

il Diabete

Vol. 36, N. 1, maggio 2024



SUPPLEMENTO

Nuovi Orizzonti in Endocrinologia:
efficacia su bersagli multipli
(controllo glicemico, obesità,
malattia cardiovascolare, MAFLD)
di molecole e tecnologie innovative
per la terapia del diabete di tipo 2

Il volume è pubblicato con il contributo non condizionato di
Novo Nordisk



Sommario

- 1 **Evidenze, riflessioni e considerazioni sull'ipotesi di uno sviluppo fisiopatologico comune tra diabete di tipo 2, obesità, MASH e declino cognitivo. Esiste un fondamento terapeutico comune per i GLP1 receptor agonist?**
Martina Parise, Vera Tocci, Marika Menduni, Domenico La Sala, Francesca Borroni, Valeria Cambria, Annalisa Creanza, Alessandro Rizzi, Serena Saverino, Maria Pompea Antonia Baldassarre
- 22 **Gestione del paziente con diabete di tipo 2 con soli fattori di rischio cardiovascolari o con malattia cardiovascolare conclamata: i principali elementi per la definizione della terapia**
Sara Coluzzi, Giulia Graziani, Anna Altomari, Diletta M. Moretti, Adriana Strano, Giulia Di Dalmazi
- 31 **Gestione precoce del diabete mellito di tipo 2: identificazione del paziente e barriere al trattamento con farmaci innovativi**
Antonella Caroli, Ilenia D'Ippolito, Luca D'Onofrio, Jonida Haxhi, Carmen Mignogna
- 42 **Dalle origini alle prospettive future: efficacia, sicurezza e utilità della terapia insulinica nel diabete mellito di tipo 2**
Michelantonio De Fano, Paola Premoli, Giulia Bendotti, Francesca Alessandra Barbanti, Jacopo Salvatore Bulla, Stefano Ciardullo, Miriam Parisi, Irene Samperi, Nicola Tecce, Enrica Vigneri, Gian Pio Sorice
- 54 **Evoluzione tecnologica della terapia insulinica: la connettività delle penne**
Alessio Mazzieri, Silvia Pieralice, Daria Albini, Chiara Bima, Cinzia Colucci, Filippo Egalini, Elisa Lazzaroni, Elisabetta Rinaldi

Evidenze, riflessioni e considerazioni sull'ipotesi di uno sviluppo fisiopatologico comune tra diabete di tipo 2, obesità, MASH e declino cognitivo. Esiste un fondamento terapeutico comune per i GLP1 receptor agonist?

Type 2 diabetes, obesity, MASH and cognitive impairment: a common pathophysiology enabling a single treatment for several targets

Martina Parise^{1*}, Vera Tocci^{2*}, Marika Menduni³, Domenico La Sala⁴,
Francesca Borroni⁵, Valeria Cambria⁶, Annalisa Creanza⁷, Alessandro Rizzi⁸,
Serena Saverino⁹, Maria Pompea Antonia Baldassarre¹⁰

¹Dipartimento di Scienze della Salute, Università Magna Graecia di Catanzaro; UO di Malattie del Metabolismo, AOU "Renato Dulbecco" di Catanzaro; ²Dipartimento di Scienze della Salute, Università Magna Graecia di Catanzaro; U.O.C. di Endocrinologia, AOU Mater Domini di Catanzaro; ³UOS di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Isola Tiberina-Gemelli Isola, Roma; ⁴UOSD Malattie Endocrine, della Nutrizione e del Ricambio, AORN S. Giuseppe Moscati Avellino; ⁵UOSD Diabetologia, AST Macerata; ⁶SSD Endocrinologia e Diabetologia ASLVC; ⁷ASST NORD MILANO; ⁸UOSD Diabetologia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁹UOC Medicina Interna, P.O. Paternò, ASP Catania; ¹⁰DMSI, Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara

*uguale contributo

ABSTRACT

To date, type 2 diabetes mellitus (DMT2) is still a major public health problem, in view of its dramatic increasing prevalence and its association with numerous comorbidity and complications. It is widely demonstrated that DMT2 is significantly associated with obesity, Metabolic-associated Steatotic Liver Disease (MAFLD), Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH), and cognitive impairment, which are interconnected by many molecular mechanisms such as peripheral and cerebral insulin resistance, inflammation, oxidative stress and endocrine dysfunctions. In this article we have highlighted the putative role played by inflammation and insulin resistance as the key mechanism underlying those conditions, the therapeutic rationale for the use of GLP1 receptor agonists (GLP1-RA) and the prospects. Although further studies are needed, the identification of the involved molecular mechanisms may represent an opportunity to find novel and early biomarkers and new potential therapeutic targets for the management and treatment of these chronic and complex diseases.

KEYWORDS

Type 2 diabetes, MAFLD, MASH, obesity, cognitive impairment, GLP1 receptor agonists.

