la sicurezza a breve e a lungo termine delle nuove classi di farmaci, queste sono state rese disponibili in tempi molto variabili fra le varie Regioni, e spesso con accesso normato, come documentato da un'indagine condotta dalla Società Italiana di Diabetologia⁽¹⁵⁾.

Da una parte si dichiara l'urgente necessità di superare il problema dell'inerzia terapeutica, intesa come mancata o ritardata intensificazione terapeutica in presenza di un insoddisfacente controllo metabolico⁽¹⁶⁾, per evitare le importanti ricadute cliniche, sociali ed economiche che essa determina, dall'altra parte i ritardi, le disparità regionali e le problematiche legate all'accesso ai nuovi farmaci rappresentano una delle barriere di sistema maggiormente implicate nell'inerzia terapeutica. In termini di problemi organizzativi, un punto chiave emerso dalla necessità di rivedere i pazienti trattati con semaglutide dopo 4 mesi e non dopo 6 mesi, come da gestione routinaria dei follow-up del paziente con DM2 non insulino-trattato, ha creato non poche difficoltà pratiche nonché un aggravio dei costi al nostro centro di diabetologia.

Esiste pertanto una forte necessità di snellire ed uniformare le procedure di prescrizione dei nuovi farmaci, soprattutto se appartenenti ad una stessa classe terapeutica.

In conclusione, questo studio ancora una volta documenta l'importanza strategica dei GLP1-RA nel migliorare gli outcome clinici dei soggetti con diabete di tipo 2 non controllato e solleva il problema della urgente necessità di rivedere in un'ottica di equità e valorizzazione dell'innovazione i criteri di accesso a farmaci innovativi, soprattutto se appartenenti ad una stessa classe terapeutica, e soprattutto senza penalizzare i farmaci che dalla letteratura sembrano mostrare i benefici più marcati.

Punti chiave

- Esiste una difformità nell'accesso ai nuovi farmaci nelle regioni, non sempre supportata da evidenze scientifiche.
- In Sicilia prima della Nota 100 era in vigore un Piano Terapeutico Regionale della durata di 6 mesi per tutti i GLP1-RA eccetto semaglutide (4 mesi).
- Sui pazienti di real-world, l'effectiveness su HbA1c, glicemia e peso è risultata clinicamente rilevante con l'utilizzo dei due GLP-RA più recenti immessi sul mercato, nonostante i limiti imposti nell'utilizzo della molecola con effetto maggiore.
- È quindi necessario rivedere in un'ottica di equità e valorizzazione dell'innovazione i criteri di accesso a farmaci innovativi, soprattutto se appartenenti ad una stessa classe terapeutica.

Key points

- There is a discrepancy in access to new drugs in the regions, not always supported by scientific evidence.
- Before "AIFA nota 100", a 6-month Regional Therapeutic Plan was in force in Sicily for all GLP1-RAs except semaglutide (4 months).
- On real-world patients, the effectiveness on HbA1c, fasting glycemia and weight was clinically relevant with the use of the two most recent GLP-RAs placed on the market, despite limitations for the molecule with the larger effect.
- It is needed to review the criteria for access to innovative drugs from a perspective of equity and enhancement of innovation, especially when drugs belong to the same therapeutic class.

L'assistenza statistica ed editoriale è stata fornita da CORESEARCH SRL (Maria Chiara Rossi, Giusi Graziano) attraverso un supporto non condizionante di Novo Nordisk S.p.A. Gli autori della pubblicazione sono pienamente responsabili dei contenuti e delle conclusioni. Novo Nordisk S.p.A. non ha influenzato la valutazione dei dati dell'articolo.

Bibliografia

1. Cittadinanzattiva – Tribunale per i diritti del malato. Indagine civica sul grado di accesso ai farmaci innovativi. https://www.cittadinanzattiva.it/files/primo_piano/salute/INDAGINE-CIVICA-SUL-GRADO-DEI-ACCESSO-AI-FARMACI-INNOVATIVI.pdf accesso del 15 ottobre 2021
2. Nicolucci A, Caputi A. Difformità regionali di accesso ai nuovi farmaci per il diabete a distribuzione territoriale. *JAMD* 24:257-263, 2021.
3. Assessorato della Salute Regione Sicilia. Piani Terapeutici per la prescrizione di medicinali c.d. GLP-1R e DPP-4. <https://www.>

aspct.it/dipartimento-del-farmaco/uoc-farmaceutica-convenzionata-monitoraggio-e-farmacovigilanza/modalita-prescrittiva-farmacis-snn/2019/20191023/pt_glp.pdf

4. Ahmann A, Chow F, Vivian F, et al. Semaglutide provides superior glycemic control across SUSTAIN 1–5 clinical trials. *Int J Nutrol* 11(S 01):Trab722, 2018.
5. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:1834–44, 2016.
6. Scott LJ. Dulaglutide: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs* 80, 197–208, 2020.
7. Jendle J, Grunberger G, Blevins T, Giorgino F, Hietpas RT, and Botros FT. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program. *Diabetes Metab Res Rev* 32:776–790, 2016.
8. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 394:121–30, 2019.
9. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, Viljoen A; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 275-286, 2018.
10. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia* 62:3-16, 2019.
11. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, Standl E, Beulens JW. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol* 26:25-32, 2019.
12. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 43:S98-S110, 2020.
13. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 Update to: 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* 43:487-493, 2020.
14. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG_379_diabete_2.pdf accesso del 15 ottobre 2021.
15. Indagine della Società Italiana di Diabetologia (SID) sulle differenze regionali nell'accesso a farmaci, presidi e servizi per la persona con diabete. <https://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/4717-indagine-sid-differenze-regionali> accesso del 15 ottobre 2021.
16. Andreozzi F, Candido R, Corrao S, Fornengo R, Giancaterini A, Ponzani P, Ponziani MC, Tuccinardi F, Mannino D. Clinical inertia is the enemy of therapeutic success in the management of diabetes and its complications: a narrative literature review. *Diabetol Metab Syndr* 12:52, 2020.

ARTICOLO ORIGINALE

Relationship between Time in target and Glycosilated Haemoglobin in a cohort of Type 1 Diabetes paediatric patients with Continuous Glucose Monitoring vs Self-Monitoring Blood Glucose*

Relazione tra Time in Target ed Emoglobina Glicosilata in una coorte di pazienti pediatrici affetti da Diabete di Tipo 1 con monitoraggio glicemico in continuo vs automonitoraggio glicemico

Francesca Silvestri¹, Francesco Costantino¹, Valeria Tromba¹

¹ Sapienza University of Rome, Department of paediatrics diabetology, Policlinico Umberto I, Rome, Italy.

Corresponding author: valeria.tromba@uniroma1.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Silvestri F, Costantino F, Tromba V. Relationship between Time in target and Glycosilated Haemoglobin in a cohort of Type 1 Diabetes pediatric patients with Continuous Glucose Monitoring vs Self-Monitoring Blood Glucose. JAMD 25:112-119, 2022.

DOI 10.36171/jamd22.25.2.6

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received May, 2022

Accepted July, 2022

Published July, 2022

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

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

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Abstract

OBJECTIVE OF THE STUDY In Type 1 Diabetes patients, Time in Target provides important glycometabolic control data and Glycosylated hemoglobin (HbA1c) could now be outdated by Time in Target. Some studies relating to the adult population with Type 1 Diabetes recognize the correlation between Time In Range (TIR%) and HbA1c%. The aim of this study is to evaluate this same relationship in a cohort of paediatric patients with Type 1 Diabetes using two different glyceimic device.

DESIGN AND METHODS This is a retrospective observational study that evaluated 119 patients with Type 1 Diabetes (mean age 11,8±4,4), divided in two main groups, based on monitoring methods (66 CGM, 53 SMBG) and in two subgroups, based on insulin delivery methods (CSII or MDI). The aim was to find correlation between HbA1c% and Time in Target.

RESULTS HbA1c% - TIR% correlation was strongly in the CGM group and moderate in SMBG one. For an increase of TIR of 10%, HbA1c% reduced of 0.45 in the CGM group and 0.31 in the SMBG one. As further results we found that in CGM and SMBG groups the correlation between TDD and HbA1c resulted statistically significant (an increase of TDD corresponding with an increase in HbA1c) and that insulin delivery method (CSII

*A part of the data were accepted for International Conference ATTD 2021 and published on DTT Journal as an abstract and published at the virtual conference as E-poster.

All study participants and their parents or legal guardians provided informed consent to anonymous data collection, analysis, and publication for research purposes. Ethical review is not required for studies involving only retrospective observational data and/or data collected as part of routine patient care.

or MDI) influences TDD only in CGM group: CSII=33 IU ($\pm 16,62$) vs MDI= 19,5 IU ($\pm 16,37$) and doesn't influence HbA1c%: in CGM group CSII=7.4% (± 1.08) vs MDI=7.7% (± 1.00). In SMBG group: CSII=8.35% (± 1.88) vs MDI=8.00% (± 1.24).

CONCLUSIONS In line with the literature, for each increase of 10% in TIR there is a reduction of HbA1c values; in our study, HbA1c% changes by 0.45 in the CGM group and 0.31 in the SMBG group with inference on pediatric population. Furthermore, the use of CSII involves an increase in the TDD.

KEY WORDS type 1 diabetes; technology applied to diabetes; paediatrics; continuous glucose monitoring.

Riassunto

OBIETTIVO DELLO STUDIO Nei pazienti affetti da diabete di tipo 1 il Time in Target fornisce importanti dati sul controllo glicometabolico e può sicuramente affiancare, e forse in futuro sostituire, l'Emoglobina glicosilata. Nella popolazione adulta con diabete di tipo 1 la correlazione tra Time in Range (TIR%) e HbA1c è ormai un dato acquisito. Obiettivo di questo studio è valutare questa stessa relazione in una coorte di pazienti pediatrici con diabete di tipo 1 che usa due differenti sistemi di monitoraggio glicemico.

DISEGNO E METODI È uno studio osservazionale retrospettivo che ha valutato 119 pazienti affetti da diabete di tipo 1 (età media $11,8 \pm 4,4$), divisi in due gruppi principali in base al sistema di monitoraggio glicemico utilizzato (66 CGM, 53 SMBG) e in due sottogruppi in base al metodo di erogazione dell'insulina (CSII or MDI). L'obiettivo è stato trovare una correlazione tra HbA1c e Time in Target.

RISULTATI La correlazione tra HbA1c% - TIR% è forte nel gruppo CGM e moderata in quello SMBG. Per un incremento del TIR del 10%, l'HbA1c% si riduce di 0.45 nel gruppo CGM e di 0.31 nel gruppo SMBG. Come risultati collaterali abbiamo evidenziato che nei gruppi CGM e SMBG la correlazione tra TDD e HbA1c% è risultata statisticamente significativa (un aumento della TDD corrisponde a un incremento dell'HbA1c%) e che il metodo di erogazione dell'insulina (CSII o MDI) influenza la TDD solo nel gruppo CGM: CSII=33 IU ($\pm 16,62$) vs MDI= 19,5 IU ($\pm 16,37$). Non influenza invece l'HbA1c%: nel gruppo CGM con CSII=7.4% (± 1.08) vs MDI=7.7% (± 1.00). Nel gruppo SMBG: CSII=8.35% (± 1.88) vs MDI=8.00% (± 1.24).

CONCLUSIONI In linea con la letteratura, ad ogni aumento di TIR del 10% si associa una variazione dell'HbA1c% di 0.45 nel gruppo CGM e 0.31 nel gruppo SMBG, con inferenza sulla popolazione pediatrica. Inoltre, l'utilizzo del CSII comporta un aumento della TDD.

PAROLE CHIAVE diabete tipo 1; tecnologia applicata al diabete; pediatria; monitoraggio glicemico in continuo.

Introduction

The concept of glucose monitoring is changed after Continuous Glucose Monitoring (CGM) innovation, especially in pediatric population. CGM reports give to the diabetologist, patients and caregiver several data upon which to target insulin doses and enterprise strategies to modify behaviour in Type 1 Diabetes patients (T1D). ADA and ISPAD endorsed CGM use in all Type 1 Diabetes patients of all age.^(1,2)

HbA1c represents the gold standard to evaluate the glycaemic trend of the last three months of Type 1 Diabetes patients and predicts a long-last-term complications. For each HbA1c value, there are a wide range of mean glycaemic values. For example: HbA1c of 8% (64 mmol/mol) could be associated with a good, moderate or worst glycaemic control as highlighted from mean glycaemic values between 128 mg/dL and 249 mg/dL, corresponding to HbA1c of 8% (64 mmol/mol).⁽³⁾

HbA1c doesn't consider individual variables, conditions, or pathologies such as haemolytic anaemia, haemoglobinopathies, pregnancy, haemorrhagic disease in which HbA1c could be lower than real. Furthermore, HbA1c reflects the turnover of red blood cells and glycation process, and it could be possible to estimate the HbA1c through equations.⁽⁴⁾

In patients with several hypoglycaemic episodes, HbA1c is lower. Therefore, HbA1c estimates hyperglycaemia but doesn't give information about hypoglycaemia, glycaemic variability or power and frequency of glycaemic variability within a day. A goal of HbA1c around 7% (58 mmol/mol) is desirable for children and adolescent but difficult to achieve.^(1,5,6) HbA1c target is a challenge to keep glucose in target avoiding hypoglycaemia.⁽⁷⁾

In the paediatric population, diabetes management was prior focused on avoiding hypoglycaemia. Actually, there is evidence about both glycaemic excursions and high glucose levels that cause detri-

mental effects on the developing brain of children, suggesting the importance to mitigate exposure to hyperglycaemia and frequent glucose fluctuations.⁽⁶⁻⁸⁾

HbA1c remains one of the most important parameters of glycometabolic control and is a good predictor of micro-vascular complications, as well as the TIR%. Beck et al.⁽⁹⁾ used DCCT study data⁽¹⁰⁾ and measured association between TIR (70-180 mg/dl) and long term risk of complications (retinopathy and microalbuminuria). For each 10% of increase of TIR, there is an increase of 40% of microalbuminuria and 64% of retinopathy).⁽⁹⁾ Consensus ATTD (2019) standardized “CGM metrics for clinical care” expressing glycaemic values within the reference range: Time in Range (TIR), Time Above Range (TAR), Time Below Range (TBR), that show the percentage of time spent in those range values.⁽¹²⁾ Furthermore, there have been recommended goals for “time in target” for each category of patients (Type 1 and 2 diabetes, gestational diabetes, and high or low-risk patients). Glucose metrics, including time spent in the range (70–180 mg/dL [3.9-10.0 mmol/L], TIR), below the range (<70 mg/dL [3.9 mmol/L], TBR), above range (>180 mg/dL [10 mmol/L], TAR) and coefficient of variation (CV)⁽¹³⁾ can be used as outcomes, to make specific therapeutic decisions, improve communication between healthcare providers, looking together the same report, recommending specific values for each Time in Target.^(12,14)

In literature, there are some studies that evaluate the correlation between Time in Target and HbA1c. Beck et al.⁽¹¹⁾ analysed four studies: JDRF Continuous Glucose Monitoring RCT⁽¹⁵⁾, DIAMOND⁽¹⁶⁾, REPLACE-BG⁽¹⁷⁾, HypoDE⁽¹⁸⁾ performed on adult Type 1 Diabetes patients who used different devices.

In patients who wear Continuous Glucose Monitoring, TIR% provides robust data on the patient's glycometabolic control and represents a measure to predict long-term complications, as well as HbA1c. Beck et al.⁽⁹⁾ used the data of DCTT study⁽¹⁰⁾ and measured the association between TIR (70-180 mg/dl) and development of long-term complications (development or progression of retinopathy and microalbuminuria in the adult population). They showed that for each reduction of 10% of TIR there was an increase of microalbuminuria of 40% (95% CI 25-56). As regard as the correlation between HbA1c and TIR%, Vigersky and McMahon⁽¹⁹⁾ analyzed an adult population with Type 1 and 2 Diabetes and showed that for each variation of 10% of TIR there is a chan-

ge in HbA1c of 0,8%. Indeed, Beck et al.⁽⁹⁾ estimate that in a Type 1 Diabetes population (adults and children), for each reduction of 10% of TIR there is a change of 0,5% of HbA1c.

Parents used CGM as a tool to avoid hypoglycaemia risk⁽²⁰⁾ but not to manage hyperglycaemia.⁽²¹⁾

In this study two different glycaemic monitoring devices and two different infusion delivery modes were compared: Self-Monitoring Blood Glucose (SMBG) vs CGM and Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) vs Multiple Daily Injection (MDI). The goal is to find a significant correlation between Time In Range and HbA1c in a pediatric population using only one type of device. Total MARD in pediatric age of RT-CGM Dexcom G6 is 7,7%^(22, 23) according to International Consensus on Use of CGM.⁽¹¹⁾ Dexcom G6 maintains constant accuracy levels during all sessions of sensor (10 days) and in all situations of glycaemic variation.⁽²⁴⁾

Study design and methods

The hypothesis testing of this study regarded the existing correlation between TIR and HbA1c and the aim of the study was to analyse how HbA1c is influenced by Time in Target in the two groups through correlation measure and linear dependence.

In this retrospective study we have chosen only patients who wear DEXCOM G6 device because it is the most used in our diabetology unit and to reduce bias due to other sensor's structure. All informed consents were obtained from patients' parents. Data were collected from a cohort of children with Type 1 Diabetes conducted to the Diabetologic ambulatory from January to October 2020 and divided in subgroup based on the device worn and mode of insulin delivery. 119 patients with Type 1 Diabetes 0-18 years old (mean age 11,8±4,4) were enrolled and the entire sample was divided in two main groups, one of 66 patients in CGM (DEXCOM G6) and the second group (53 patients) in SMBG. These two groups were further divided into two subgroups by insulin delivery (CSII or MDI). Demographic features are reported in table 1. For each group, HbA1c%, Time on Target (TIR%, TAR%, TBR%) and Total Daily Dose were evaluated. In the SMBG group device data for 15 days before the day of visit were downloaded and the same day laboratory HbA1c was performed. Even if the literature suggests analyzing data with at least 7/day capillary measures⁽²⁵⁾ the average of the measures of our patients was 4,9/day. All values of Time in Target

Table 1 | Demographic sample features.

Variables	Insulin delivery	SMBG	CGM
N patients	CSII	10	29
	MDI	43	37
Male (N)	CSII	5	9
	MDI	18	19
Mean age	CSII	15,3	12,3
	MDI	11,7	10,2
Duration of diabetes (y)	CSII	6,3	6,6
	MDI	4,1	3,4

were distributed (Table 2). Patients performed basal bolus scheme insulin therapy with the number of injections from 4 to 6 per day.

Ambulatory Glucose Profile (AGP) reports of CGM group were analyzed for 14 days period before the day of visit, according to the literature ⁽²⁶⁾, and the same day laboratory HbA1c was performed. The platform in the cloud where we analyzed the data was DEXCOM CLARITY. We considered all CGM metrics (Consensus ATTD 2019).

Statistical analysis was performed using R Software 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and to test the hypothesis of the study we used the Shapiro test, Wilcoxon test, and linear regression model. Shapiro test was used to determine whether continuous variables were normally distributed. Variables with a non-normal distribution were evaluated using the Wilcoxon test and the results are presented as P values.

Results

we analyzed HbA1c% and TIR% variables in CGM group. The negative correlation between variables were statistically significant (p-value =

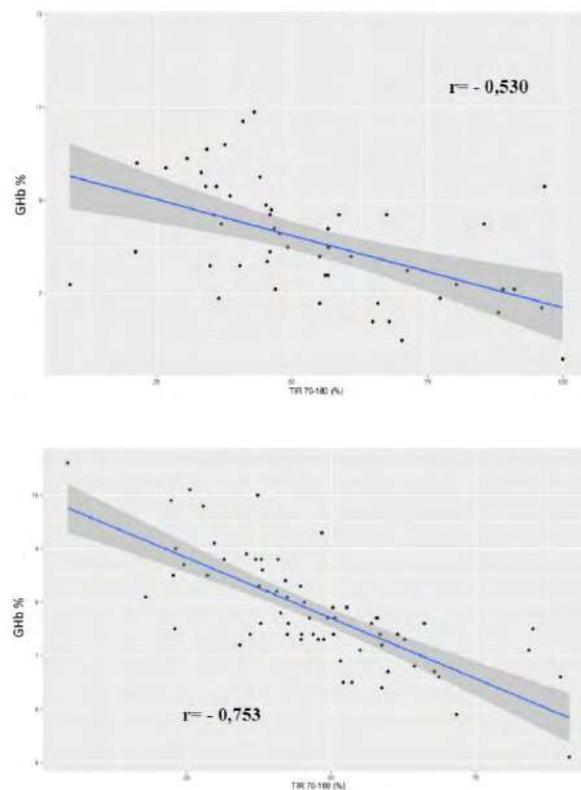
Table 2 | SMBG and CGM metrics characteristics. All values are expressed as average ± standard deviation. NA: Not applicable.

	SMBG group	CGM group
N test/ day	4,85±0,83	NA
Mean blood glucose	170,40±36,02	190,47±30,92
TIR%	54,88±20,80	47,18±17,17
TAR%	41,07±21,41	50,79±17,84
TBR%	4,02±5,50	1,53±1,95
CV%	NA	34,4±6,34
Time use of sensor %	NA	91,74±8,69
GMI%	NA	8,25±0,010

$2.836e-13=0$, $r = -0.7536154$), IC95% [-0.84; -0.63] and through a linear regression model we found an estimated equation in CGM group: $HbA1c (\%) = 9.96 - 0.045 \cdot TIR (\%)$, $b = -0.045 \pm 0.0049$; p-value = $2.84e-13=0$. TIR has a significant effect on HbA1c. For each 10% of increase of TIR, there is a variation of 0,45% of HbA1c (Figure 1). This model explains 57% of HbA1c variability.

In SMBG group (p-value = $6.255e-05=0$, $r = -0.5303524$), there is a moderate negative correlation, IC95% [-0.70; -0.30]. We found an estimate equation: $HbA1c (\%) = 9.80 - 0.031 \cdot TIR (\%)$, $\beta = -0.031 \pm 0.0071$; p-value = $6.26e-05=0$. TIR has a significant effect on HbA1c. For each 10% of increase of TIR, there is a variation of 0,31% of HbA1c. (Figure1). This model explains 28% of HbA1c variability.

Analyzing the median variables (TDD, TIR, TBR, TAR, HbA1c) related to 4 subgroups (CGM-MDI/CSII and SMBG- MDI/CSII) with a non-parametric test of Kruskal Wallis, only for Total Daily Dose and TBR variables significant results were found. As secondary results we found a linear and posi-

**Figure 1** | Linear regression between HbA1c % (GHb%) and TIR% 70-180 in SMBG and CGM group.

tive correlation statistically significant between HbA1c and TDD in CGM group (p-value = 0.0044, $r=0,346$), IC =95%[0.114; 0.543] and in SMBG group (p-value = 0.02344, $r= 0,311$), IC 95% [0.044; 0.536] (Figure 2) and that insulin delivery method (CSII or MDI) influences TDD only in CGM group: CSII=33 IU ($\pm 16,62$) vs MDI= 19,5 IU ($\pm 16,37$) and doesn't influence HbA1c%: in CGM group CSII=7.4% (± 1.08) vs MDI=7.7% (± 1.00). In SMBG group: CSII=8.35% (± 1.88) vs MDI=8.00% (± 1.24).

(Figures 3, 4) In each group we observe that the variable TDD is lower in MDI subgroup compared to CSII, especially in CGM group.

Discussion

As concerned as Time in Target, as highlight by the literature, HbaA1c is negatively correlated to Time in Range 70-180 mg/dl, especially in CGM group. Intuitively, people will spend more time in euglycaemia having lower HbA1c values. In our study for each 10% of increase of TIR, HbA1c% will be reduced by 0,45% in CGM group and 0,31% in SMBG one. As regard as TIR and HbA1c analysis correlation, an Italian study, that enrolled 654 children and adolescents in five Regional Centres for Paediatric Diabetes, confirmed a strong

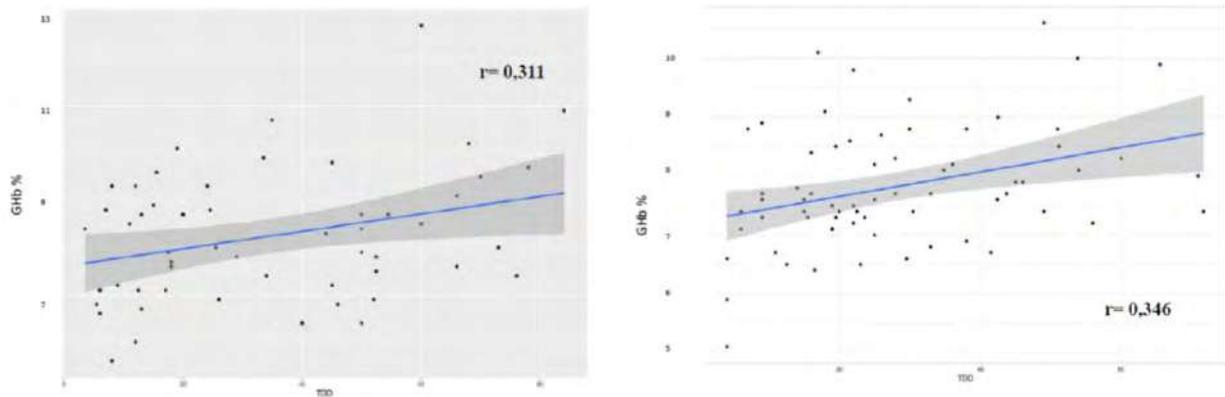


Figure 2 | Linear regression between HbA1c % (GHb%) and Total Daily Dose in SMBG and CGM.

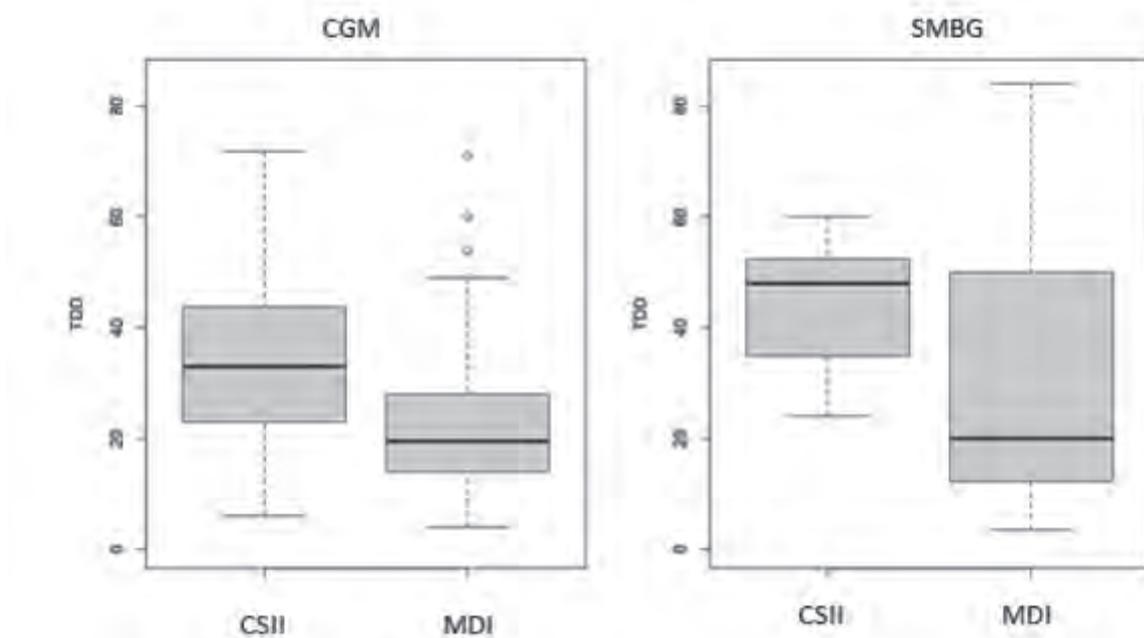


Figure 3 | Boxplots about relationship between Total Daily Dose and infusion delivery mode.

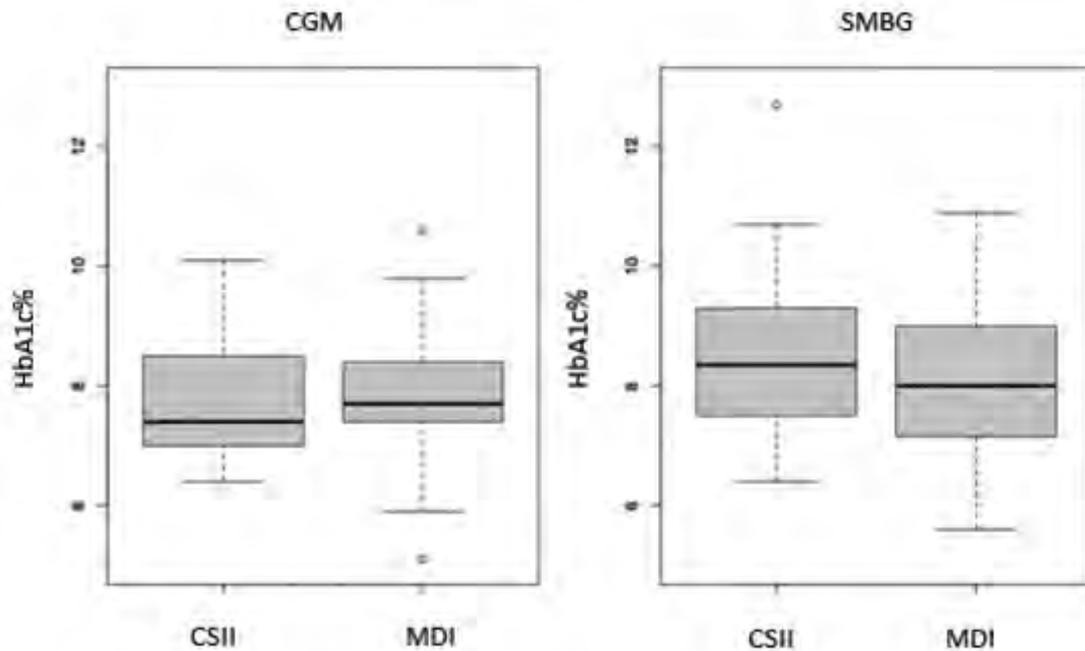


Figure 4 | Boxplots about relationship between HbA1c%(GHb%) and infusion delivery mode.

and negative correlation between these two variables⁽²⁷⁾ but they used data from different device, HbA1c was measured in different laboratories and the population examined was heterogeneous from different regions. We have instead analyzed a pediatric population of a single Centre for Paediatric Diabetes and with a single specific device (Dexcom G6) to avoid bias due to different sensor (specific MARD%, different calibration). In table 3 we evaluate the specific TIR%-HbA1c% correlation and this analysis has inference on pediatric population who wear Dexcom G6.

Analyzing the other CGM metrics, in the post hoc analysis of TBR variables patients with a lower TBR are the ones where they use CGM, both in CSII and in MDI. This result could be explained because who uses CGM is able to prevent hypoglycaemia, thanks to trend arrows. For SMBG group, there isn't a significant divergence but only a trend to spend less time in TBR in CSII subgroup (precision insulin delivery through carbo-counts, manual suspension of basal insulin delivery in case of hypoglycaemia and temporary basal profile could be some of the reasons). As regard as TDD variables, we observed that TDD values in MDI patients are usually lower than CSII ones. Despite of the lower dose of insulin and regardless of the glycaemic monitoring device used, patients with MDI have not a worse glycaemic control. In fact, HbA1c median values don't change be-

tween the two main groups. Unexpectedly, HbA1c variable correlates positively with TDD variables (at the increase of TDD increases the HbA1c). It is difficult to explain which type of population (prepubertal or pubertal) appears in this correlation; considering the mean age of the sample is reasonable to deduce that in adolescents there is often no good metabolic control and therefore they increase the insulin dose to compensate for this; furthermore in the prepubertal stage there is a common insulin resistance linked to changes in the hormonal structure typical of this age.

Unlike other studies in the literature^(11, 20), ours includes only a Type 1 Diabetes pediatric population that uses a single device model (DEXCOM G6), evaluating Clarity AGP reports to minimize bias due to different algorithms^(28,29), age, and type of diabetes. TIR% and HbA1c% correlation related to the paediatric population who use this sensor device was reported in table 3. This table could be of support to health providers for more accurate monitoring of therapy and to avoid quarterly venous blood sampling for HbA1c in Type 1 Diabetes children. Beck et al.⁽¹⁰⁾ used a data set that included 7-point profiles collected every 3 months during the DCCT trial that represents a big data set. In this study, we used data from 43 subjects over 15 days with less information compared to DCCT with a limitation of our study.

Table 3 | HbA1c% and TIR% correlation in CGM and SMBG group.

TIR	Theory HbA1c Laboratory		IC95%	IC95%
	CGM	SMBG		
0%	9,96% (85 mmol/mol)	9,8% (84 mmol/mol)	(9,96%-9,96%)	(9,8%-9,8%)
10%	9,51% (80 mmol/mol)	9,49%(80 mmol/mol)	(9,41%-9,61%)	(9,35%-9,63%)
20%	9,06% (76 mmol/mol)	9,18% (77 mmol/mol)	(8,87%-9,25%)	(8,9%-9,46%)
30%	8,61% (71 mmol/mol)	8,87% (73 mmol/mol)	(8,32%-8,9%)	(8,45%-9,29%)
40%	8,16% (66 mmol/mol)	8,56% (70 mmol/mol)	(7,78%-8,54%)	(8,00%-9,12%)
50%	7,71% (61 mmol/mol)	8,25% (67 mmol/mol)	(7,23%-8,19%)	(7,55%-8,95%)
60%	7,26% (56 mmol/mol)	7,94% (63 mmol/mol)	(6,68%-7,84%)	(7,11%-8,77%)
70%	6,81% (51 mmol/mol)	7,63% (60 mmol/mol)	(6,14%-7,48%)	(6,66%-8,60%)
80%	6,36% (46 mmol/mol)	7,32% (56 mmol/mol)	(5,59%-7,13%)	(6,21%-8,43%)
90%	5,91% (41 mmol/mol)	7,01% (53 mmol/mol)	(5,05%-6,77%)	(5,91%-8,26%)
100%	5,46% (36 mmol/mol)	6,7% (50 mmol/mol)	(4,5%-6,42%)	(5,31%-8,09%)

Conclusions

In conclusion, HbA1c is at the current time the gold standard to evaluate glycometabolic control of diabetes, but it is likely that soon TIR% and other CGM metrics will be more useful and complete than HbA1c. This study has highlighted the close correlation, with inference on a specific population, the pediatric one using the DEXCOM G6 sensor, between TIR% and HbA1c%, and the related table can be useful in clinical practice.

Abbreviations

SMBG–Self Monitoring Blood glucose
 CGM - Continuous glucose monitoring
 CV - Coefficient of variation
 TAR - Time above the range >180 mg/dL (10 mmol/l)
 TBR - Time below the range <70 mg/dL (3.9 mmol/l)
 TIR - Time in range 70–180 mg/dL (3.9–10 mmol/l)
 CSII - continuous subcutaneous insulin infusion – insulin pump therapy
 MDI - Multiple Daily Injections
 HbA1c - Glycated Hemoglobin
 MARD - Mean Absolute Relative Difference
 ADA - American Diabetes Association
 ISPAD - International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes

Punti chiave

- Anche se al momento attuale l'HbA1c rimane il gold standard per la valutazione del controllo glicometabolico nel diabete, il TIR% e le altre metriche CGM sono più utili e complete.
- Probabilmente, il TIR% e le altre metriche CGM sostituiranno a breve l' HbA1c.
- Il monitoraggio glicemico in continuo rappresenta indubbiamente un valore aggiunto nella gestione del diabete di tipo 1 in pediatria.
- Questo studio ha evidenziato la stretta correlazione tra TIR% e HbA1c, con inferenza nella popolazione pediatrica che usa DEXCOM G6.
- È stata prodotta una relativa tabella che può risultare utile al diabetologo pediatra nella sua pratica clinica.