INTRODUZIONE

Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) rappresenta uno dei maggiori problemi di salute pubblica a livello mondiale alla luce del suo drammatico incremento in termini di prevalenza e delle complicanze e comorbidità ad esso associate. Oggigiorno, nel mondo, circa 463 milioni di individui sono affetti da DMT2 (9,3%) e, nonostante i progressi compiuti nel trattamento precoce della patologia e dei suoi fattori di rischio, le stime future non promettono miglioramenti; anzi, è previsto che entro il 2030 i soggetti affetti da DMT2 saranno 578 milioni (10,2%) ed entro il 2045 circa 700 milioni (10,9%).

Com'è noto, il DMT2 è strettamente associato a diverse affezioni croniche come obesità, malattia epatica steatosica (Metabolic-associated Steatotic Liver Disease, MAFLD), steatoepatite (MASH) e deterioramento cognitivo, in cui ciascuna concorre al peggioramento dell'altra, in un temibile circolo vizioso (Fig. 1).

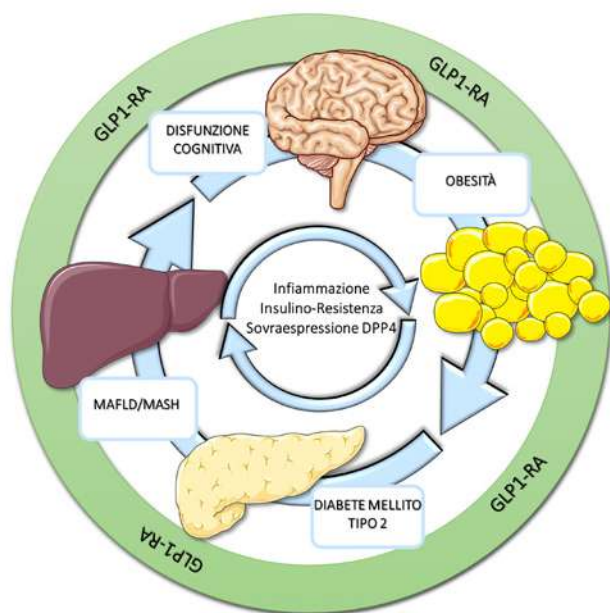
L'obesità è uno dei maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di DMT2. Si tratta di una patologia ad alto impatto medico e sociale, tanto da esser stata recentemente riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come "un'epidemia mondiale" (1): nel 2020 è stato stimato come circa 600 milioni di individui fossero affetti da tale condizione, con un trend in crescita verso il 2030 (2).

La MAFLD-MASH include uno spettro di patologie epatiche ad andamento progressivo, istologicamente definite come steatosi semplice, steatoepatite (MASH) e cirrosi che, in alcuni casi, può evolvere verso il carcinoma epatocellulare (HCC). La prevalenza mondiale della MAFLD si attesta sul 30% con diagnosi effettuata mediante tecnica radiologica (prevalentemente ecografia dell'addome

superiore) (3). La contemporanea presenza del DMT2 fa aumentare la prevalenza in modo considerevole, arrivando alla spaventosa prevalenza del 65% (4). Inoltre, negli studi che hanno valutato il danno epatico mediante biopsia (il *gold standard* diagnostico), è emerso come i pazienti diabetici siano portatori di forme più severe di malattia (prevalenza MASH nei pazienti diabetici: 37,3%, 95% CI 24,7-50%; prevalenza di fibrosi avanzata nei pazienti diabetici: 17%, 95% CI 7,2-34,8%) (5). In effetti esiste un'associazione bidirezionale tra MAFLD e DMT2 che condiziona in senso negativo il decorso di entrambe le malattie (6). Il rischio di progressione della MAFLD verso forme di fibrosi avanzata e cirrosi, nonché di ricoveri ospedalieri e di mortalità per cause epatologiche (7) come la presenza di MAFLD nel DMT2 riduce le possibilità di raggiungere un adeguato compenso glicemico, peggiora la dislipidemia aterogena, aumenta il rischio di danno renale cronico e di eventi cardiovascolari avversi (8-9). È recente l'adozione ufficiale della nuova nomenclatura per la malattia epatica steatosica (SLD) (10). La vecchia definizione di Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) è stata abbandonata in favore della MAFLD che pone maggiormente l'accento sulla componente metabolica della malattia. La revisione della nomenclatura mira a riflettere meglio la complessità della condizione e a superare i limiti della precedente terminologia contribuendo a una diagnosi più precisa e a una gestione terapeutica mirata, tenendo conto della complessità dei fattori sottostanti coinvolti nella patogenesi della MAFLD (10).

Il DMT2 si associa anche alla riduzione delle funzioni cognitive ed a cambiamenti nella struttura cerebrale, tanto che è stato proposto come il decadimento cognitivo possa essere considerato una nuova complicanza della malattia diabetica (10). Il DMT2 comporta un aumento del 50% del rischio di sviluppare sia la demenza di origine vascolare (12), sia Malattia di Alzheimer (AD) (13-14). Sembra inoltre che tali alterazioni possano esordire già nella condizione di disglucemia che precede la diagnosi di diabete ed evolvere ad una velocità fino a due volte superiore rispetto a quella del normale invecchiamento cognitivo (15-16). Va considerato come anche l'obesità, a sua volta, sia considerata un fattore di rischio indipendente per demenza e AD (17). Si distinguono diversi stadi della disfunzione cognitiva associata al DM, in base alla gravità (18): lievi riduzioni cognitive, deterioramento cognitivo lieve (MCI, Mild Cognitive Impairment) e demenza. L'in-

Figura 1 ♦ Rappresentazione schematica del presupposto fisiopatologico comune tra diabete mellito di tipo 2, obesità, MASH e declino cognitivo, ed il potenziale terapeutico dei GLP1-RA in grado di interrompere il circolo vizioso che si instaura ed autoalimenta



DPP4, dipeptidil-peptidasi 4; GLP1-RA, glucagon-like peptide-1-Agonisti Recettoriali; MAFLD, Metabolic-associated Steatotic Liver Disease; MASH, Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis.

teresse clinico verso questa complicità si è indirizzato soprattutto al riconoscimento e alla diagnosi precoce del MCI. Con MCI si definisce il coinvolgimento di uno o più domini cognitivi, in particolare quello della memoria, e conservazione della gran parte delle attività della vita quotidiana, al contrario di ciò che accade nella demenza (19). È, quindi, uno stato di transizione da una normale funzione cognitiva alla demenza (20-21). Dalle conoscenze attuali, il DM rappresenta non solo un fattore di rischio per l'insorgenza di MCI (14), ma anche per la sua progressione a demenza (22).

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI COMUNI TRA DMT2, OBESITÀ, MASH E DECLINO COGNITIVO: "È NATA PRIMA L'INFIAMMAZIONE O L'INSULINO RESISTENZA?"

L'infiammazione è una risposta fisiologica contro stimoli lesivi quali agenti patogeni e danno cellulare (23). Diversi studi hanno riportato come l'infiammazione cronica, innescata da un eccessivo introito calorico, svolga un ruolo critico nello sviluppo della disfunzione metabolica correlata all'obesità (24). È noto come l'organo adiposo dei soggetti obesi sia un tessuto disfunzionale sede di cospicua attività infiammatoria (definita *low grade metabolic inflammation o meta-inflammation*), largamente confermato dal riscontro in esso di alti livelli di citochine pro-infiammatorie quali Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Interleuchina-1 (IL-1), Interleuchina-6 (IL-6), e Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) (25-26). Il TNF- α è uno dei più importanti mediatori infiammatori prodotto non solo da monociti-macrofagi, ma anche da cellule T, neutrofili, fibroblasti ed adipociti. Esso induce infiammazione tessuto-specifica attraverso la generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e l'attivazione di varie vie trascrizionali pro-infiammatorie. Il TNF- α nel tessuto adiposo è in grado di promuovere la sintesi ed il rilascio della MCP-1, da parte dei preadipociti e delle cellule endoteliali, responsabile di un importante reclutamento macrofagico (24). I macrofagi che popolano il tessuto adiposo risultano eterogeni dal punto di vista immunofenotipico e funzionale. Classicamente sono individuate due popolazioni principali: il fenotipo M1, indotto da mediatori come l'interferone (INF) γ ed il lipopolisaccaride (responsabili anche dell'attivazione della popolazione linfocitaria TH1), caratterizzato da iperproduzione di citochine proin-

fiammatorie, ed il fenotipo M2 in grado di promuovere l'espressione di molecole ad azione immunosoppressiva e riparatrice. È stato postulato come nell'adiposopatia vi sia uno switch tra la popolazione M2 verso quella M1 (27). Lo *storm* citochinico che ne consegue genera indirettamente una risposta multisistemica, in grado di stimolare la lipolisi negli adipociti e determinare lipotossicità in altri tessuti quali il fegato, il muscolo, il pancreas ed anche il sistema nervoso centrale (28).

Lo squilibrio immunitario-infiammatorio, accompagnato da fattori genetici ed ambientali, contribuisce anche alla patogenesi della MAFLD. Nel fegato troviamo due subset immunitari: le cellule di Kupffer (KC) residenti ed i macrofagi derivati dai monociti dal sangue periferico. A seguito di un insulto metabolico, le KC reclutano ulteriori monociti che subiscono la riprogrammazione metabolica dei macrofagi con fenotipo M1 (29). Anche la stessa progressione patologica della MAFLD verso la MASH è sostenuta dall'infiammazione in un processo "a tre colpi" caratterizzato da degenerazione steatosica dell'organo, lipotossicità ed infiammazione (30). Brevemente, la steatosi si accompagna ad un aumento del segnale del fattore di trascrizione NF- κ B (fattore nucleare - kappaB) il quale promuove la traduzione di geni con attività pro-infiammatoria come TNF- α , IL-6 e IL-1 β . A loro volta queste citochine contribuiscono al reclutamento e all'attivazione delle KC (31) e delle cellule stellate di Ito, principali responsabili della degenerazione fibrotica del fegato (32).