Key points

- Even if HbA1c is at the current time the gold standard to evaluate glycometabolic control of diabetes, TIR% and other CGM metrics are more useful and complete than HbA1c.
- Probably, TIR% and other CGM metrics will replace HbA1c shortly.
- Glycaemic continuous monitoring undoubtedly represents an added value in the management of Type 1 diabetes in pediatrics.
- This study has highlighted the close correlation, with inference on pediatric population using the DEXCOM G6 sensor, between TIR% and HbA1c%.
- A related table that is useful in clinical practice has been extrapolated.

Bibliografia

1. Sundberg F, Barnard K, Cato A, et al. Managing diabetes in pre-school children. *Pediatr Diabetes* 18:499–517, 2017.
2. Sherr JL, Tauschman M, Battelino T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 Diabetes Technologies. *Pediatr Diabetes* 2018.
3. Beck RW, Connor CG, et al. The Fallacy of Average: How Using HbA1C Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care* 40:994–999, 2017.
4. Kovatchev BP. Metrics for glycaemic control - from HbA1c to continuous glucose monitoring. *Nat Rev Endocrinol* 13:425-436, 2017.
5. Dimeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes 2018 ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 105–14, 2018.
6. American Diabetes Association. Children and adolescents: Standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care* 44:S180–99, 2021.
7. Gerhardsson P, Schwandt A, Witsch M, et al. The SWEET project: 10-year benchmarking in 19 countries worldwide is associated with improved HbA1c and increased use of diabetes technology in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 2021.
8. Mauras N, Buckingham B, White NH, et al. Impact of Type 1 Diabetes in the Developing Brain in Children: A Longitudinal Study. *Diabetes Care* dc202125, 2021.
9. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, Close KL. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials *Diabetes Care* 42:400-405, 2019.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. DCCT, The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *NEJM* 329:977-986, 1993.
11. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol* 13:614-626, 2019.
12. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 42:1593–603, 2019.
13. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 21;40:1631–1640, 2017.
14. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the Ambulatory Glucose Profile (AGP). *Diabetes Technol Ther* 15:198–211, 2013.
15. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in a clinical care environment: evidence from the Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring (JDRF-CGM) trial. *Diabetes Care* 33:17-22, 2010.
16. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. DIAMOND Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA* 317:371-378, 2017.
17. Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, et al. REPLACE-BG: A Randomized Trial Comparing Continuous Glucose Monitoring With and Without Routine Blood Glucose Monitoring in Adults With Well-Controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 40:538-545, 2017.
18. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et al. Real-time Continuous Glucose Monitoring in adults with Type 1 Diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 391:1367-1377, 2018.
19. Robert A. Vigersky and Chantal McMahon. The relationship of Hemoglobin A1c to Time in Range in patients with diabetes. *Diabetes technology & Therapeutics Diabetes Technol Ther* 21:81-85 2019.
20. Mauras N, Beck R, Xing D, et al. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time Continuous Glucose Monitoring in the management of Type 1 Diabetes in young children aged 4 to <10 years. *Diabetes Care* 35:204–10, 2012.
21. Di Meglio LA, Kanapka LG, DeSalvo DJ, et al. A Randomized Clinical Trial Assessing Continuous Glucose Monitoring (CGM) Use With Standardized Education With or Without a Family Behavioural Intervention Compared With Finger-stick Blood Glucose Monitoring in Very Young Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* dc201060, 2020.
22. Welsh JB, Zhang X, Puhr SA, et al. Performance of a Factory-Calibrated, Real-time Continuous Glucose Monitoring System in Pediatric Participants With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 13:254-258, 2019.
23. Shah VN, Laffel LM, Wadwa RP, et al. Performance of a Factory-Calibrated Real-time Continuous Glucose Monitoring System Utilizing an Automated Sensor Applicator. *Diabetes Technol Ther* 20:428-433, 2018.
24. Wadwa RP, Laffel LM, Shah VN, et al. Accuracy of a Factory-Calibrated, Real-Time Continuous Glucose Monitoring System During 10 Days of Use in Youth and Adults with Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 20:395-402, 2018.
25. Mazze RS, Lucido D, Langer O, et al. Ambulatory glucose profile: representation of verified self-monitored blood glucose data. *Diabetes Care* 10:111–117, 1987.
26. Riddlesworth TD, Beck RW, Gal RL, et al. Optimal Sampling Duration for Continuous Glucose Monitoring to Determine Long-Term Glycemic Control. *Diabetes Technol Ther* 20:314-316. doi: 10.1089/dia.2017.0455, 2018.
27. Piona C, Marigliano M, Mozzillo E, Rosanio F, Zanfardino A, Iafusco D, Maltoni G, Zucchini S, Piccinno E, Delvecchio M, Maffei C. Relationships between HbA1c and continuous glucose monitoring metrics of glycaemic control and glucose variability in a large cohort of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 177:108933. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108933. Epub 2021 Jun 30. PMID: 34216681, 2021.
28. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 31:1473-8, 2008.
29. Johnson ML, Martens TW, et al. Utilizing the Ambulatory Glucose Profile to Standardize and Implement Continuous Glucose Monitoring in Clinical Practice. *Diabetes Technology & Therapeutics* 21, Supplement 2, 2019.

REVIEW

Pancreas artificiale: rassegna dei sistemi attualmente disponibili in Italia per la cura del diabete mellito di tipo 1

Advanced hybrid closed-loop: review of the current systems available in Italy for the treatment of type 1 diabetes mellitus

Mariarosaria De Luca^{1,2}, Michele Modestino^{1,2}, Olimpia Iacono^{1,2}, Anna De Simone^{2,3}, Vincenzo Guardasole^{1,2}, Angelo Foglia^{2,4}

¹Dipartimento di scienze mediche traslazionali, Università Federico II, Napoli. ²AMD (Associazione Medici Diabetologi) Campania. ³UOC TIGUCAV, AORN Cardarelli, Napoli. ⁴UOC Medicina Interna, DH Diabetologia, PO dei Pellegrini, Asl Na1 Centro, Napoli.

Corresponding author: guardaso@unina.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation De Luca M, Modestino M, Iacono O, De Simone A, Guardasole V, Foglia A. Pancreas artificiale: rassegna dei sistemi attualmente disponibili in Italia per la cura del diabete mellito di tipo 1. *JAMD* 25:120–129, 2022.

DOI 10.36171/jamd22.25.2.1

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received January, 2022

Accepted March, 2022

Published May, 2022

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

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

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Abstract

AIM Pump therapy is recommended in people with DMT1 to achieve glycemic goals and a better quality of life. Aim of the study is to describe and compare Hybrid Closed-loop systems currently available in Italy.

MATERIAL AND METHODS Three different Hybrid Closed-loop systems currently used in Italy have been analyzed in literature and in their respective datasheets: MiniMed™ 780G with CGM Guardian and SmartGuard algorithm, Tandem t:slimX2 with CGM Dexcom G6 and Control IQ algorithm e Accu-Check Insight with CGM Dexcom G6 and DBLG1 algorithm. The main Hybrid Closed-loop open-source systems (Do It Yourself - Artificial Pancreas System) have been also considered.

RESULTS The Medtronic 780G system uses the Guardian 4 sensor, while the Tandem and Accu-check Insight systems use the Dexcom G6 sensor. Their algorithms (PID for Medtronic and MPC for Tandem and Accu-check Insight) are integrated into the insulin pump. During pivotal studies, depending on the study population and baseline HbA1c, these systems achieve a % of time in target between 65% and 76% with a low risk of hypoglycaemia. OpenAPS is the first open-source system developed to automate glycaemic control, whose algorithm was created and subsequently updated by the users themselves.

CONCLUSION This review summarizes the main features of Hybrid Closed-loop systems and should be considered as a consultation tool for an appropriate use of this technology.

KEY WORDS diabetes; insulin pump; hybrid closed loop.

Riassunto

OBIETTIVO DELLO STUDIO La terapia con microinfusore è raccomandata nelle persone con DMT1 per il raggiungimento degli obiettivi glicemici e di una migliore qualità di vita. Lo studio si propone di confrontare i diversi sistemi ibridi ad ansa chiusa attualmente disponibili in Italia al fine di valutare le caratteristiche di ognuno di essi, riconoscere il profilo del paziente a cui destinarli e prendere decisioni terapeutiche informate e consapevoli.

DISEGNO E METODI È stata analizzata la letteratura e le schede tecniche relative a 3 diversi sistemi ibridi ad ansa chiusa attualmente commercializzati in Italia: MiniMed™ 780G associato al CGM Guardian e algoritmo SmartGuard, Tandem t:slimX2 associato al CGM Dexcom G6 con algoritmo Control IQ e Accu-Check Insight associato al CGM Dexcom G6 con algoritmo DBLG1. Sono stati inoltre analizzati i principali sistemi Hybrid Closed-loop open-source (Do It Yourself – Artificial Pancreas System).

RISULTATI Il sistema Medtronic 780G utilizza il sensore Guardian 4, mentre i sistemi Tandem e Accu-check Insight utilizzano il sensore Dexcom G6. I loro algoritmi (PID per Medtronic ed MPC per Tandem ed Accu-check Insight) sono integrati alla pompa insulinica. Durante gli studi pivotali, a seconda della popolazione dello studio e dell'HbA1c di base, questi sistemi raggiungono una percentuale di tempo trascorsa nell'intervallo target tra il 65% ed il 76% con un basso rischio di ipoglicemia. OpenAPS è il primo sistema open source sviluppato per automatizzare il controllo glicemico, il cui algoritmo è stato creato e successivamente aggiornato dagli utenti stessi.

CONCLUSIONI Una conoscenza approfondita e aggiornata delle più recenti tecnologie è fondamentale affinché il team diabetologico possa guidare i propri pazienti, fornendo loro l'educazione ed il supporto necessari ad una scelta di cura condivisa e consapevole. Questa rassegna riassume in modo pragmatico le principali caratteristiche dei sistemi Hybrid Closed-loop e si pone come strumento di consultazione per un utilizzo più appropriato di questa tecnologia.

PAROLE CHIAVE diabete mellito; microinfusori; hybrid closed loop.

Introduzione

Negli ultimi anni si è assistito ad una vera e propria rivoluzione nella cura delle persone con diabete

mellito di tipo 1 (DMT1) grazie al numero crescente di tecnologie disponibili per il monitoraggio glicemico e per la somministrazione di insulina e al progressivo perfezionamento delle stesse.

Tutte le linee guida nazionali ed internazionali raccomandano la terapia con microinfusore nei soggetti con DMT1 per favorire il raggiungimento degli obiettivi glicemici e di una migliore qualità di vita⁽¹⁾. In Italia, le Linee Guida AMD-SID e il documento del gruppo di studio intersocietario AMD-SID-SIEDP “Tecnologia e Diabete” raccomandano l'uso del microinfusore in persone con diabete mellito di tipo 1 che, nonostante terapia multiiniezione intensiva e ottimizzata, presentino livelli di HbA1c superiori al target desiderabile e/o presentino un elevato numero di episodi di ipoglicemia ricorrente, grave o notturna⁽²⁻⁵⁾.

Il panorama dei dispositivi in commercio è molto ampio e la ricerca prosegue con l'obiettivo finale di “chiudere l'ansa”, ovvero rendere la somministrazione di insulina completamente automatica, senza alcun input da parte del paziente, creando così un vero e proprio pancreas artificiale. Il primo passo verso tale obiettivo è stato creare un collegamento tra sensore e microinfusore finalizzato a prevenire l'ipoglicemia. È stata così introdotta la funzione LGS (Low Glucose Suspend), utilizzata per la prima volta nel 2009 da Medtronic (Minimed Medtronic, Northridge USA) in Minimed™ Paradigm Veo, che sospende l'erogazione di insulina basale al raggiungimento di una preimpostata soglia di ipoglicemia. Nel 2015, con Minimed™ 640G, è stata introdotta la funzione PLGS (Predictive Low Glucose Suspend), che sospende l'erogazione di insulina basale in previsione del raggiungimento, entro 30 minuti, di un evento ipoglicemico. In entrambi tali sistemi, l'erogazione di insulina basale dipende dalle impostazioni inserite dall'utente. Il primo tentativo di automatizzare l'erogazione di insulina basale è stato rappresentato dal Minimed™ 670G, sistema HCL (Hybrid closed loop), cioè ad ansa chiusa in quanto l'erogazione di insulina basale è automatizzata e regolata sulla base delle glicemie rilevate dal sensore, ed ibrido poiché per l'erogazione di boli prandiali e correttivi è necessario l'intervento del paziente.

L'ultima evoluzione è rappresentata dall'AHCL (Advanced Hybrid Closed Loop), in cui il sistema è avanzato in quanto capace di controllare la glicemia anche attraverso boli correttivi automatici. Tutti i sistemi AHCL attualmente disponibili sono composti da componenti fisici simili e differiscono per la

tipologia e l'implementazione di un algoritmo di intelligenza artificiale che permetta lo svolgimento di queste funzioni. Le componenti fisiche del sistema sono: un sensore CGM (Continuous Glucose Monitoring) che effettua la misurazione in continuo della glicemia, un microinfusore che eroga l'insulina e un algoritmo che può essere contenuto nel microinfusore stesso o in un dispositivo esterno. Gli algoritmi presenti nei sistemi attualmente commercializzati sono basati su due modelli: il modello PID (Proporzionale-Integrale-Derivativo) che tenta di raggiungere il target glicemico basandosi sulle glicemie pregresse e la velocità con cui la glicemia si modifica, senza effettuare una previsione della glicemia in senso stretto, oppure il modello MPC (Model Predictive Control) che modifica la somministrazione di insulina in modo che la glicemia predetta si avvicini quanto più possibile alla glicemia target.

In questo contesto, i sistemi AHCL rappresentano il passaggio tecnologico più recente che integra i dati provenienti dal CGM e dal microinfusore per automatizzare la somministrazione di insulina, lasciando all'utente la sola necessità di inserire i carboidrati assunti con i pasti.

In questo scenario, i sistemi ad ansia chiusa rappresentano il modello di tecnologia ad oggi più avanzata che integra il monitoraggio glicemico continuo con la pompa per l'insulina, attraverso un algoritmo informatico che consente l'erogazione almeno in parte (ibrida) automatizzata.

L'obiettivo di questo documento è quello di confrontare i sistemi commerciali a circuito chiuso attualmente disponibili in Italia, al fine di raccogliere le principali caratteristiche di ciascuno di essi, riconoscere il profilo del paziente cui destinarli e prendere decisioni terapeutiche informate e consapevoli in un mercato in così rapida evoluzione.

Descrizione dei sistemi closed-loop attualmente disponibili in Italia

Medtronic 780G

Il sistema MiniMed 780G (Minimed Medtronic, Northridge) USA è un sistema Advanced Hybrid-Closed-Loop (AHCL) (con la possibilità di erogare non solo insulina basale ma anche boli correttivi ogni 5 minuti), caratterizzato dalla coesistenza di una duplice modalità di erogazione di insulina: quella automatica (grazie all'algoritmo SmartGuard – Me-

dtronic, installato all'interno del microinfusore), regolata in base ai valori di glucosio del sensore e quella manuale, quando la funzione SmartGuard non è attiva (sovrapponibile a quella del microinfusore con funzione LGS/PLGS). Il sistema è composto da un microinfusore che comunica con il sensore Guardian, di cui l'ultima versione è il Guardian 4, e con il trasmettitore Guardian link, che, applicato al sensore, raccoglie i dati misurati e li trasmette in modo wireless ai dispositivi di monitoraggio. Fanno parte del sistema, inoltre, il glucometro Accucheck Guide Link, le cui rilevazioni vengono inviate automaticamente al microinfusore per la gestione delle calibrazioni del sensore e la piattaforma Carelink, ovvero il software per la gestione e l'analisi dei dati di infusione sottocutanea di insulina e/o di monitoraggio continuo del glucosio.

Il sistema utilizza l'algoritmo Smart-Guard. L'algoritmo combina elementi di tipo PID (Proporzionale-Integrale-Derivativo) ad altri legati ad una logica di adattamento predittivo. L'algoritmo PID gestisce la basalizzazione automatica: regola l'infusione di insulina sulla base della deviazione tra la glicemia effettiva e il target glicemico (componente proporzionale), sulla base della differenza tra l'area sotto la curva della glicemia misurata e della glicemia "target" (componente integrale) e sulla base dell'entità e direzione della variazione istantanea della glicemia (componente derivativa). Sistemi di Safe Correction regolano le correzioni manuali e i microboli di correzione automatica basandosi su simulazioni degli andamenti glicemici futuri nelle 2 ore successive (riduce l'erogazione della correzione per glicemie ≤ 80 mg/dL nelle 2 ore successive). Analogamente, l'algoritmo utilizza per il bolo ai pasti sistemi di Safe Meal Bolus, basati su simulazioni degli andamenti glicemici futuri nelle 4 ore successive (riduce l'erogazione del bolo per glicemie ≤ 50 mg/dL) nelle 4 ore successive⁽⁶⁾. In altre parole, la funzione SmartGuard utilizza le informazioni sui pasti, i valori di glucosio del sensore e i valori target SmartGuard per controllare l'erogazione di insulina basale. Consente inoltre di erogare automaticamente un bolo di correzione al fine di correggere un valore alto di glucosio. Quando la funzione SmartGuard è attiva, l'insulina basale, somministrata sotto forma di microboli ogni 5 minuti, viene aumentata o ridotta in modo automatico sulla base delle concentrazioni di glucosio interstiziali rilevate dal sensore. Il microinfusore può erogare automaticamente un bolo correttivo quando la funzione SmartGuard stabilisce la necessità di una

correzione, in modo da massimizzare il periodo di tempo speso entro il range compreso tra 70 mg/dL e 180 mg/dL. Trattandosi di un bolo automatico, non è necessaria alcuna azione del paziente. Il sistema consente di scegliere tra 3 differenti valori di target glicemico (100, 110 e 120 mg/dL), e ciò lo differenzia dal modello precedente, che prevedeva un unico valore target (120 mg/dl). È possibile impostare un target temporaneo a 150 mg/dL per eventi quali l'attività fisica o altre circostanze in cui è necessaria una minore quantità di insulina. In questo modo verranno anche inibiti i boli di correzione automatici.