Inoltre, numerose evidenze suggeriscono che la neuroinfiammazione e lo stress ossidativo, concorrano anche alla patogenesi del deterioramento cognitivo (33). Il persistere, infatti, del danno infiammatorio, comporta una perdita delle tight-junctions a livello della barriera emato-encefalica (BEE), compromettendone integrità e funzione (34), oltre a favorire la differenziazione della microglia verso la forma proinfiammatoria M1 (35). Inoltre, lo stato pro-infiammatorio comporta una attivazione disfunzionale degli astrociti, responsabili dell'uptake del glucosio e della neuroplasticità sinaptica, contribuendo alla progressione del danno nervoso (36).

Il *reservoir* infiammatorio che accompagna queste diverse affezioni presenta come target comune il *signalling* del recettore insulinico, inducendo insulino resistenza (IR) post-recettoriale. I meccanismi molecolari coinvolti sono multifattoriali e comprendono una ridotta capacità di

autofosforilazione del recettore insulinico (INSR) sui residui di tirosina, una ridotta espressione e attivazione dell'Insulin Receptor Substrates-1 (IRS-1) ed un aumento dei livelli della subunità p85 della fosfatidilinositolochinasi (PI3-K). L'IRS-1 è la principale proteina di ancoraggio nel muscolo scheletrico umano. Dopo che l'IRS-1 è fosforilata sui residui di tirosina, innesca il reclutamento della PI3-K, evento necessario per stimolare il trasporto del glucosio (37). A differenza della fosforilazione in tirosina, che attiva il *pathway* a valle dell'INSR, la fosforilazione dell'INSR e di IRS-1 sui residui di serina/treonina riduce il segnale agendo con effetto inibitorio (fosforilazione aberrante). Infatti, l'aumento del livello di TNF- α induce IR negli adipociti e nei tessuti periferici alterando il segnale insulinico attraverso la fosforilazione in serina di IRS-1 e dell'INSR (38).

L'IR diviene, dunque, il presupposto fisiopatologico che genera ed autoalimenta patologie croniche quali DM, MAFLD, obesità e decadimento cognitivo (37-38).

INSULINO RESISTENZA: L'ALTRA FACCIA DELLA STESSA MEDAGLIA

È noto che il tessuto adiposo, in particolar modo il tessuto adiposo viscerale, sia infarcito di cellule immunitarie disfunzionali e citochine infiammatorie che contribuiscono ad alimentare uno stato sub-infiammatorio che a sua volta determina IR a livello epatico e periferico (39). Sembra infatti che l'infiammazione sistemica di basso grado possa portare all'attivazione di chinasi da stress nel tessuto adiposo viscerale, come il complesso I κ B chinasi (IKK) e la chinasi N-terminale c-Jun 1 (JNK1), le quali compromettono l'azione dell'insulina attraverso la fosforilazione di IRS-1 sui residui inibitori di serina, anziché sui residui stimolatori di tirosina, alterando così il segnale del recettore insulinico a valle (40). Inoltre, l'infiammazione cronica ha un notevole impatto anche sulla capacità della beta cellula di produrre insulina. La prevalenza del fenotipo macrofagico M₁ anche nelle isole pancreatiche comprometterebbe la funzione secretoria; quindi, si instaurerebbe un deficit relativo di secrezione insulinica. Quest'ultima, nel soggetto obeso, non compenserebbe più lo stato più o meno grave di insulino resistenza. Si instaura una alterazione del metabolismo glucidico che si traduce in una ridotta tolleranza ai carboidrati e comparsa del DMT₂.

Un ulteriore punto che occorre sottolineare è la frequente contemporanea presenza nel soggetto obeso di disfunzioni endocrine (ipogonadismo ed iperestrogenismo negli uomini; iperandrogenismo e aumentata sintesi di IGF-1 nelle donne) che possono indirettamente favorire le alterazioni glicometaboliche in corso di obesità, amplificando ulteriormente il processo fisiopatologico che conduce al DMT₂ (40-41).

Crescenti evidenze coinvolgono un ulteriore attore nella patogenesi dell'obesità e dei disordini metabolici ad essa correlati: il microbiota intestinale. Nell'obesità patologica, in effetti, si assiste ad uno squilibrio della flora commensale con prevalenza dei Firmicutes e dei Proteobacteria e riduzione dei Bacteroidetes con conseguente alterazione delle funzioni fisiologiche garantite dall'integrità del microbiota (42). In particolare, viene compromessa la sintesi di Glucagon Like Peptide-1 (GLP1), la produzione degli acidi grassi a catena media (SCFA), l'integrità della barriera intestinale con aumento dell'endotossinemia e conseguente peggioramento dello stato infiammatorio sistemico (43).

Inoltre, studi recenti hanno osservato che i microRNA (miRNA) prodotti dal tessuto adiposo possono indurre IR ed intolleranza al glucosio in modelli murini di obesità (44-45). Infatti, è stato dimostrato come l'ipossia, caratteristica del tessuto adiposo viscerale disfunzionale, giochi un ruolo determinante in questo contesto concorrendo ad indurre l'espressione del miRNA-128, che a sua volta influenza negativamente la traduzione proteica del messaggero dell'INSR, precludendo così l'assorbimento di glucosio stimolato dall'insulina da parte del tessuto adiposo stesso (46). Va sottolineato come il ripristino dell'ossigenazione nel tessuto adiposo viscerale comporti miglioramenti nei profili di espressione del recettore insulinico, suggerendo come tali alterazioni non siano permanenti e possano essere invertite, aprendo nuovi scenari in approcci farmacologici a target molecolare per il trattamento dell'IR correlata all'obesità.

La resistenza all'insulina gioca un ruolo prioritario anche nella patogenesi della MAFLD (47). Infatti, è stato riportato come l'IR sia il fattore predittivo positivo più significativo per lo sviluppo di MAFLD; l'iperinsulinemia compensatoria si correla positivamente al *ballooning* ed all'infiammazione epatica lobulare (48-49). Normalmente, esiste un bilanciamento omeostatico tra i lipidi assorbiti con la dieta o sintetizzati de novo via lipogenesi (DNL)

e lo smaltimento degli stessi (β -ossidazione) sotto forma di lipoproteine a densità molto bassa (VLDL). Questo fine equilibrio è garantito dall'azione anabolica dell'insulina, la quale favorisce lo stoccaggio dei trigliceridi nel tessuto adiposo, l'esterificazione e deposito degli acidi grassi in goccioline lipidiche ed inibisce la lipogenesi. In corso di IR viene compromessa la fisiologica soppressione della sintesi e rilascio di FFA dagli adipociti e di ossido nitrico (NO) con conseguente infiammazione e lipotossicità (50-51). DNL accumulati sono tra i principali sostenitori della lipotossicità in corso di MAFLD/MASH, venendo coinvolti in un processo biochimico caratterizzato da una serie di trasformazioni enzimatiche. In primo luogo, il glucosio proveniente da un'iperalimentazione viene convertito in acetil-CoA mediante glicolisi e poi in malonil-CoA dall'acetyl-CoA carbossilasi (ACC). La sintetasi degli acidi grassi (FAS) catalizza la formazione di acido palmitico da malonil-CoA e acetil-CoA. L'acido palmitico viene quindi desaturato dalla elongasi-6 degli acidi grassi a catena lunga e dalla sterol-CoA-desaturasi-1 (SCD-1) per generare mono-acidi grassi saturi, i quali sono i principali costituenti degli acidi grassi dei trigliceridi. La Glicerolo-3-fosfato aciltransferasi (GPAT) poi catalizza l'esterificazione di glicerolo-3-fosfato dalla glicolisi con sintesi de novo degli acidi fosfatidici. Quest'ultimi sono poi processati in diacilglicerolo (DAG), seguiti dalla formazione di trigliceridi. Il glucosio e l'insulina promuovono la lipogenesi attraverso l'attivazione della proteina ChREBP (Carbohydrate Response Elementbinding Protein (ChREBP) e SREBP1c (Sterol Regulating Element Binding Protein 1c). La regolazione trascrizionale dei DNL è regolata primariamente dalla SREBP1c. Questo evento molecolare collega a sua volta i DNL all'IR in quanto SREBP1c può incrementare la genesi di molecole lipidiche nocive come DAG e ceramidi in grado di generare IR mediante il meccanismo molecolare di fosforilazione aberrante dell'INSR. Tutto ciò instaura un loop lesivo a feedback positivo in cui i DNL epatici sostengono l'IR e, a sua volta, l'IR stimola la sintesi epatica di DNL (52). Inoltre, le ceramidi contribuiscono al mantenimento dell'infiammazione epatica e all'instaurarsi delle lesioni epatiche come il *ballooning* e i corpi di Mallory-Denk. L'abnorme perossidazione lipidica promuove inoltre la proliferazione delle cellule stellate di Ito effettori della fibrogenesi (52). Lo stato infiammatorio creatosi, mediato principalmente da TNF- α ed IL-6, sembrerebbe generare ulteriore resistenza epatica all'insu-

lina attraverso la sovraregolazione di SOCS3 (Suppressor of Cytokine Signalling 3), un altro inibitore del segnale insulinico (53). Infatti, la delezione del gene SOCS3 fegato-specifico in modelli murini (topi knockout) comporta miglioramento della sensibilità insulinica (54).

La disfunzione del tessuto adiposo genera altresì una alterazione della fisiologica produzione di adiponectina. Nei pazienti con MAFLD/MASH si reperta una riduzione dei livelli di adiponectina, ormone favorente l'insulino sensibilità, ed un incremento di leptina e resistina, che contrariamente favoriscono ulteriormente l'IR. Una ridotta concentrazione di adiponectina si traduce anche in una perdita della sua azione antinfiammatoria principalmente esplicata mediante inibizione dell'attivazione macrofagica, e conseguente riduzione nella produzione di TNF- α , e sulla polarizzazione delle KC con fenotipo M2 (55).