Il sistema MiniMed 780G (AHCL) rappresenta un avanzamento rispetto al MiniMed 670G (HCL), già dotato di automazione. Il trial clinico randomizzato FLAIR ha paragonato l'utilizzo per 12 settimane di Minimed 670G (HCL) con Minimed 780 (AHCL) in adolescenti e giovani adulti, dimostrando una riduzione di HbA1c da 7.9% a 7.6% con HCL e a 7.4% con AHCL versus baseline; si è inoltre osservato un aumento del Time In Range (TIR) da 57%, a 63% e a 67% rispettivamente. Il tempo trascorso in iperglicemia (> 180 mg/dl) si è significativamente ridotto da HCL a AHCL (37% vs 34% rispettivamente⁽⁷⁾). In uno studio pilota condotto su adolescenti e adulti con diabete di tipo 1 che utilizzano sistemi AHCL, Carlson AL et al hanno dimostrato un aumento del time-in-range e una riduzione di HbA1c, con valori medi di 74.5±6.9% e 7.0±0.5% rispettivamente. Un ulteriore incremento di TIR (>81%) è stato osservato nel periodo notturno. È stata inoltre osservata una riduzione del Time Below Range (TBR) < 70 mg/dl totale, giornaliera o notturna e del Time Above Range (TAR) > 180 mg/dl per tutti i gruppi d'età⁽⁸⁾. In uno studio randomizzato e controllato sul sistema AHCL in bambini, adolescenti e adulti, la percentuale di utenti che hanno raggiunto TIR >70% è aumentata dal 12% al basale al 51% durante l'uso di AHCL⁽⁹⁾. In un recente studio real world che ha coinvolto oltre 4000 utilizzatori si è osservata una glicata media del 6,8±0,3%, TIR del 76,2±9,1%, TBR<70 del 2,5±2,1% e TAR>180 del 21,3±9,4%. Il 77,3% e il 79,0% degli utenti ha raggiunto un TIR >70% e una glicata <7,0%, rispettivamente⁽¹⁰⁾.

Tandem t:slimX2

Il Tandem t:slim X2 (Tandem Diabetes Care, Inc. San Diego, USA) è un sistema ibrido a circuito chiuso avanzato, caratterizzato dalla coesistenza di una duplice modalità di erogazione di insulina: quella automatica e quella manuale. Autorizzato al com-

mercio da gennaio 2020, esso utilizza una tecnologia innovativa denominata Basal/Control-IQ, di proprietà della Tandem Diabetes Care, basata su un algoritmo di controllo sviluppato de novo da un gruppo di studio dell'Università della Virginia. Il sistema nel complesso comprende il microinfusore per insulina t:slimX2, contenente l'algoritmo basato su modello incorporato (l'unico algoritmo che, ad oggi, può essere aggiornato mediante reinstallazione del software sul medesimo dispositivo) e un sistema CGM Dexcom G6 (Dexcom Inc. San Diego, USA) integrato. La tecnologia Control-IQ deve essere attivata e programmata. Essa utilizza i dati del CGM e l'insulina erogata per prevedere i livelli di glucosio con un anticipo di 30 minuti, regolando di conseguenza la somministrazione di insulina e offrendo la possibilità di correzione automatica con boli. Nell'impostazione del profilo personale viene richiesto di definire: la Velocità Basale, il Fattore di Sensibilità (FSI), il Rapporto Insulina Carboidrati (I:C) e, impostando l'opzione carboidrati ON, permette il calcolo dei carboidrati. In questo caso sarà necessario impostare il peso (range accettato 25-140Kg) e la Dose Totale Giornaliera (DTG) di insulina (DTG: 10-100U). Il target BG per i boli di correzione è di default 110mg/dL. Grazie alla tecnologia presente il sistema analizza i dati correnti e prevede l'andamento dei prossimi 30 minuti: se prevede che i valori glicemici del sensore diminuiranno al di sotto di un valore target (di default 112,5 mg/dL), nei successivi 30 minuti l'erogazione di insulina basale viene ridotta, mentre quando è previsto che la glicemia possa essere <70 mg/dL entro tale lasso di tempo, allora la somministrazione basale viene interrotta. Al contrario se prevede che i valori glicemici saranno >160 mg/dL, l'insulina basale viene aumentata. Inoltre, se i valori glicemici attesi supereranno 180 mg/dL, Control-IQ calcola una correzione automatica tramite un bolo valutando la sensibilità insulinica e un target di 110 mg/dL ed erogando il 60% del valore calcolato per restare in sicurezza. Le correzioni automatiche sono consentite fino a una volta all'ora, se necessario. Obiettivi diversi di trattamento si applicano quando viene abilitata la modalità sonno od attività fisica. Ad esempio, durante il sonno l'intervallo target è ridotto a 120 mg/dL, data la minore influenza di variabili esterne ed è inoltre bloccata l'erogazione di boli di correzione automatici; tale opzione si può attivare in automatico o manualmente e prevede almeno 5h di sonno. Se la connessione al CGM viene persa o interrotta per 20 min o più il sistema Control-IQ

smetterà di regolare automaticamente l'erogazione dell'insulina e il microinfusore tornerà al Profilo Personale attivo impostato fino al ripristino della connessione. Una volta restaurata la connessione, Control-IQ riprenderà automaticamente. Il device t:slimX2 è dotato di connessione bluetooth grazie alla quale comunica al sensore, porta USB per ricarica, aggiornamento e scarico dati su piattaforma online Diasend Glooko (Mountain View, USA).

Il sistema è stato testato in due grandi studi randomizzati controllati (RCT) che hanno confrontato Control-IQ con un microinfusore potenziato dal sensore (SAP). Entrambi gli studi facevano parte dell'International Diabetes Closed Loop (IDCL) Trials sponsorizzati dal National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Lo studio di Brown et al ha arruolato 168 partecipanti di età pari o superiore a 14 anni con sistema Control-IQ versus SAP. Tutti i pazienti arruolati hanno completato la prova di 6 mesi. Lo studio ha soddisfatto tutti i suoi outcomes primari e secondari predefiniti, con aumento dell'11% del tempo nel range di glicemia 70-180 mg/dL, riduzione del tempo con glicemie <70 mg/dL dello 0,9% senza alcun episodio ipoglicemico grave, e riduzione di HbA1c dello 0,3% con Control-IQ rispetto a SAP⁽¹¹⁾. Un ulteriore studio randomizzato che ha arruolato 101 partecipanti di età compresa tra 6 e 13 anni ha raggiunto risultati simili a quelli ottenuti con la popolazione adulta: control-Q a confronto con SAP ha comportato un aumento dell'11% del tempo entro 70-180 mg/dL, riduzione dello 0,4% del tempo <70 mg/dL senza episodi ipoglicemici gravi e riduzione di HbA1c di 0,4%. Questi studi hanno portato all'autorizzazione della FDA di questo sistema per uso clinico negli adulti e nei bambini dai 6 anni in su⁽¹²⁾. In un ulteriore studio è stata eseguita un'analisi retrospettiva di pazienti con tecnologia Control-IQ che hanno caricato i dati del sistema sulla piattaforma t:connect web di Tandem. Sono stati esaminati 9451 pazienti con età superiore ai 6 anni, valutando 2 settimane di dati di monitoraggio CGM prima e 12 mesi dopo l'inizio dell'uso della tecnologia Control-IQ. In totale 9451 utenti hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Di questi utenti, 9010 (96,8%) avevano >75% dei loro dati CGM disponibili, ovvero dati sufficienti per un calcolo affidabile degli esiti glicemici. Al basale il TIR (70-180 mg/dL) è stato di 63,6% ed è risultato aumentato al 73,6% per i 12 mesi di utilizzo della tecnologia Control-IQ. Il tempo percentuale mediano <70 mg/dL è rimasto circa l'1%⁽¹³⁾.

Accu-Chek Insight

Il DBLG1 System è un sistema hybrid closed loop caratterizzato dall'omonimo algoritmo, sviluppato da Diabeloop (Grenoble, Francia) e basato su un modello predittivo di controllo (MPC), installato su un dispositivo mobile (simile a *smartphone*) che in Italia comunica con microinfusore Accu-check Insight (Roche Diabetes Care, Basel, Svizzera) ed un sensore Dexcom G6 per il monitoraggio in continuo della glicemia⁽¹⁴⁾. L'algoritmo MPC sfrutta elementi di machine learning integrando le misurazioni del CGM, le quantità di insulina somministrata ed i pasti per prevedere le variazioni della glicemia in un arco temporale di tre ore e modificare la terapia per massimizzare il tempo trascorso in normoglicemia. L'algoritmo, nel caso preveda un'ipoglicemia, tenta prima di ridurre o sospendere la somministrazione di insulina basale, ma, se questo non dovesse essere sufficiente, consiglia al paziente la quantità di carboidrati a rapido assorbimento da assumere per riportare la glicemia nel target impostato.

L'algoritmo DBLG1 permette di automatizzare la somministrazione di insulina senza necessità di effettuare calibrazioni, richiedendo all'utente di inserire unicamente i carboidrati assunti con i pasti ed il tipo e durata di esercizio fisico eventualmente svolto. L'algoritmo è dotato di capacità self-learning e presenta dei moduli specifici per la prevenzione dell'ipoglicemia e la gestione dell'attività fisica preannunciata.

Durante la fase di inializzazione è necessario l'inserimento di quattro parametri:

- peso del paziente: l'algoritmo utilizza questo parametro per stimare il fattore di sensibilità insulinica e la quantità di carboidrati di emergenza;
- carboidrati medi assunti ad ogni pasto: l'algoritmo utilizza questo parametro per stimare il rapporto insulina/carboidrati medio del paziente;
- dose totale di insulina di un periodo rappresentativo;
- profilo basale di sicurezza: la quantità di insulina basale, divisa per fasce orarie, somministrata abitualmente. L'algoritmo utilizza questo parametro come parametro di sicurezza.

Il sistema presenta altri parametri liberamente accessibili e modificabili per meglio adattarsi alle necessità del singolo paziente:

- valore target della glicemia;
- soglia di ipoglicemia;
- aggressività nel range di iperglicemia: indica la velocità con cui l'algoritmo tenterà di risol-

vere l'iperglicemia attuale tramite boli di correzione:

- aggressività nel range di normoglicemia: indica la velocità con cui l'algoritmo tenterà di risolvere l'iperglicemia prevista tramite modifiche della velocità basale;
- aggressività durante i pasti: permette di modificare la dose di insulina prandiale in maniera percentuale rispetto a quella calcolata dall'algoritmo.

La sicurezza e l'efficacia di questo sistema è stata valutata da numerosi studi clinici, sia in condizioni sperimentali che di real life. Hanaire et al. hanno valutato la capacità del sistema di rispondere ad un pasto abbondante ed all'esercizio fisico comparandolo con una terapia con un sistema in SAP. I pazienti in trattamento con il sistema DBLG1 presentavano TIR maggiore rispetto ai pazienti in trattamento con SAP, mentre il tempo trascorso in ipoglicemia risultava di breve durata e non differente tra i due gruppi⁽¹⁵⁾.

Amadou et al. hanno analizzato i dati di 25 pazienti, precedentemente trattati con SAP, dopo 6 mesi di terapia con DBLG1. I risultati hanno evidenziato un miglioramento sia del TIR (tempo trascorso in TIR aumentato del 33%, mentre la percentuale di pazienti con TIR>70% è aumentata da 8% a 58%) che del TBR (tempo trascorso in TBR ridotto dal 2.4% al 1.3% e percentuale di pazienti con TBR<4% da 80% a 100%). Nessun evento avverso è stato riportato⁽¹⁶⁾.

Nel trial randomizzato e controllato di Benhamou et al, condotto su 63 pazienti con diabete mellito di tipo 1, sono stati riportati cinque episodi ipoglicemici nel gruppo in trattamento con DBLG1: di questi, nessuno è stato dovuto ad un errore diretto dell'algoritmo, bensì a problemi tecnici (i.e. malfunzionamento della pompa), errori in fase di inizializzazione (errore nell'associare il trasmettitore alla pompa giusta) oppure a negligenza nei confronti delle indicazioni dell'algoritmo⁽¹⁷⁾.

Confronto tra sistemi closed-loop

Le principali caratteristiche dei sistemi Hybrid Closed-loop attualmente commercializzati in Italia sono presentate in tabella 1.

Open source closed loop systems

mentre le principali case produttrici hanno commercializzato microinfusori collegati ai rispettivi sistemi

CGM (Continuous Glucose Monitoring) solo negli ultimi due anni, comunità di pazienti esperti hanno già da tempo sviluppato e messo a disposizione della comunità prototipi di pancreas artificiale, più comunemente noti come "do-it-yourself artificial pancreas system, *DIY APS*". Questi sistemi non sono attualmente approvati dagli organi regolatori ma gli autori hanno deciso di includerli nella presente revisione in quanto sono già utilizzati da numerosi soggetti con diabete mellito di tipo 1 in Italia. Riteniamo pertanto sia necessario includere informazioni dettagliate su questi sistemi.

OpenAPS è il primo sistema open source sviluppato per automatizzare il controllo glicemico, il cui algoritmo è stato creato e successivamente aggiornato dagli utenti stessi. Nello specifico, le caratteristiche dell'algoritmo possono essere modificate da ciascun utilizzatore continuamente, accedendo ad una piattaforma web. Non si tratta, quindi, di una forma di machine learning auto-apprendente, in quanto ogni modifica all'algoritmo è aggiunta e revisionata dagli utenti. L'algoritmo automatizza l'erogazione di insulina di una pompa insulinica monitorando i dati di un dispositivo CGM. Ci sono tre sistemi disponibili: OpenAPS (2015, in esecuzione su un piccolo computer Linux); AndroidAPS (2017, stesso algoritmo di OpenAPS ma su telefono Android) e Loop (2016, in esecuzione su iPhone con RileyLink per interfacciarsi con le pompe). L'applicazione software più utilizzata è AndroidAPS e può comunicare con numerose pompe per insulina disponibili in commercio dotate di Bluetooth (ad esempio, Dana RS, Roche Spirit Combo o Insight) e anche le pompe Medtronic 512-554 con un RileyLink. Tutti gli APS "fai da te" utilizzano sistemi CGM esistenti (per esempio Free style con adattatore MiaoMiao o Dexcom⁽¹⁸⁻²¹⁾).

Vari studi retrospettivi hanno dimostrato che l'uso di questi sistemi è associato alla riduzione significativa di HbA1c e ad aumento del Time In Range (TIR) e che il beneficio glicemico è ottenuto senza l'incremento del rischio di ipoglicemie.

Melmer et al. hanno analizzato i dati CGM di 80 utenti OpenAPS: il controllo glicemico utilizzando OpenAPS è stato paragonabile ai risultati di sistemi più rigorosamente sviluppati e testati⁽²²⁾. Tuttavia, OpenAPS era stato utilizzato da una coorte altamente selezionata, motivata e tecnologicamente avanzata. Uno studio italiano condotto su 30 persone con DM 1 che hanno condiviso e autoriportato i loro dati e le esperienze derivanti dall'utilizzo di questo sistema con CGM Dexcom G5 e microinfusore Dana Diabeca-

Tabella 1 | Principali caratteristiche dei sistemi Hybrid Closed-loop attualmente commercializzati in Italia.

	Medtronic 780g	Tandem t:slimx2	Accu-chek insight
Microinfusore	Medtronic 780g	Tandem t:slimx2	Accu-chek insight
Sensore	Guardian sensor	Dexcom g6	Dexcom g6
Durata del sensore	7 Giorni	10 Giorni	10 Giorni
Numero di calibrazioni	Nessuna	Nessuna	Nessuna
Algoritmo utilizzato	Pid	Mpc	Mpc
Target glicemici personalizzabili	100, 110, 120 Mg/dl, target temporaneo 150 mg/dl	112.5-160 Mg/dl (veglia); 112.5-120 Mg/dl (sonno) 140-160 mg/dl (esercizio)	Tra 100 e 130 mg/dl
Intervallo tasso basale (u/h)	0 - 35 U/h	0.1 - 15 U/h	0.02 - 25 U/h
Incremento tasso basale (u/h)	<ul style="list-style-type: none"> • 0,025 U/h per quantità basali comprese tra 0 e 0,975 unità • 0,05 U/h per quantità basali comprese tra 1 e 9,95 unità • 0,1 U/h per quantità basali comprese tra 10 e 35 unità 	0.001 U/h	0,01 (Da 0,02 u/h a 5,00 u/h) 0,1 (da 5,00 u/h a 25,0 u/h)
Intervallo del bolo (u)	0-25	0.05-25	0-50
Incremento bolo (u)	0,025 / 0,05 / 0,1	0,01	0,1 / 0,2 / 0,5 / 1,0 / 2,0
Profili basali alternativi*	8	6	5
Durata basale temporanea*	30 Min - 24 h	15 -72 H	15 Min - 24 h
Boli alternativi*	Normale, onda quadra, onda doppia	Bolo prolungato	Bolo prolungato e bolo multiwave
Software compatibili per lo scarico	Carelinktm system	Clarity (sensore) Diasend Download pompa manuale	Yourloops
Durability reservoir (giorni)	3 Giorni	3 Giorni	3 Giorni
Dimensioni (mm)	97 × 54 × 25	79.5 x 50 x 15	84 × 52 × 19
Peso (gr)	106	112	122
Temperatura di esercizio (c°)	5-40	5-37	5-40
Pressione di esercizio (hpa)	700-1060	400-3000	550-1060
Volume serbatoio (u)	300 (Minimed mmt-332a) o 180 (minimed mmt-326°) u	300 U	Novorapid pumpcart 160u (preimpiata) Fiasp pumpcart 160 U (preimpiata)
Resistenza all'acqua	Fino a 3,6 metri	Fino a 1 metro per 30 minuti	Fino a 1,3 metri per 60 minuti

* Funzioni utilizzabili soltanto in modalità manuale.

re (Sooil, Seoul, Corea del Sud) ha evidenziato una significativa diminuzione di HbA1c (da 7.17% a 6.61%) e del tempo in ipoglicemia (da 8.55% a 2.48%). In aggiunta si è osservata una riduzione del tempo in iperglicemia e un aumento del TIR, ma le differenze

non sono state statisticamente significative. Nessun evento avverso è stato registrato (chetoacidosi diabetica, ipoglicemia severa)⁽²³⁾. I risultati glicemici di 22 bambini che utilizzavano i sistemi AndroidAPS o Smartguard durante un campo di sci invernale di tre

giorni hanno mostrato che Android APS è un'alternativa sicura rispetto alla "tecnologia Smartguard" durante e dopo attività fisica sostenuta⁽²⁴⁾.