Recentemente è stata evidenziata la possibilità che tale infiammazione, ed il conseguente danno epatico, possano essere modulati da alterazioni dell'integrità della barriera intestinale, alla luce del cross-talk fisiologico esistente tra i due distretti, noto col termine di asse intestino-fegato (56). Diversi studi infatti hanno dimostrato che la permeabilità intestinale è alterata nei soggetti con MAFLD (incrementata del 40% nei pazienti con MAFLD vs 6,8% nei soggetti sani) (57); in presenza di MASH tale associazione risulta ancora più forte. In corso di obesità si apprezzano modifiche nell'integrità della barriera intestinale (58) come la down-regolazione delle proteine tight junction, particolarmente evidente anche in presenza di MAFLD (59). Tuttavia, i meccanismi molecolari che risiedono alla base di tali eventi risultano ancora non ben conosciuti nel dettaglio. Sicuramente i fattori dietetici possono svolgere un ruolo diretto sulla disbiosi intestinale e quest'ultima può contribuire alla genesi/mantenimento della IR sistemica (60).

Una alterazione del segnale insulinico è chiamata in causa anche nella patogenesi della demenza correlata al DMT2. Nonostante i meccanismi che correlano le due patologie siano complessi, il meccanismo molecolare principale sembra essere legato ad un'alterazione del segnale insulinico a livello centrale (61), conseguente all'IR sistemica. Questo è alla base del recente riconoscimento dell'AD come "diabete di tipo 3" (62-63).

In particolare, l'IR sistemica può manifestarsi a livello encefalico attraverso: riduzione di insulina a livello en-

cefalico, interferenza con il legame recettoriale, interferenza a livello post-recettoriale.

Numerose evidenze suggeriscono che vi siano anche altri fattori capaci di concorrere al deterioramento cognitivo, incluso la resistenza o la carenza del fattore di crescita simile all'insulina (IGF, Insulin Growth Factors) o alterazioni del microbiota intestinale (33, 64).

L'insulina raggiunge il sistema nervoso centrale attraversando la BEE sia per diffusione che mediante trasportatori specifici. Tuttavia, studi condotti sulle cellule corticali della neuroglia e sui neuroni hanno dimostrato la possibile sintesi in loco dell'insulina, come un neurotrasmettitore glucosio-dipendente (65). L'IR sistemica altera la funzione della BEE riducendo sia il livello dei trasportatori endoteliali dell'insulina e diminuendo pertanto la permeabilità della BEE all'insulina (66-68). Ciò si traduce nella compromissione delle funzioni fisiologiche dell'insulina a livello di neuroni e glia (69). È stata descritta anche un'alterazione dei trasportatori del glucosio, nello specifico esiste una riduzione dell'espressione di GLUT1 e GLUT3, con conseguente aumento compensatorio di GLUT2 nelle giunzioni neurone-glia a livello ippocampale e a livello corticale dei pazienti diabetici affetti da AD (70).

L'AD si caratterizza per una alterata espressione e processazione del precursore della proteina amiloide- β ($A\beta$ -PP) che comporta accumulo di fibrille oligomeriche e placche insolubili neurotossiche di $A\beta$ PP- $A\beta$. Diversi studi hanno dimostrato che i peptidi $A\beta$ interrompono la trasmissione dell'insulina nel cervello affetto da AD, competendo con l'insulina o riducendo l'affinità di legame dell'insulina al suo recettore (71-72). A sua volta, IR cerebrale, attraverso la riduzione degli enzimi che degradano $A\beta$ (IDE), promuove e accelera l'accumulo e la tossicità dei peptidi $A\beta$, creando un dannoso circolo vizioso (64).

Per quanto riguarda l'IGF, sebbene precedentemente considerato indipendente dall'insulina, è stato descritto un ruolo fondamentale di questo ormone a livello encefalico. Nonostante, infatti, la prevalenza di trasportatori del glucosio indipendenti dall'insulina (GLUT1 e GLUT3), il recettore dell'insulina è espresso in tutto il sistema nervoso. Sia i neuroni sia le cellule gliali esprimono i geni che codificano per i recettori dell'insulina e dei polipeptidi IGF-1 e IGF-2. La densità più alta di questi recettori si trova tipicamente in corrispondenza del lobo temporale mediale, ippocampo, ipotalamo, bulbo olfat-

torio, strutture principalmente colpite dalle malattie neurodegenerative (73). L'insulina e l'IGF-1 sono entrambi fattori neurotrofici: supportano la crescita, la sopravvivenza e la differenziazione neuronale e promuovono la crescita dei neuriti, la migrazione, la sintesi proteica, l'espressione delle proteine del citoscheletro neuronale e la formazione di sinapsi (74-75). In particolare, l'IGF-I regola la sopravvivenza, lo sviluppo e la mielinizzazione degli oligodendrociti, mentre l'insulina controlla l'assorbimento di glucosio per la produzione di energia, tramite la regolazione del trasportatore di glucosio-4 (GLUT-4) (74, 76) modula le fibre efferenti vagali e simpatiche, sopprimendo la produzione epatica di glucosio, la secrezione epatica di trigliceridi e la lipolisi nel tessuto adiposo (77). Gli effetti stimolatori dell'insulina e dell'IGF-1 sono mediati attraverso complesse vie di segnalazione intracellulare che iniziano dall'interazione del ligando con la subunità- α extracellulare del recettore, che determina autofosforilazione della subunità- β intracellulare (78). I recettori attivati, quindi, fosforilano i substrati intracellulari ed in particolare i residui tirosinici di IRS e Shc, che a loro volta agiscono a valle tramite la fosfatidilinositolo 3 chinasi (PIK3), attivando il segnale Akt-mediato che, portano alla finale attivazione della via di segnalazione delle proteine chinasi mitogeno-attivate (79). In particolare, l'attivazione della via PI3k/Akt regola la traslocazione di GLUT-4 in superficie e inibisce la glicogenosintasi chinasi-3 β (GSK-3 β) (80).

Si è osservato che bassi livelli di Akt chinasi e alti livelli di attività di GSK-3 β , come si osserva nei soggetti con AD, sono associati ad aumento della morte neuronale, in quanto promuovono la permeabilità della membrana mitocondriale, aumentano i radicali liberi cellulari che causano danni al DNA mitocondriale, alterano la funzione mitocondriale e attivano cascate proapoptotiche (81). Inoltre, è stato dimostrato che elevati livelli di GSK-3 β , insieme alla sovraregolazione delle chinasi e all'inibizione delle fosfatasi, promuovono l'iperfosforilazione della proteina tau con conseguente ripiegamento errato. La proteina tau *misfolded* quindi si aggrega a formare fibrille insolubili responsabili della formazione di grovigli neurofibrillari, neurite distrofica e disconnessione sinaptica (68, 82-83).

Un ruolo fondamentale è svolto dall'accumulo di ceramide nel tessuto cerebrale (84). Oltre ad avere una funzione strutturale, la ceramide è implicata anche nella crescita,

nella differenziazione, nella proliferazione e nell'invecchiamento di queste cellule (85). Questo composto viene prodotto in piccole quantità a livello neuronale tramite processi di sintesi, riciclo o degradazione, ma grandi quantità derivano dal fegato per aumento dell'apporto di acidi grassi indotto dalla dieta e, in qualità di lipide, è in grado di oltrepassare la BBB (86). Le ceramidi causano IR interferendo direttamente con gli eventi critici di legame dell'insulina con il proprio recettore, la fosforilazione e attivazione di citochine proinfiammatorie (87). Alti livelli di ceramide stimolano la generazione di ROS in modo direttamente proporzionale alla loro concentrazione e modulano le vie di segnalazione dell'insulina (88-89). Infatti, la ceramide attiva diverse proteine chinasi che inibiscono IRS-1, tramite la sua fosforilazione e inibisce le vie di segnalazione di PI3K/Akt e MAPKK con conseguente aumento dei livelli di Bad e GSK-3 β (90). Ne consegue che l'IR sistemica si ripercuota quindi su trasmissione sinaptica, proliferazione neuronale, crescita assonale e neuroplasticità (64). Si stimola quindi l'apoptosi neuronale tramite diversi meccanismi che includono l'aumento della permeabilità mitocondriale, la riduzione dei livelli del fattore di sopravvivenza Bcl-2, l'aumento delle concentrazioni del fattore proapoptotico Bax e l'attivazione della caspasi-3 (89).

A livello macroscopico questo si traduce in una riduzione del volume dell'ippocampo, della sostanza bianca e della sostanza grigia in particolare a livello del lobo temporale, del giro cingolato anteriore e del lobo prefrontale mediale (34). Queste anomalie strutturali e funzionali sono condivise con la AD. Infatti, è stata osservata una riduzione del volume ippocampale in pazienti affetti da DMT2 in assenza di sintomi cognitivi rispetto ad una popolazione non diabetica e in assenza di compromissione cognitiva. Il volume ippocampale risulta ulteriormente ridotto in una popolazione di diabetici con decadimento cognitivo (91).

IPERESPRESSIONE DELLA DPP4: L'IPOTESI DI UNA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA CON GLP1-RECEPTOR AGONIST (GLP1-RA)

Dalle evidenze finora riportate, appare chiaro come diabete, obesità, MAFLD e declino cognitivo siano delle condizioni altamente interconnesse in cui l'IR e l'infiammazione cronica costituiscono un comune denominatore.

Un'ulteriore ipotesi fisiopatologica vede queste patologie accomunate anche da un'iperpressione dell'enzima Dipeptidil-peptidasi 4 (DPP4) così come da ridotti livelli di GLP1.

La DPP4 è una esopeptidasi glico-proteica transmembrana ubiquitaria di tipo 2. Essa consiste di quattro domini: un breve dominio citoplasmatico, un dominio transmembrana, un segmento flessibile e un dominio extracellulare di cui fanno parte una regione altamente glicosilata, una regione ricca in cisteina e una regione catalitica. La DPP4 necessita di un processo di dimerizzazione per espletare la sua attività enzimatica durante la quale può attivare o inattivare specifici substrati che interagiscono con il sito catalitico. Può esistere in due forme: tissutale e solubile. La forma solubile, sDPP4, manca dei domini citoplasmatico e transmembrana ed è generata in seguito ad un processo di clivaggio da parte di metalloproteasi della matrice soprattutto a livello delle cellule del tessuto adiposo e del tessuto muscolare liscio. Tra i vari substrati della DPP4, oltre alle note incretine, quali GLP1 e GIP, sono annoverabili vari fattori di crescita, chemochine, neuropeptidi (ad esempio, Neuro peptide Y, il peptide YY) e peptidi vasoattivi (Peptide Natriuretico Cerebrale) i quali risultano essere coinvolti in importanti processi metabolici, cardiovascolari e immunitari (95).