I sistemi di pancreas artificiale OpenAPS offrono il vantaggio di potersi adattare costantemente ai cambiamenti della fisiologia e delle attività dei pazienti che li utilizzano. Tuttavia, un sistema apparentemente così ben strutturato e personalizzabile potrebbe promuovere una minore attenzione alle pratiche di autogestione (glicemie capillari, inserimento dei carboidrati, etc). L'algoritmo di Open APS, nelle sue fasi iniziali, è stato sviluppato e diffuso senza il supporto di studi clinici opportunamente disegnati per garantire al paziente adeguati standard di sicurezza. Non solo bisogna considerare i rischi dell'algoritmo iniziale; ogni successiva modifica amplifica rischi ed errori che non sono stati valutati precedentemente se non dal creatore stesso della modifica. Inoltre, essendo completamente modificabile dall'utente, ogni sistema OpenAPS può essere unico rendendo ancora più complessa una valutazione globale della sua sicurezza.

Microinfusori e fenotipizzazione del paziente

Nel nostro lavoro abbiamo descritto le caratteristiche dei sistemi di somministrazione dell'insulina Hybrid Closed-loop attualmente commercializzati in Italia. Essi rappresentano i sistemi di tecnologia più avanzata attualmente disponibili per la cura del diabete di tipo 1 e la loro "intelligenza" consente l'ottimizzazione della cura simulando un'erogazione più fisiologica dell'insulina. Tuttavia, l'impiego di questi dispositivi necessita sempre di un ruolo attivo e partecipe della persona con diabete per una gestione ottimale ed efficiente del sistema, che richiede un tempo di utilizzo del CGM > 70% e consolidate competenze tecniche e gestionali⁽²⁵⁾. Per questi motivi, è fondamentale la selezione del paziente da avviare all'uso di tecnologie più avanzate e la scelta sia dello strumento che delle strategie educative al suo utilizzo più adeguate alla persona e allo stile di vita.

Nel 2018 un gruppo di ricerca guidato da Tanenbaum ha studiato 1498 persone con diabete di tipo 1, identificando cinque "personas", ovvero cinque diversi profili di paziente con differente disponibilità a usare le nuove tecnologie per la gestione del diabete⁽²⁶⁾. Tra questi i "d-Embracer" sono i pazienti

con una predisposizione più positiva nei confronti di queste tecnologie. La loro età media è maggiore (38 anni; SD=15), l'emoglobina glicata più bassa e lamentano meno problemi e preoccupazioni rispetto al diabete. Grazie al loro interesse e all'apertura alle nuove tecnologie, i "d-Embracers" rappresentano i migliori candidati all'impiego dei dispositivi più avanzati e ai loro aggiornamenti. Anche i "Data Minimalist", di età simile, accolgono favorevolmente l'uso di questi dispositivi ma un limite al loro impiego è rappresentato dalla scarsa predisposizione ad ampliare le informazioni sulla propria condizione nella vita quotidiana e a ricevere una grande mole di dati circa la propria glicemia. In questi pazienti un breve intervento focalizzato sull'interpretazione dei dati può essere utile per sperimentare i benefici della tecnologia, come gli avvisi urgenti di ipoglicemia. I "Free Ranger" hanno la peggiore attitudine nei confronti dei dispositivi per il diabete, ma sono comunque disposti a utilizzarli. L'approccio a queste persone deve esplorare i sentimenti nei confronti della tecnologia e l'apertura a imparare le opzioni della tecnologia per il diabete. I "Wary Wearer" hanno bassa predisposizione a utilizzare i dispositivi per il diabete. Tendenzialmente giovani, con breve durata di malattia e con valori di HbA1c elevati, rifiutano l'uso delle tecnologie soprattutto per non attirare l'attenzione altrui. I "Wary Wearer" possono beneficiare di colloqui volti a superare le barriere sociali all'uso dei dispositivi. Gli "High Distress" presentano età, durata di malattia e livelli di glicata analoghi ai "Wary Wearer" ma sono ancor più restii a usare le tecnologie per il diabete, nonché i più preoccupati per la propria patologia, per cui possono necessitare di specifici interventi psicosociali.

Questa classificazione rappresenta un'estrema semplificazione delle possibili personalità cui la tecnologia può essere destinata e degli interventi da adottare. Scopo di questa descrizione è sottolineare che potenzialmente tutti i pazienti possono essere candidati all'uso di sistemi Hybrid Closed Loop laddove vengano instaurati percorsi educativi adeguati, studiati dal team diabetologico e rivolti specificamente a quella persona con diabete.

Prospettive future

I sistemi a circuito chiuso potrebbero in futuro giocare un ruolo significativo nella gestione di pazienti in particolari condizioni cliniche, come in quelli ospe-

dalizzati. La possibilità di modificare in automatico rapidamente la quantità di insulina erogata senza sottoporre il paziente ad un trattamento con insulina per via endovenosa potrebbe migliorare la cura del diabete in regime di ricovero. A tale riguardo, uno studio recente ha mostrato un aumento significativo del TIR con l'uso di un sistema Hybrid Closed Loop in pazienti ricoverati in setting non critico⁽²⁷⁾.

L'uso di questi sistemi potrebbe giovare anche la cura di pazienti affetti da insufficienza renale cronica, condizione che altera la clearance dell'insulina. Uno studio condotto su una piccola popolazione di pazienti dializzati ha mostrato un miglioramento del TIR con un sistema di somministrazione a circuito chiuso⁽²⁸⁾.

I "sistemi di pancreas artificiale" hanno dimostrato di migliorare il controllo della glicemia rispetto alla terapia convenzionale. Tuttavia, episodi ipoglicemici e iperglicemici clinicamente significativi si verificano anche con i sistemi più performanti. A questo proposito, sono stati sviluppati sistemi di pancreas artificiale a doppio ormone che erogano altri ormoni oltre all'insulina (glucagone o amilina) e possono riprodurre meglio la fisiologia del pancreas endocrino. La somministrazione del glucagone, quando si verifica o si prevede l'ipoglicemia, può offrire una strategia più efficace di prevenzione rispetto alla sola sospensione dell'insulina sottocutanea in particolare in circostanze di rapido calo dei livelli di glucosio, come durante l'esercizio aerobico. Piccole dosi di glucagone sottocutaneo determinano un rapido e notevole aumento dei livelli di glicemia nel sangue in modo dose-dipendente⁽²⁹⁾. Questi sistemi non sono stati ancora approvati ma rappresentano un'interessante prospettiva per la cura del diabete di tipo 1.

Conclusioni

Le tecnologie per i sistemi di somministrazione automatizzata dell'insulina sono in continua evoluzione e rappresentano per la persona con diabete l'opportunità di ottenere un compenso glicemico ottimale nonché un miglioramento della qualità di vita. Il Servizio di Diabetologia ha il dovere di "stare al passo" con i tempi allo scopo di guidare, fornire l'educazione e il supporto necessari ad una scelta condivisa e consapevole più appropriata per i propri pazienti.

Questa rassegna, raccogliendo e confrontando in maniera essenziale e pragmatica le principali ca-

ratteristiche dei sistemi Hybrid Closed Loop attualmente disponibili in Italia, può rappresentare uno strumento di consultazione per prendere decisioni informate sull'uso più appropriato di queste tecnologie.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 27:S110, 2004.
2. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018. [Online]. Available: https://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20%20SID%202018_protetto2.pdf [Accessed 05 Marzo 2022].
3. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standard of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care* 43:S98-S110, 2020.
4. P. Commissariat, C. Boyle, K. Miller et al. Insulin Pump Use in Young Children with Type 1 Diabetes: Sociodemographic Factors and Parent-Reported Barriers. *Diabetes Technol Ther* 19:363-69, 2017.
5. AMD-SID-SIEDP. Documento del Gruppo di Studio Intersocietario AMD-SID-SIEDP Tecnologia e Diabete 2019 [Online]. Available: http://www.siedp.it/files/2019_GruppoIntersocietarioDiabTecnologie.pdf [Accessed 06 Marzo 2022].
6. Consoli A. Il Diabete - qual è la differenza tra microinfusore e pancreas artificiale? [Online]. Available: <https://www.ildiabete-online.it/qual-e-la-differenza-fra-microinfusore-e-pancreas-artificiale> [Accessed 17 Marzo 2021].
7. Bergenstal R., Nimri R., Beck R., Criego A. et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescent and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicenter randomized crossover trial. *Lancet* 397:208-19, 2021.
8. Carlson A., Sherr J., Shulman D., Garg S. et al. Safety and Glycemic Outcomes During the MiniMed™ Advanced Hybrid Closed-Loop System Pivotal Trial in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 16, 2021.
9. Collyns O., Meier R., Betts Z., Chan D. et al. Glycemic Outcomes With Medtronic MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results From a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery With Predictive Low Glucose Suspend in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 44:969-75, 2021.
10. Da Silva J., Lepore G., Battelino T., Arrietta A. et al. Real-world Performance of the Minimed 780G System: First Report of Outcomes from 4120 Users. *Diabetes Technol Ther*. Epub ahead of print. 2021.
11. Brown S., Kovatchev B., Raghinaru D., Lum J. et al. Six-Month Randomized Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 381:1707-17, 2019.
12. Breton M., Kanapka L., Beck R., Ekhlaspour L. et al. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 383:836-45, 2020.
13. Breton M. and Kovatchev B. One Year real-World Use of the Control-IQ Advanced Hybrid Closed-Loop Technology. *Diabetes Technol Ther* 23:601-608, 2021.

14. Hovorka R., Canonico V., Chassin L., Haueter U. et al. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiol Meas* 25:905-20, 2004.
15. Hanaire H., Franc S., Borot S., Penfornis A. et al. Efficacy of the Dabeloop closed-loop system to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes exposed to gastronomic dinners or to sustained physical exercise. *Diabetes Obes Metab* 22:324-34, 2020.
16. Amadou C., Franc S., Benhamou P., Lablanche S. et al. Dabeloop DBLG1 Closed-Loop System Enables Patients With Type 1 Diabetes to Significantly Improve Their Glycemic Control in Real-Life Situations Without Serious Advers Events: 6-Month Follow-up. *Diabetes Care* 44:844-46, 2021.
17. Benhamou P., Franc S., Reznik Y., Thivolet C. et al. Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomized controlled crossover trial. *Lancet Digit Health* 1:e17-e25, 2019.
18. OpenAPS. For Clinicians - A General Introduction and Guide to OpenAPS [Online]. Available: <https://openaps.readthedocs.io/en/latest/docs/Resources/clinician-guide-to-OpenAPS.html>. [Accessed 30 Agosto 2019].
19. AndroidAPS. For Clinicians - A General Introduction and Guide to AndroidAPS [Online]. Available: <https://androidaps.readthedocs.io/en/latest/Resources/clinician-guide-to-AndroidAPS.html>. [Accessed 30 Agosto 2019].
20. Loop. Welcome to Loop [Online]. Available: <https://loopkit.github.io/loopdocs> [Accessed 30 Agosto 2019].
21. Kesavadev J., Srinivasan S., Saboo B., Krishna B.M. et al., "The Do-It-Yourself Artificial Pancreas: A Comprehensive Review", *Diabetes Ther* 11: 1217-35, 2020.
22. Melmer A., Zuger T., D. Lewis, S. Leibrand et al. Glycemic control in individuals with type 1 diabetes using an open-source artificial pancreas system (OpenAPS). *Diabetes Obes Metab* 11:1217-35, 2019.
23. Vincenzo P., Gustamacchia E., Brancato D., Cappiello G. et al. Closing the Loop with OpenAPS in People with Type 1 Diabetes -- Experience from Italy. *Diabetes* 67, 2018.
24. Petruzelkova L., Soupal J., Plasova V., Jiranova P. et al. Excellent glycemic control maintained by open-source hybrid closed-loop AndroidAPS during and after sustained physical activity. *Diabetes Technol Ther* 20:744-50, 2018.
25. Liberman A., Buckingham M. Phillip B. Diabetes technology and the human factor. *Diabetes Technol Ther* 16 Suppl 1:S110-S118, 2014.
26. Tanebaum M., Adams R., Iturralde E., Hanes S. et al. "From Wary Wearers to d-Embracers: Personas of Readiness to Use Diabetes Devices," *J. Diabetes Sci Technol* 12:1101-107, 2018.
27. Bally L., Thabit H., Hartnell S., Andereggen E. et al. Closed loop insulin delivery for glycemic control in noncritical care. *N Engl J Med* 379:547-56, 2018.
28. Bally L., Gubler P., Thabit H., Hartnell S. et al. Fully closed-loop insulin delivery improves glucose control of inpatients with type 2 diabetes receiving hemodialysis. *Kidney Int.* 96:593-96, 2019.
29. Infante M., Baidal D., Rickels M., Fabbri A. et al. Dual-hormone artificial pancreas for management of type 1 diabetes: Recent progress and future directions. *Artif. Organs.* 45:968-86, 2021.

SURVEY

Questionario conoscitivo sull'Educazione Terapeutica in Diabetologia. Interesse e attitudini nella comunità diabetologica italiana

Questionnaire on Therapeutic Education in Diabetology. Interest and attitudes in the Italian diabetes community

Emanuele Fraticelli¹, Elena Gamarra¹, Giampaolo Magro¹, Natalia Piana¹, Francesca Porcellati¹, Mauro Ravera¹, Michela Trada¹, Bruno Travasso¹, Claudia Arnaldi², Antonietta Maria Scarpitta², Donatella Bloise²

GISED (Gruppo Italiano di Studio Educazione e Diabete), bienni 2020-2022¹ e 2018-2020².

Corresponding author: emanuele.fraticelli@gmail.com



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Fraticelli E, Gamarra E, Magro G, Piana N, Porcellati F, Ravera M, Trada M, Travasso B, Arnaldi C, Scarpitta AM, Bloise D. Questionario conoscitivo sull'Educazione Terapeutica in Diabetologia. Interesse e attitudini nella comunità diabetologica italiana. JAMD 25:130-138, 2022.

DOI 10.36171/jamd22.25.2.8

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received May, 2022

Accepted June, 2022

Published July, 2022

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

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

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Abstract

GISED promoted an online survey (Google Forms) in summer 2021 in order to know the state of the art on Therapeutic Education (TE) in the diabetes community, focus on the topics of interest and in-depth analysis for the design of TE training courses and to collect indications to improve the GISED web pages of the Italian Diabetes Scientific Societies. We asked 16 questions on different subject areas. The participants were 94, 92.6% physicians, mainly women and about half between 56 and 65 years.

Most recognize the promotion of patient empowerment as the essence of TE's mission. There is a strong will to participate in educational courses. Less interest is shown to participate in school camps.

More than half of the participants maintained an educational activity even during the Sars Cov-2 pandemic period by adopting different and new forms of communication.

Communication is the area, among educational skills, that needs to be more updated and improved while motivation/engagement and empowerment are to be deepened.

Young people consider the accompaniment of the patient in the care path more important and are less interested in promoting empowerment. Below 55 years the interest in the practice prevails. Communicative competence is most in demand above 55 and predominates above 65 years.

People under 45 years would like to deepen themes of practice and planning of educational activity. In the oldest there is more involvement towards motivation, empowerment and relationship/listening.

Women prefer relational and participatory themes, while men are more interested in pragmatic functions. Modest prevalence of interest to improve communication among men.

Despite the limitations due to the low number of participants, the results of the questionnaire allow an interesting reading of gender and age, and suggest new research ideas useful for the planning of training actions in the educational field.

KEY WORDS: therapeutic education; diabetology; attitudes; age; gender.

Riassunto

Il GISED ha promosso una survey online (Google moduli) nell'estate 2021 allo scopo di fotografare lo stato dell'arte sull'Educazione Terapeutica (ET) nella comunità diabetologica, focalizzare i temi di interesse e approfondimento per la progettazione di corsi di formazione sull'ET e raccogliere indicazioni per migliorare le pagine web del GISED delle Società Scientifiche diabetologiche. Abbiamo rivolto 16 quesiti su diverse aree tematiche. I partecipanti sono stati 94, nel 92,6% medici, soprattutto donne e per circa la metà tra i 56 e i 65 anni.

La maggior parte riconosce la promozione dell'empowerment del paziente come l'essenza della missione dell'ET. C'è una forte volontà a partecipare a corsi educativi. Minore è l'interesse a partecipare a campi scuola.

Più della metà dei partecipanti ha mantenuto un'attività educativa anche durante il periodo di pandemia da Sars Cov-2 adottando diverse e nuove forme comunicative.

La comunicazione rappresenta l'area da aggiornare e migliorare maggiormente tra le competenze educative mentre motivazione/engagement ed empowerment, quelle da approfondire.

I giovani considerano più importanti l'accompagnamento del paziente nel percorso di cura e sono meno interessati alla promozione dell'Empowerment. Al di sotto dei 55 anni prevale l'interesse per la pratica. La competenza comunicativa è più richiesta sopra i 55 anni e predomina sopra i 65 anni.

I minori di 45 anni vorrebbero approfondire temi di pratica e pianificazione dell'attività educativa. Nelle fasce di età maggiori c'è più coinvolgimento verso la motivazione, l'empowerment e la relazione/ascolto. Le donne prediligono temi relazionali e partecipativi, mentre gli uomini sono interessati maggiormente a funzioni pragmatiche. Modesta prevalenza di interesse per gli uomini a migliorare la comunicazione. Pur con i limiti derivanti dal basso numero dei partecipanti, i risultati del questionario aprono a un'in-

teressante lettura di genere e per età, e suggeriscono nuovi spunti di ricerca utili alla progettazione di azioni formative in ambito educativo.

PAROLE CHIAVE: educazione terapeutica; diabetologia; attitudini; età; genere.

Introduzione

Nel percorso di cura delle persone affette da diabete mellito la partnership tra operatore sanitario e paziente è decisiva. Essa può essere paragonata al basamento su cui poggia l'intero edificio di cura e in questo senso, l'Educazione Terapeutica (ET), incidendo sulla relazione e la modifica dei comportamenti, ne rappresenta il cemento.

L'OMS definisce l'Educazione Terapeutica come un processo continuo, integrato nell'assistenza sanitaria, incentrato sul paziente, che implica attività organizzate di sensibilizzazione, informazione, apprendimento dell'auto-cura e supporto psicologico⁽¹⁾. L'intervento educativo deve essere strutturato ed erogato da figure professionali specificamente formate⁽²⁾.

Già in passato su iniziativa del GISED (Gruppo Italiano di Studio Educazione e Diabete, inter societario di AMD e SID) sono state svolte indagini conoscitive sull'attività di ET nelle diabetologie italiane. La prima già nel 1986, agli albori della costituzione del gruppo di studio⁽³⁾, e le successive nel 2004⁽⁴⁾ e nel 2014⁽⁵⁾. Tutte hanno esaminato le caratteristiche dell'azione educativa dei Centri partecipanti con particolare attenzione ai loro aspetti organizzativi e applicativi. È del 2010 invece una interessante iniziativa regionale in Liguria nella quale gli autori affrontano esplicitamente i temi della coscienza e delle attitudini in ET da parte dei diabetologi⁽⁶⁾. Questa indagine, come altre in letteratura^{(7), (8, 12)}, dimostrava la scarsa attitudine dei medici ad abbandonare il tradizionale ruolo di "responsabili del risultato clinico" e sottolineava la loro consapevolezza di sentirsi impreparati e di aver bisogno di migliorare nella materia.

Ed è proprio con questa sensibilità che il GISED ha ideato questo questionario conoscitivo.

Finalità del progetto

L'indagine ha lo scopo di: fotografare lo stato dell'arte sull'ET nella comunità educante attiva, focalizzare i temi di interesse e approfondimento per la progetta-

zione di corsi di formazione sull'ET e raccogliere consigli e indicazioni per implementare e migliorare le pagine web del GISED delle due Società Scientifiche.

Materiali e metodi

Il questionario, costruito con lo strumento “moduli” di Google, è costituito da 16 domande, a risposta singola o multipla, e le diverse aree tematiche esplorate sono state: il concetto personale di ET, il background educativo, le aspirazioni educative, le esperienze educative durante la pandemia, le prospettive di miglioramento in ET e i suggerimenti per l'ottimizzazione delle pagine web del GISED (Tabella 1)

Il questionario – rimasto a disposizione on line da giugno a settembre 2021 – è stato proposto agli iscritti delle Società Scientifiche AMD e SID e tra i partecipanti del Convegno del GISED “L'Educazione Terapeutica della Persona con Diabete in epoca di innovazione farmacologica e tecnologica”, tenutosi a Roma il 2 e 3 luglio 2021.

Hanno aderito alla survey 94 persone.

L'analisi dei risultati è stata svolta sia sui dati complessivi che scomposti per fasce di età e genere.

La significatività statistica è stata determinata con il test del chi quadrato.

Risultati

1 - Professione

I partecipanti al questionario sono stati nel 92,55% medici, nel 4,25% infermieri, nel restante 3,18% dietisti, psicologi e pedagogisti.

2 - Sesso

Nel 70,2% donne (F), nel 29,8% uomini (M).

3 - Età

Persone <45 anni: 24,4%, 46-55 anni: 19,1%, 56-65 anni: 48,9%, >65 anni: 7,4%.

4 - Da quanti anni lavori in diabetologia?

Da meno di 10 anni: 20,2%, tra 10 e 20 anni: 18,1%, da più di 20 anni: 61,7%.

5 - Indica, tra le seguenti, le due funzioni che ritieni più importanti secondo quella che è la tua idea di Educazione Terapeutica

Vedi figura 1.

6 - Hai già partecipato a Corsi di Educazione Terapeutica per pazienti?

Sì 75,5%, No 24,5%.

7 - Hai già partecipato a Campi Scuola educativi?

Sì 43,6%, No 56,4%.

8 - Hai già organizzato Corsi di Educazione Terapeutica per pazienti?

Sì 58,5%, No 41,5%.

9 - Hai già organizzato Campi Scuola educativi?

Sì 33%, No 67%.

10 - Vorresti partecipare a Corsi di Educazione Terapeutica per pazienti?

Sì 83%, No 17%.

11 - Vorresti partecipare a Campi Scuola educativi?

Sì 72,3%, No 27,7%.

12 - Negli ultimi mesi durante l'emergenza pandemica da Sars-COV2 hai applicato nuove modalità comunicative in ambito educativo?

Sì 54,3%, No 45,7%.

Tabella 1 | Domande del questionario.

1. Professione	9. Hai già organizzato Campi Scuola educativi?
2. Sesso	10. Vorresti partecipare a Corsi di Educazione Terapeutica per pazienti?
3. Età	11. Vorresti partecipare a Campi Scuola educativi?
4. Da quanti anni lavori in diabetologia?	12. Negli ultimi mesi durante l'emergenza pandemica da Sars-COV2 hai applicato nuove modalità comunicative in ambito educativo?
5. Indica, tra le seguenti, le due funzioni che ritieni più importanti secondo quella che è la tua idea di Educazione Terapeutica	13. Se sì, indica brevemente che tipo di esperienze educative hai realizzato e che modalità comunicative hai messo in pratica
6. Hai già partecipato a Corsi di Educazione Terapeutica per pazienti?	14. In quale area senti la necessità di aggiornare/migliorare le tue competenze in Educazione Terapeutica (ET)?
7. Hai già partecipato a Campi Scuola educativi?	15. Quale argomento ritieni utile approfondire per migliorare la tua crescita in Educazione Terapeutica?
8. Hai già organizzato Corsi di Educazione Terapeutica per pazienti?	16. Cosa suggerisci di aggiungere/migliorare nelle pagine Web dedicate al GISED per poter esserti di aiuto nella tua crescita in Educazione Terapeutica?

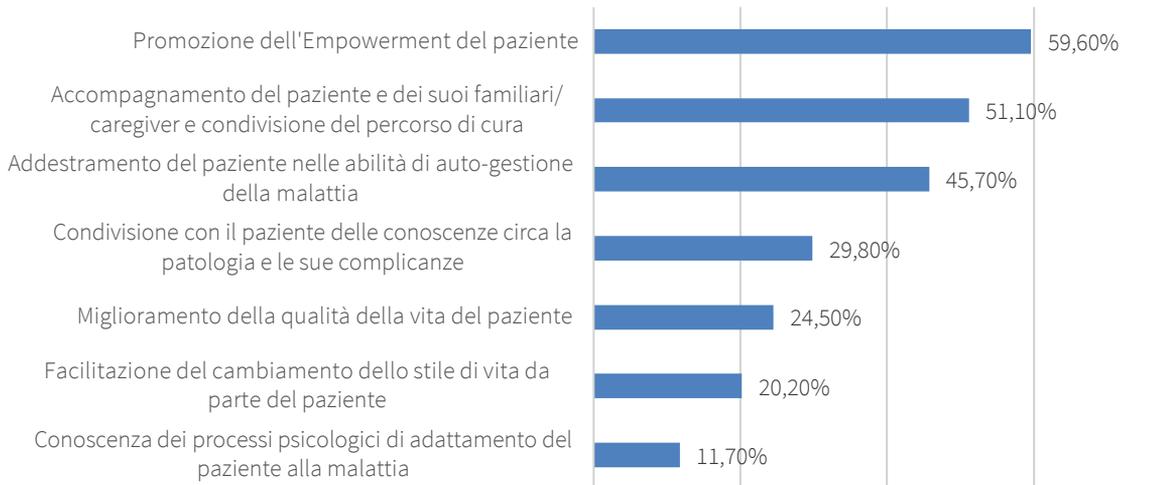


Figura 1 | Le funzioni più importanti in Educazione Terapeutica.

13 - Se sì, indica brevemente che tipo di esperienze educative hai realizzato e che modalità comunicative hai messo in pratica.

49 risposte su 94 partecipanti (52%):

- Telemedicina: 13 risposte (teleassistenza, teleconsulto, on line, contatti "in remoto").
- Televisita: 12 risposte.
- Comunicazione via e-mail: 9 risposte.
- Colloquio telefonico: 7 risposte.
- Video-tutorial (audiovisivi): 6 risposte.
- Esperienze di educazione di gruppo via web: 5 risposte.
 - Corso online per utilizzatori di tecnologia: 1 risposta.
 - Campi scuola web: 2 risposte.
 - Educazione di gruppo via web: 2 risposte.
- Piattaforme social (Facebook [FB] e WhatsApp [WA]): 5 risposte.
- Giochi educativi interattivi online: 1 risposta.

14 - In quale area senti la necessità di aggiornare/migliorare le tue competenze in Educazione Terapeutica (ET)?

Comunicazione 61,7%, pratica 51,1%, conoscenze 22,3%.

15 - Quale argomento ritieni utile approfondire per migliorare la tua crescita in Educazione Terapeutica?

Vedi figura 2.

16 - Cosa suggerisci di aggiungere/migliorare nelle pagine Web dedicate al GISED per poter esserti di aiuto nella tua crescita in Educazione Terapeutica?

Aggiornamento sugli eventi in programma 44,7%, FAD/Webinar 43,6%, Video tutorial 38,3%, Pubblica-

zioni scientifiche su ET in diabetologia 30,9%, Letture sull'argomento ET 23,4%, Presenza sui Social 8,5%, Forum 4,3%.

Analisi per fasce d'età

5 - Indica tra le seguenti, le due funzioni che ritieni più importanti secondo quella che è la tua idea di Educazione Terapeutica

Cfr. figura 3.

- Nei partecipanti < 45 anni l'accompagnamento del paziente e condivisione del percorso di cura supera del 10,6% il totale; la promozione dell'empowerment è inferiore del 34,3% rispetto al totale; la conoscenza processi psicologici di adattamento del paziente è lo 0%.
- Tra i 46 e 55 anni la condivisione conoscenze supera del 105% il totale e di +181% la quota nei <45 anni; il miglioramento qualità della vita (QdV): +104% vs il totale e +475% vs <45 anni con significatività statistica (p 0,025); la promozione dell'empowerment è il 21,1% in più vs totale e +84,5% vs <45 anni.
- Tra 56 e 65 anni la promozione dell'empowerment è +9,4% vs totale.
- Nei >65 anni il miglioramento della QdV e la conoscenza processi di adattamento risultano 0%.

14 - In quale area senti la necessità di aggiornare/migliorare le tue competenze in Educazione Terapeutica (ET)?

- Nei <45 anni la pratica supera del 14,3% la comunicazione e del 36,1% il totale, inoltre è superiore

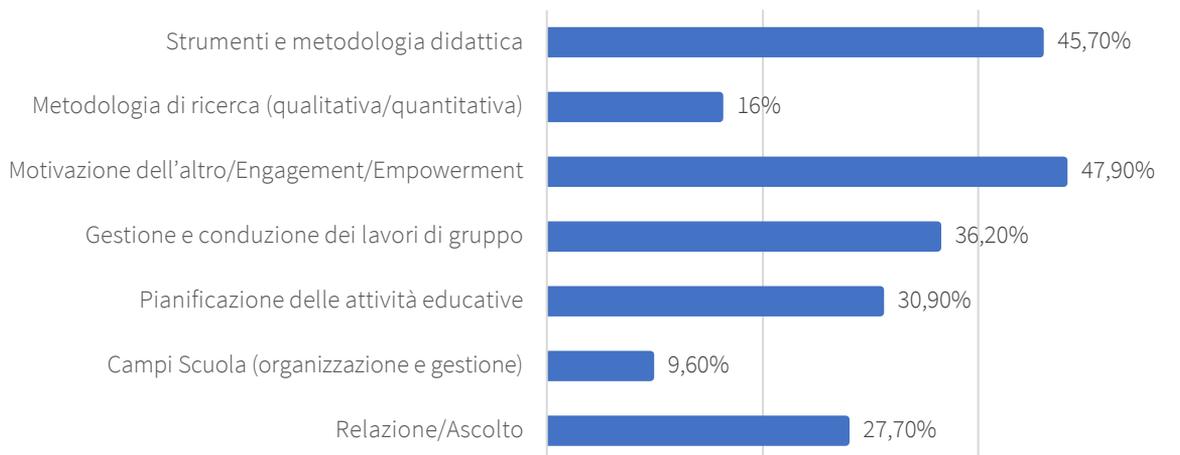


Figura 2 | Argomenti da approfondire in Educazione Terapeutica.

del 143,5% che nei >65 anni; le conoscenze sono +56% vs totale.

- Nei 46-55 la pratica è +11% vs comunicazione.
- Nei 56-65 anni la comunicazione è +43% vs pratica.
- Nei >65 anni la comunicazione supera del 15,7% il totale e del 150% la pratica; le conoscenze: 0%.

15 - Quale argomento ritieni utile approfondire per migliorare la tua crescita in Educazione Terapeutica?

- Nei <45 anni la gestione e conduzione dei lavori di gruppo (LdG) è +44,1% vs totale; la pianificazione

dell'attività educativa il 26,6% in più vs totale; strumenti e metodologia didattica +4,6% vs totale; relazione/ascolto e metodologia di ricerca sono inferiori rispettivamente del 21,55% e del 45,7% vs totale.

- Tra i 46 e 55 anni la motivazione/engagement/empowerment supera del 50,7% il totale e del 107% il risultato nei <45 anni; strumenti e metodologia didattica è inferiore del 27% vs totale e del 53,3% vs >65 anni.
- Nei >65 anni strumenti e metodologia didattica sono +56,2% vs totale; la relazione/ascolto è

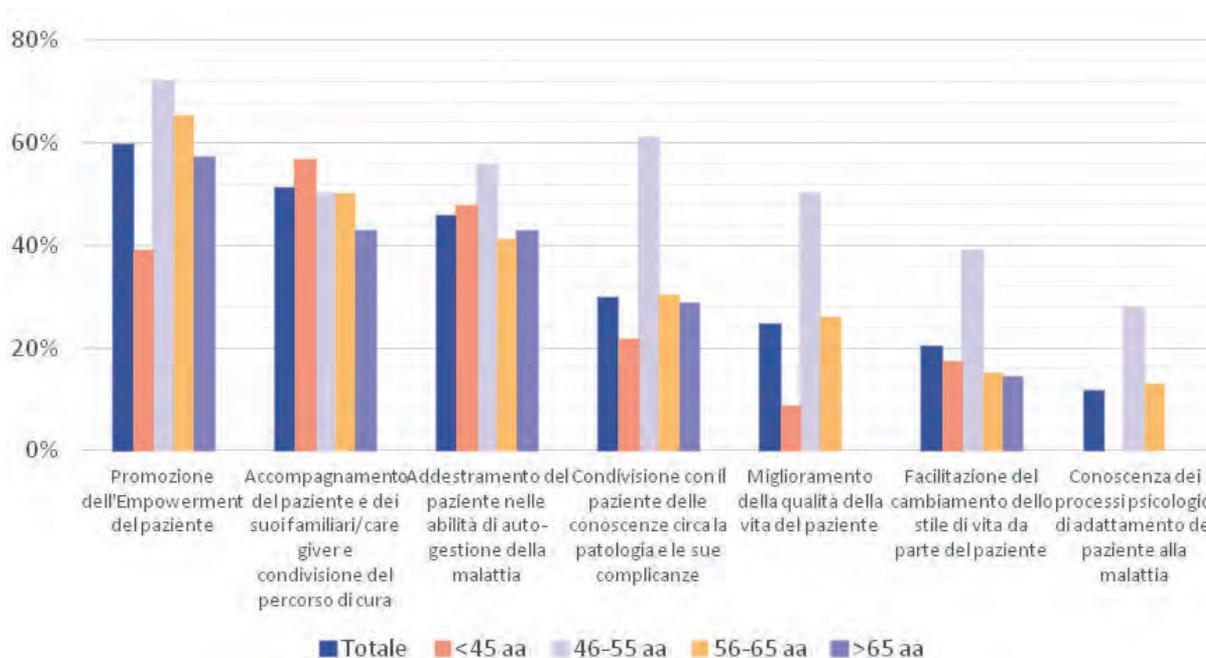


Figura 3 | Le funzioni più importanti in Educazione Terapeutica per fasce di età.

inferiore del 48,4% vs totale; metodologia di ricerca, campi scuola e gestione e conduzione di LdG sono 0%.

16 - Cosa suggerisci di aggiungere/migliorare nelle pagine Web dedicate al GISED per poter esserti di aiuto nella tua crescita in Educazione Terapeutica?

- Nei <45 anni: video tutorial e FAD/webinar sono +36,2% e +19,6% vs totale; presenza sui social supera del 155,6% il totale.
- Tra 46 e 55 anni letture su argomenti di ET è +90% vs totale; FAD/webinar è +27,4% vs totale.
- Nei >65 anni aggiornamenti su eventi in ET in programma rappresenta il 71% delle risposte ed è il 60% in più rispetto al totale; presenza sui social, forum e FAD/webinar sono 0%.

Analisi per genere

4 - Da quanti anni lavori in diabetologia?

Gli uomini superano del 78,5% le donne come impiego in Diabetologia da più di 20 anni.

5 - Indica tra le seguenti, le due funzioni che ritieni più importanti secondo quella che è la tua idea di Educazione Terapeutica (Figura 4).

- Nelle donne la promozione dell'empowerment e l'accompagnamento del paziente/condivisione del percorso di cura sono rispettivamente +16% e +27,3% vs uomini.
- Negli uomini l'addestramento del paziente nelle abilità di autogestione e la condivisione cono-

scenze sono +39,7% e +88,5% vs donne (significativo, p: 0.014).

14 - In quale area senti la necessità di aggiornare/migliorare le tue competenze in Educazione Terapeutica (ET)?

- Negli uomini la comunicazione è maggiore del 30,3% che nelle donne.
- Nelle donne le conoscenze sono +12,3% rispetto agli uomini.

15 - Quale argomento ritieni utile approfondire per migliorare la tua crescita in Educazione Terapeutica?

- Nelle donne motivazione/engagement/empowerment rappresenta il 50% del totale; strumenti e metodologia didattica il 48,4%; pianificazione dell'attività educativa è +165% vs uomini (significativo, p: 0,023).
- Negli uomini relazione/ascolto supera del 72,9% il risultato ottenuto tra le donne.

16 - Cosa suggerisci di aggiungere/migliorare nelle pagine Web dedicate al GISED per poter esserti di aiuto nella tua crescita in Educazione Terapeutica?

- Donne: aggiornamenti sugli eventi GISED in programma 48,5% del totale, +35,7% vs uomini
- Uomini: pubblicazioni scientifiche su ET +44% vs donne; letture sull'argomento ET +34,7% vs donne.

Discussione

A differenza di gran parte delle esperienze in Letteratura in cui gli studi sulle attitudini e gli interessi

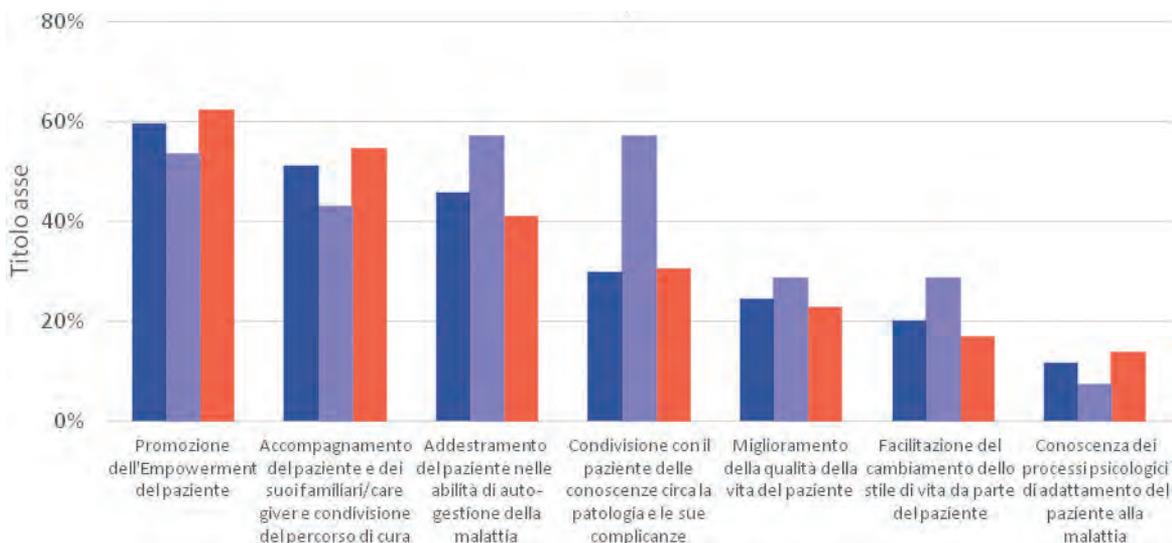


Figura 4 | Le funzioni più importanti in Educazione Terapeutica per genere.

degli educatori sono generalmente condotte con interviste semi-strutturate a risposta aperta, il presente questionario ha proposto domande a scelta multipla che hanno permesso di ottenere dati chiari e facili da analizzare.

I partecipanti al questionario sono stati nella quasi totalità medici e per oltre il 70% di sesso femminile. Un quarto dei partecipanti appartiene alla fascia di età più giovane mentre quasi la metà ha tra i 56 e i 65 anni. La maggioranza lavora in strutture diabetologiche da più di 20 anni.

La promozione dell'empowerment del paziente è riconosciuta dalla gran parte dei partecipanti come il cuore della missione dell'ET, soprattutto sopra i 45 anni, mentre le altre funzioni sono considerate complementari (accompagnamento del paziente, addestramento all'autogestione, condivisione delle conoscenze ecc.) o preliminari (conoscenza dei processi psicologici di adattamento). Le rappresentazioni del significato dell'ET degli operatori sanitari sono strettamente correlate alla qualità dell'azione educativa e aiutano a comprendere meglio gli ostacoli alla diffusione di pratiche incentrate sul paziente^(7,8). In Letteratura c'è un esteso consenso sulla centralità dell'idea di empowerment del paziente⁽⁹⁻¹²⁾, anche se non mancano posizioni critiche derivanti dall'interpretazione e dall'applicazione del concetto nella vita reale^(13,14).

La maggior parte delle persone ha partecipato a corsi di educazione terapeutica e ne ha una buona esperienza organizzativa (~60%) mentre meno frequente è stata la partecipazione a campi scuola probabilmente perché questi presuppongono la disponibilità di maggiori risorse economiche e di personale, di maggiore competenza ed esperienza ed hanno un target più connotato sul diabete di tipo 1 pediatrico.

Quasi la totalità dei partecipanti desidera partecipare a corsi educativi. Minore è l'interesse a partecipare a campi scuola.

Oltre la metà dei partecipanti ha mantenuto un'attività educativa anche durante il periodo di pandemia da *Sars Cov-2* adottando diverse e nuove forme comunicative. Sono stati sperimentati nuovi strumenti e metodi educativi: video-tutorial, sedute di educazione di gruppo via web, interazioni su piattaforme social (FB e WA) e giochi educativi interattivi online. In questo ambito recentemente stanno aumentando esperienze di assistenza ed educazione terapeutica in remoto⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Nel 46% circa dei casi la pandemia ha impedito di iniziare o proseguire esperienze educative.

L'area di maggiore bisogno per l'aggiornamento e il miglioramento delle competenze è quella della comunicazione, in circa il 62% delle risposte, seguita dalla pratica, nel 51%, a confermare quanto i metodi e gli strumenti comunicativi rappresentino ancora l'ostacolo maggiore nell'interazione con il paziente^(19,20).

Questa impressione sembra confermata dal desiderio di approfondire soprattutto i temi della motivazione/engagement ed empowerment del paziente come osservato anche in Letteratura^(12, 21). Tuttavia, se sommati, i 3 argomenti riguardanti aspetti pratici e realizzativi (pianificazione, gestione e conduzione di gruppi, strumenti e metodologia didattica), rappresentano le aree di maggior interesse formativo. Scarso invece l'interesse per i metodi di ricerca qualitativa/quantitativa in ET e minimo per i campi scuola.

I partecipanti al questionario richiedono che le pagine GISED dei portali delle Società Scientifiche siano arricchite soprattutto di aggiornamenti su eventi di ET in programma, di FAD e webinar e di video tutorial²². Molto scarso è stato l'interesse per canali tipicamente interattivi come i social media e i forum che invece in letteratura sembrano attirare una discreta attenzione in ambito formativo ed educativo⁽²³⁾.

Analisi per età

La fascia di età <45 anni considera più importanti l'accompagnamento del paziente e la condivisione del percorso di cura ed è quella che considera meno importante la promozione dell'empowerment. Questa prevale invece tra i 46 e i 55 anni. Nella fascia 46-55 anni sono molto apprezzate anche la condivisione delle conoscenze e il miglioramento della QdV, rispettivamente circa 2 e 5 volte di più che nei <45 anni (p 0,025).

Anche sopra i 55 anni la promozione dell'empowerment è l'aspetto più importante seppur con una variazione contenuta rispetto al totale. Gli ultra 65enni non considerano affatto importante né il miglioramento della QdV né la conoscenza dei processi psicologici di adattamento.

Chi ha meno di 45 anni manifesta un interesse più spiccato verso le competenze pratiche. La differenza è netta nel confronto con gli over 65 tra i quali la pratica è circa 1,5 volte meno importante. Anche tra i 46-55enni prevale l'interesse per la pratica. La competenza comunicativa è maggiormente richiesta sopra i 55 anni,

dove supera la pratica del 50%, e interessa agli over 65 anni 1,5 volte in più della competenza pratica.

I giovani desiderano approfondire soprattutto i temi della gestione e conduzione dei lavori di gruppo, della pianificazione dell'attività educativa e degli strumenti e metodologia didattica; sono invece poco interessati alla relazione/ascolto, ai campi scuola e alla metodologia di ricerca. Il coinvolgimento verso i temi della motivazione/engagement ed empowerment aumenta sopra i 45 anni, risultando superiore di oltre il 50% rispetto al totale e di oltre il 100% rispetto ai più giovani, nella fascia 46-55 anni. Tra i 56-65 anni si è più attenti alla relazione/ascolto mentre sopra i 65 c'è il maggiore interesse per gli strumenti e metodologia didattica, confermando in parte quello per la comunicazione della domanda n. 14; questo è il gruppo che ha il minore interesse per la relazione e nessuno per ricerca, campi scuola e gestione di gruppi.

Nelle pagine GISED chi ha meno di 45 anni preferisce video tutorial e FAD/webinar coerentemente con quanto si nota nei risultati complessivi ma chiede anche una maggiore presenza sui social. Tra i 46 e 55 anni prevalgono nettamente le richieste di letture su argomenti di ET mentre gli ultra 65enni prediligono quasi esclusivamente aggiornamenti su eventi in ET in programma e ignorano completamente social, forum ma anche FAD/webinar.

Bilancio di genere

Gli uomini sono quelli più longevi come attività diabetologica. Per le donne la durata del lavoro nella specialità è più variabile. Possibili interpretazioni possono essere: l'assunzione più tardiva, diversi cambi di reparto/disciplina prima dell'approdo in Diabetologia e le assenze per maternità.

Le donne hanno maggiore predilezione per temi relazionali e partecipativi come la promozione dell'empowerment, l'accompagnamento e la condivisione del percorso di cura, mentre per gli uomini sono più importanti funzioni pragmatiche come l'addestramento del paziente nell'autogestione e la condivisione delle conoscenze, quest'ultima in maniera significativa. La considerazione per le restanti funzioni è equamente ripartita tra i sessi con una lieve predominanza femminile per la conoscenza dei processi psicologici di adattamento a conferma di quanto detto in precedenza.

Modesta prevalenza per l'interesse al tema della comunicazione tra gli uomini.

Le donne preferiscono approfondire motivazione/engagement e empowerment, in coerenza con quanto

espresso sulla funzione dell'ET, ma la differenza maggiore rispetto agli uomini si riscontra per la pianificazione dell'attività educativa che alle donne interessa 1,65 volte in più ed in maniera significativa. Il tema della relazione/ascolto affascina più gli uomini, in maniera divergente da ciò che sembra il loro convincimento sulle funzioni dell'ET.

Le donne manifestano un maggiore interesse per gli aggiornamenti sugli eventi educativi in programma a differenza degli uomini che preferirebbero reperire sulle pagine web del GISED pubblicazioni scientifiche e letture sull'argomento ET. Non c'è significativa differenza tra uomini e donne per i restanti contenuti web.

Conclusioni

Questa indagine del GISED ha rappresentato un'opportunità per sondare il pensiero degli operatori in diabetologia sull'Educazione Terapeutica, come più volte riportato in letteratura^(6,7,11,12). Uno degli scopi era quello di stimolare l'attenzione sull'argomento e incoraggiare la costruzione di una comunità interessata e pronta ad attivarsi in iniziative educative.

Purtroppo il numero di partecipanti al sondaggio è stato basso e ciò sia per difficoltà legate alla sua promozione e diffusione, sia per il limitato interesse ancora presente per l'educazione terapeutica, nonostante la sua funzione cruciale e irrinunciabile nella cura della persona con diabete sia universalmente riconosciuta e dichiarata.

C'è stata, inoltre, una predominanza di medici, sarà quindi interessante estendere il sondaggio in futuro a personale sanitario non medico (infermieri, dietisti) che è quello primariamente impegnato nell'attività educativa.

Pur con i limiti derivanti dall'esiguità e caratteristiche del campione, tuttavia, possiamo trarre alcune conclusioni.

I partecipanti hanno mostrato un forte interesse a lavorare in ambito educativo tanto che neanche la pandemia ha scoraggiato la maggior parte dal proporre iniziative educative, accettando anzi la sfida di confrontarsi con nuovi strumenti e metodi pur di non privare i pazienti della necessaria vicinanza.

L'educazione terapeutica è considerata in primo luogo lo strumento per la promozione dell'empowerment e lo è soprattutto per le età superiori ai 55 anni e per le donne.

Le competenze comunicative sono quelle maggiormente richieste in generale e tra gli uomini; i più

DALLA LETTERATURA

Infarto del miocardio nei giovani adulti: fattori di rischio legati al sesso e al genere

Gruppo Medicina di Genere*

Corresponding author: angela.napoli@uniroma1.it

Nell'ambito delle patologie cardiovascolari, negli ultimi decenni negli stati Uniti si è evidenziata una progressiva riduzione della mortalità da coronaropatia; tuttavia questo trend positivo sembra escludere le persone di età inferiore ai 55 anni e di sesso femminile, soggetti in cui anche i ricoveri per infarto miocardico acuto (IMA) restano stabili⁽¹⁾.

La popolazione più giovane è spesso poco rappresentata negli studi sulla patologia cardiovascolare, nonostante i classici fattori di rischio cardiovascolare, l'obesità, gli stili di vita non salutari stiano aumentando proprio in questo tipo di soggetti e rappresentino fattori coinvolti nella evenienza di IMA più precoce e con esiti più sfavorevoli.

Lo studio pubblicato recentemente da Yuan Lu su JAMA Network Open "Sex-Specific Risk Factors Associated With First Acute Myocardial Infarction in Young Adults"⁽²⁾ si è posto l'obiettivo di valutare l'associazione tra molteplici fattori di rischio non solo di tipo clinico, ma anche sociale e psicologico con l'evento "primo infarto del miocardio" nella popolazione di età inferiore a 55 anni, in rapporto al sesso ed al sottotipo di IMA.

Si tratta di uno studio di popolazione caso-controllo, in cui i due gruppi confrontati sono costituiti da 2264 pazienti con primo IMA di età 18-55 anni estratti dallo studio VIRGO (Variation in recovery: Role of gender on outcomes of young AMI patients)⁽³⁾, il più ampio studio osservazionale prospettico sulla popolazione giovanile con IMA negli USA, e 2264 controlli di pari età, sesso, razza ed etnia provenienti dalla banca dati NHANES (National Health and Nutritional Examination Survey)⁽⁴⁾ raccolti dal 2007 al 2012, esclusi soggetti con problematiche cardiovascolari.

L'intera popolazione presenta un'età mediana di 48 anni (44-52 aa), per la maggior parte sono di razza caucasica (75,3%) e per il 68,9% di sesso femminile.

Nell'analisi univariata dei principali fattori di rischio associati all'evento infarto del miocardio in ciascuno dei due sessi, 13 fattori di rischio nel sesso femminile e 9 nel sesso maschile hanno dimostrato un OR significativamente elevato. Il diabete, la depressione, l'ipertensione, il fumo, la familiarità per diabete e l'ipercolesterolemia sono strettamen-



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Napoli A. Infarto del miocardio nei giovani adulti: fattori di rischio legati al sesso e al genere. JAMD 25:139-141, 2022.

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2022

Accepted July, 2022

Published July, 2022

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

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

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

* Laura Tonutti, Anna Bogazzi, Elisabetta Brun, Maria Rosaria Cristofaro, Annalisa Giancaterini, Annalisa Giandalia, Chiara Giuliani, Valeria Manicardi, Patrizia Ruggeri, Angela Napoli.

te associati alla variabile sesso nei soggetti con IMA, in particolare nel sesso femminile, tranne l'ipercolesterolemia, fattore di rischio maggiormente associato al sesso maschile.

Con l'analisi multivariata sono stati evidenziati 7 fattori di rischio fortemente associati all'evento IMA nei due sessi: diabete, depressione, ipertensione arteriosa, il fumo, familiarità per IMA precoce, basso reddito familiare, ipercolesterolemia.

Il diabete nel sesso femminile rappresenta il maggior fattore di rischio per IMA, con un valore di OR quasi doppio rispetto a quello presente nei maschi (femmine OR 3,59 vs maschi OR 1,76). Ad esso seguono gli altri fattori, in ordine il fumo, la depressione, l'ipertensione, il basso reddito, familiarità per IMA precoce.

Nel sesso maschile, il principale fattore di rischio per IMA in età inferiore a 55 anni è il fumo (OR 3,05), seguito da familiarità per IMA precoce, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, depressione, diabete, obesità e inattività fisica.

Il basso reddito familiare è un fattore di rischio di IMA significativo solo nelle donne, mentre l'ipercolesterolemia e l'inattività fisica lo sono solo negli uomini.

Il contributo dei singoli fattori di rischio rispetto al rischio totale di IMA della popolazione, espresso dal valore del PAF (Population Attributable Fraction), è diverso nei due sessi. Sono più elevati nelle donne rispetto agli uomini i valori del PAF per diabete (26,8% vs 9,9%), depressione (25,5% vs 8,7%), ipertensione (40,5% vs 31,8%) e fumo (38,9 vs 35,1%), al contrario i PAF per l'ipercolesterolemia (49,1% vs 1,55) e la familiarità per IMA precoce (16,8% vs 9,6%) sono maggiori negli uomini rispetto alle donne.

Di notevole interesse è l'evidenza che i quattro fattori di rischio in cui è possibile svolgere della prevenzione, come l'abitudine al fumo, l'ipertensione, il diabete e la depressione hanno un PAF combinato dell'80% nella popolazione femminile rispetto al 63,2% presente nel sesso maschile.

I sette fattori di rischio individuati dall'analisi multivariata rappresentano l'85% del rischio collegato ad un primo IMA in età inferiore a 55 anni, sia negli uomini (85,1%) che nelle donne (83,9%).

Differenze di rischio nei sottotipi di IMA

La classificazione delle tipologie di IMA pubblicate nel 2018 dall'ESC-AHA-WHF. Fourth universal definition of myocardial infarction⁽⁵⁾, descrive diversi

sottotipi di IMA in base alla fisiopatologia della lesione: nel Tipo1 è presente una malattia coronarica aterosclerotica (CAD) con rottura/erosione di placca e successiva trombosi del vaso coronarico; nell'IMA Tipo2 il danno è causato da una irrorazione/ossigenazione miocardica ridotta rispetto a quella richiesta non dovuta a trombosi coronarica (anemia acuta, tachiaritmia, stress importante), il tipo 3 di IMA è stato proposto per differenziarlo dalla morte improvvisa e comprende quelle situazioni in cui con sintomi suggestivi e segni elettrocardiografici di ischemia di nuova insorgenza o fibrillazione ventricolare, il paziente decede prima che possano essere eseguiti gli esami ematochimici diagnostici o la diagnosi viene fatta con l'esame autoptico; i sottotipi 4 e 5 di IMA comprendono diversi tipi di lesione in corso di procedure invasive diagnostiche o terapeutiche (angiografia o angioplastica coronarica).

Nella indagine che stiamo descrivendo, in entrambi i sessi i fattori di rischio tradizionali come il diabete, l'ipercolesterolemia, l'obesità e l'abitudine al fumo sono maggiormente associati al sottotipo 1 di IMA, rispetto alle altre tipologie.

Esistono invece diversità tra i sessi nella associazione dei fattori di rischio rispetto ai sottotipi di IMA, in particolare il diabete, la depressione, l'ipertensione arteriosa, l'abitudine al fumo, la familiarità per diabete e per scompenso cardiaco sono più fortemente associati all'IMA tipo1 nelle donne rispetto ai maschi, mentre l'ipercolesterolemia è più frequentemente legata all'evento infartuale nei maschi.

Lo studio ha inoltre evidenziato una maggior rappresentatività del sottotipo 2 di IMA, caratterizzato da una più elevata mortalità, nel sesso femminile e negli individui di razza nera.

Discussione

I risultati di questo studio si dimostrano di notevole interesse per la rilevante ricaduta assistenziale, come ad esempio la definizione di programmi di prevenzione primaria focalizzati sui giovani adulti, con interventi mirati nei due sessi dopo fenotipizzazione dei singoli pazienti secondo il loro rischio individuale.

Rispetto agli studi condotti nelle popolazioni più giovanili (CARDIA e Framingham Offspring Study)^(6,7), questo lavoro comprende un campione molto più ampio di soggetti e considera un numero di fattori di rischio maggiore e più diversificato, consideran-

do, oltre gli aspetti metabolici o relativi allo stile di vita, anche determinanti sociali e psicologiche, che sono risultate di considerevole significato clinico nei soggetti di età inferiore a 55 anni ed ancora di più nel sesso femminile. La familiarità per IMA precoce ha dimostrato un impatto più significativo nei giovani, rispetto alla popolazione più anziana (8), enfatizzando l'importanza dell'ereditarietà e dei fattori genetici nei gruppi di soggetti più giovani.

Anche in questo studio, come nella popolazione più anziana (8), è stata confermata una associazione più forte tra diabete e ipertensione con l'infarto miocardico nelle donne giovani.

Oltre a ciò lo studio ha messo in luce che l'abitudine al fumo e caratteristiche di genere come la depressione e il basso reddito rappresentano elementi di rischio di IMA più significativi nelle donne rispetto ai maschi.

Questi fattori sono in aumento non solo nella popolazione americana; anche i dati degli Annali di AMD evidenziano un aumento delle donne fumatrici nella nostra popolazione di pazienti diabetici (9).

L'aumento dei fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione giovanile e la maggior associazione degli stessi fattori con l'IMA nel sesso femminile, conferisce al gruppo di giovani donne un rischio molto rilevante di eventi cardiovascolari.

L'indagine offre importanti spunti di riflessione sulla prevenzione cardiologica: occorre pensare a strategie su misura, e fin dall'età giovanile, concentrando l'attenzione anche su ambiti come quello economico-sociale che a volte non vengono considerati abbastanza. Difficoltà economiche, diabete, depressione ed ipertensione vanno considerati con molta attenzione nella popolazione femminile, in cui questo pocker di fattori sembra avere un peso più significativo, considerando sempre gli infarti in età giovanile.

Bibliografia

1. Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, et al. Twenty year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction. *Circulation* 139:1047-1056. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037137, 2019.
2. Yuan Lu, Shu-Xia Li, Yuntian Liu, Fatima Rodriguez, Karol E. Watson, Rachel P. Dreyer, Rohan Khera, Karthik Murugiah, Gail D'Onofrio, Erica S. Spatz, Khurram Nasir, Frederick A. Masoudi, Harlan M. Krumholz. Sex-Specific Risk Factors Associated With First Acute Myocardial Infarction in Young Adults. *JAMA Network Open* 5:e229953.doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.9953, 2022.
3. Lichtman JH, Lorenze NP, D'Onofrio G, et al. Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients (VIRGO) study design. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 3:684-693. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.109.928713, 2010.
4. Centers for Disease Control and Prevention. US National Health and Nutrition Examination Survey. <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>, 2019.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation* 138:e618-e651. doi:10.1161/CIR.0000000000000617 25.
6. Fornage M, Lopez DS, Roseman JM, Siscovick DS, Wong ND, Boerwinkle E. Parental history of stroke and myocardial infarction predicts coronary artery calcification: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 11:421-426. doi:10.1097/01.hjr.0000129744.61087.b4, 2004.
7. 38. Chami T, Kim CH. Cannabis abuse and elevated risk of myocardial infarction in the young: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 94:1647-1649. doi:10.1016/j.mayocp.2019.05.008, 2019.
8. Anand SS, Islam S, Rosengren A, et al; INTERHEART Investigators. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 29:932-940. doi:10.1093/eurheartj/ehn018 14, 2008.
9. <https://www.jamd.it/wp-content/uploads/2019/05/Annali-AMD-2018-free-1-2.pdf> accesso del 25.06.2022.

Norme per gli autori

J AMD - The Journal of AMD è la Rivista ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi e pubblica lavori inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, su temi di diabetologia e metabolismo in varie forme. Solo documenti di consenso e raccomandazioni possono essere pubblicati in contemporanea o in via differita, previo consenso di autori ed editori. Gli Autori sono gli unici responsabili dell'originalità del loro articolo e delle affermazioni in essi contenute e in ogni caso sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Il contenuto dei lavori deve essere conforme alla legislazione vigente in materia di etica e deve essere esplicitamente menzionata l'autorizzazione dei Comitati etici locali per gli studi di intervento. Gli Autori devono dichiarare la presenza o assenza di **conflitto di interessi** ed eventuali **fonti di finanziamento**.

Gli articoli devono uniformarsi agli *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Editors* del *International Committee of Medical Journal Editors* (www.icmje.org). Gli articoli non conformi agli standard internazionali, non saranno presi in considerazione per la pubblicazione. Gli Autori accettano che la proprietà letteraria dei lavori pubblicati, quando non diversamente convenuto, appartiene a JAMD - The Journal of AMD - Rivista Ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi. Nel paragrafo *Norme generali* sono elencati gli standard cui ogni lavoro deve uniformarsi.

TIPOLOGIA DEI CONTRIBUTI

Editoriali. Sono richiesti dal Board editoriale della rivista.

Articoli originali. Non devono superare le 30.000 battute escluse tabelle, figure e bibliografia. L'articolo va suddiviso nelle seguenti parti: Titolo, Autori, Riassunto strutturato, Introduzione, Materiali e metodi, Risultati, Discussione, Bibliografia (fino a un massimo di 50 voci), Punti chiave (massimo 5) e Parole chiave (massimo 5), Conflitto di interessi, Fonti di finanziamento; eventuali Ringraziamenti.

Rassegne. Non devono superare le 40.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia. La bibliografia non deve superare le 70 voci; sono ammesse fino a un massimo di 5 parole chiave.

Casi clinici. Devono essere presentati suddivisi nelle seguenti parti: Storia clinica, Esame obiettivo, Esami di laboratorio e strumentali, Diagnosi e diagnosi differenziale, Discussione e trattamento per un massimo di 10.000 battute. Devono essere inoltre corredati da bibliografia (max 10 voci) e da una flow-chart diagnostico-terapeutica riassuntiva.

Esperienze di Diabetologia clinica. Descrivono aspetti clinico-pratici in tema di diabetologia e metabolismo o aggiornamenti tratti da comunicazioni di enti istituzionali come EMA/AIFA/FDA. Non sono quindi lavori scientifici veri e propri e non nascono di per sé come lavori tesi a dimostrare un'ipotesi scientifica. Di seguito alcune tipologie di contributi: progetti realizzati o in via di realizzazione in diversi ambiti (educazione, miglioramento della qualità assistenziale, organizzazione, acquisizione di tecnologie, etc.); lavori retrospettivi sull'attività clinica, esperienze in campo educativo; attività di gruppi di lavoro; abstract dei Congressi delle Sezioni Regionali AMD. Non devono superare le 25.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia; titolo, riassunto e parole chiave (fino a 5) anche in inglese; la bibliografia non deve superare le 30 voci; in caso di descrizione di progetti, saranno strutturati in: Introduzione, Finalità del progetto, Materiali e metodi, Discussione dei risultati, Conclusioni ed eventuali aree di miglioramento.

News. Sono rubriche curate direttamente dalla Redazione del Giornale. Rappresentano aggiornamenti delle attività di Gruppi di lavoro AMD, della Rete di Ricerca AMD, degli Annali o tratti dalla letteratura. In particolare, questi ultimi commentano lavori scientifici recenti sui temi del fascicolo o attinenti ai progetti di AMD.

Raccomandazioni, documenti di consenso, pareri di esperti. Devono contenere livello e forza di evidenza per ogni paragrafo. Alla fine di ogni documento va riportata una sintesi in forma di decalogo. Le voci bibliografiche non possono superare il numero di 50.

NORME GENERALI

Il testo di ogni lavoro, in lingua italiana o inglese, deve essere tassativamente corredato da: titolo del lavoro bilingue, nomi degli Autori con i relativi Enti di appartenenza, Autore di riferimento e indirizzo per la corrispondenza (com-

preso l'indirizzo e-mail e un recapito telefonico), riassunto, punti chiave e parole chiave bilingue (Summary, Key points, Key words), eventuali figure e tabelle con relative didascalie e richiami nel testo, voci bibliografiche e relativi rimandi nel testo in ordine di citazione, foto in formato tessera ad alta risoluzione dell'Autore di riferimento (le foto a bassa risoluzione non saranno prese in considerazione).

Il *Titolo* dell'articolo deve essere specifico, descrittivo, conciso e comprensibile al massimo di 150 caratteri.

L'*Abstract strutturato* deve essere al massimo di 300 parole e deve prevedere quattro sezioni: Obiettivo dello studio, Disegno e metodi, Risultati e Conclusioni.

I *Punti chiave* dell'articolo (da inserire separatamente in un box a fine articolo) non devono superare le 500 battute.

Le *Parole chiave* non possono superare il numero di cinque.

Le *Figure* devono essere corredate da didascalia e citate nel testo progressivamente con numerazione araba; vanno trasmesse con file a parte, nei formati tiff e jpg, con una risoluzione di 300 dpi e base di circa 100 mm.

Le *Tabelle* (esclusivamente in formato testo) devono essere corredate da didascalia e citate nel testo progressivamente.

Le *Voci bibliografiche* vanno richiamate nel testo con numeri arabi in apice ed elencate al termine del dattiloscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi quattro Autori, eventualmente seguiti da et al.

ESEMPI DI CORRETTA CITAZIONE BIBLIOGRAFICA

Articoli: Selva DM, Hogeveen KN, Innis SM, Hammond GL. Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human hepatic sex hormone-binding globulin gene. *J Clin Invest* 117:3979-87, 2007.

Libri: Jordan HI, Seadikot LJ. Diabetes Mellitus in elderly. New York: Willinkott, 1985.

Capitoli di libri o Atti di Congressi: Connor FR. How to cure the diabetes mellitus of young people. In: Banting F, Best L, eds. *The Care of Diabetes Mellitus*. Stuttgart, Elsevier, pp. 74-85, 1999.

Documenti tratti dal web: titolo, eventuale autore, sito web, data dell'ultimo accesso: Piano Nazionale Diabete - Ministero della Salute Dicembre, 2012 <http://www.salute.gov.it/>, accesso del 22 febbraio 2013.

ACCETTAZIONE DEI LAVORI

Gli Autori sono invitati a inviare le versioni definitive dei contributi in versione elettronica (senza utilizzare programmi di impaginazione grafica), per e-mail, all'indirizzo: journal@jamd.it. Gli articoli, purché confezionati in accordo a quanto prescritto nel paragrafo Norme generali, verranno sottoposti alla revisione di uno o più revisori e la loro accettazione è subordinata all'esecuzione di eventuali modifiche richieste e al parere conclusivo del Comitato di Redazione.

BOZZE DI STAMPA

L'Autore deve restituire corrette entro 4 giorni le bozze di stampa inviategli. Di contro, la Redazione provvederà alla loro revisione senza assumere alcuna responsabilità in caso di imperfezioni. La correzione delle bozze va limitata al semplice controllo tipografico; i costi di modifiche dovute a ripensamenti saranno addebitati all'Autore. La pubblicazione del lavoro, comprese Tabelle e Figure è gratuita. La Redazione si riserva il diritto di apportare modifiche formali al testo per uniformarlo allo stile della rivista.

COPIE AUTORE

I lavori pubblicati sono scaricabili gratuitamente in formato pdf dal sito: www.jamd.it.

ABBONAMENTI

Indirizzare le richieste di abbonamento a Edizioni Idelson Gnocchi 1908 srl, via M. Pietravalle, 85 - 80131 Napoli - Tel. 0815453443 - Fax 0815464991. L'abbonamento è annuale (gennaio/dicembre) e costa € 41,00 comprensivo di spese di spedizione (per l'estero \$ 80,00). Il pagamento dovrà essere effettuato anticipatamente (indicando la causale del versamento) tramite accredito sul c/c postale 1030691537 o a mezzo assegno bancario/circolare intestato a Edizioni Idelson Gnocchi 1908 srl.

Mediately Farmaci

Un'applicazione gratuita per i medici.
L'app è usata da oltre **180.000 medici**.

Farmaci

Prontuario farmaceutico completo.
Regolarmente aggiornato in linea con le fonti ufficiali (AIFA, Farmadati ed EMA).

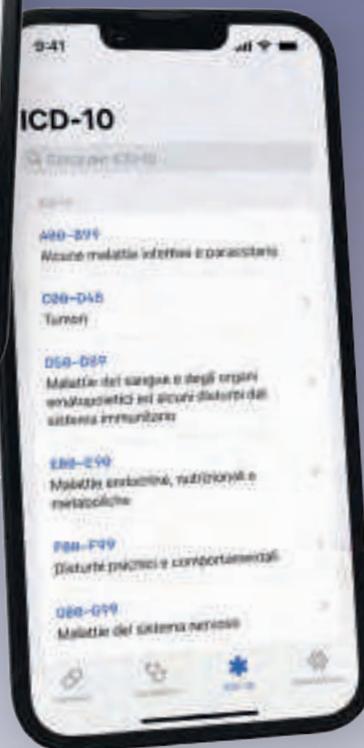


Strumenti

Oltre **50 strumenti clinici interattivi** certificati a livello internazionale (IMC, ATC, BSA, HAS - BLED, CHA₂DS₂-VASc, Clearance della creatinina, ecc.)



Classificazione ICD-10



L'app è certificata come dispositivo medico nell'UE con la certificazione **EN ISO 13485:2016**.

Mediately

Diagnosticare più velocemente.
Curare meglio.



mediately.com | info@mediately.com



AIUTA LA RICERCA SUL **DIABETE**

Non ti costa nulla
e puoi aiutare tanto

Destina il tuo 5 PER MILLE
alla FONDAZIONE AMD ONLUS



Indicando questo codice fiscale
nella tua dichiarazione
dei redditi:

FONDAZIONE AMD ONLUS
08387721007

Oppure effettua la tua donazione
in favore della ricerca a:

Fondazione AMD ONLUS -
BANCA INTESA SAN PAOLO -
IT 04 C 03069 09606 100000133012

Seguici anche sui nostri siti dedicati al diabete e alla prevenzione:
www.diabetenograzie.it e www.diabete.it