Il maggior interesse clinico per la DPP4 deriva dalla sua capacità di inattivare rapidamente GLP1 e GIP, ormoni incretinici responsabili del 50% della secrezione insulinica post-prandiale. Le prime evidenze di un suo coinvolgimento nei processi fisiopatologici del DMT2 derivano da alcuni studi in vitro e in vivo in modelli animali. Yasuda e coll. hanno dimostrato, ormai più di venti anni fa, che ratti Knockout (KO) per il gene della DPP4 mantenevano un buon livello di insulino sensibilità e livelli glicemici ottimali dopo una dieta ad alto contenuto in grassi rispetto a ratti wild tipe. Inoltre, nei KO si rilevavano livelli più elevati di GLP1, il quale risultava essere anche maggiormente funzionante (92). Analogamente, Ben-Shlomo e coll. hanno osservato, nello stesso modello murino KO sottoposto ad un test di tolleranza glucidica, una maggiore fosforilazione di AKT e una ridotta espressione di geni gluconeogenici. Inoltre, il tessuto adiposo dei topi KO risultava essere meno infiammato rispetto ai *wild type* (bassi livelli di TNF- α , IL-6, PAI1 e CCL7) anche grazie, secondo gli autori, agli elevati livelli di GIP e GLP1 (93).

Sebbene con risultati non sempre concordanti, numerosi studi sull'uomo hanno dimostrato come in soggetti affetti da DMT2, IGT e sindrome metabolica risultino maggiori i livelli di attività della DPP4 e minori i livelli di GLP1. Inoltre, in persone con DMT2, i valori di emoglobina glicata (HbA1c) sembrano correlare con il grado di attività della DPP4 (94-95). Ancora, in 470 soggetti senza alcuna alterazione glucidica al baseline, dopo un periodo di follow-up di 4 anni, è stato osservato che i livelli di attività della DPP4 così come i livelli di GLP1 sono predittori indipendenti di insulino resistenza. Inoltre, l'attività della DPP4 predirebbe in modo indipendente il rischio di prediabete (RR 2.77 (95% CI 1.38-5.55), $p < 0.01$) e DMT2 ([RR 5.10 (95% CI 1.48-17.61), $p < 0.05$]) anche dopo correzione per fattori di rischio confondenti, suggerendo che la DPP4 sia coinvolta nello sviluppo di insulino resistenza e DMT2 (96).

È possibile che il tessuto adiposo dei soggetti con prediabete/DMT2 rappresenti una riserva di DPP4 che, in effetti, è stata identificata come una nuova adipochina dal gruppo di Lamers già nel 2011 (97, 103). Essa sembra essere coinvolta nella modulazione dei processi di lipolisi, da un lato favorendo e dall'altro inibendo l'attività lipolitica attraverso l'interazione con specifiche proteine quali ADA o NPY coinvolti nei processi di plasticità delle cellule adipose (98-99).

La DPP4 è iperespressa nei macrofagi e nelle cellule dendritiche del tessuto adiposo viscerale di soggetti obesi insulino resistenti e correla positivamente con i livelli di leptina, di insulino resistenza, con la severità del BMI, e negativamente con i livelli di adiponectina (100-101). La relazione tra iperespressione della DPP4 a livello del tessuto adiposo, stato infiammatorio ed IR è stata dimostrata in numerosi studi in vitro ed in vivo (102). Cheng e colleghi hanno rilevato come il *pathway* AMPK/JAK2/STAT3, noto per essere implicato in processi di natura metabolica (IR) e infiammatoria (IL-6), abbia un ruolo rilevante nella modulazione dell'espressione della DPP4 a livello del tessuto adiposo in un modello murino di IR. L'attivazione della via JAK2/STAT3 stimolerebbe l'espressione della DPP4 negli adipociti; L'AMPK, al contrario, sembrerebbe in grado di inibirla. Inoltre, liraglutide in un modello in vitro e in vivo, è in grado di stimolare l'espressione di AMPK e di inibire l'espressione di JAK2/STAT3, riducendo di fatto l'espressione della DPP4 (102). Anche un DPP4 inibitore, linagliptin, sarebbe in grado di

ridurre l'infiltrazione macrofagica del tessuto adiposo in un modello murino di diabete (103).

Insieme al tessuto adiposo, il fegato rappresenta una delle principali sedi di espressione della DPP4, considerata a tutti gli effetti una nuova epatochina. Le alterazioni metaboliche tipiche della MAFLD sembrerebbero essere causate, almeno in parte, dalla iperespressione della DPP4 a livello epatico. Infatti, in topi con una mutazione transgenica della DPP4 e conseguente iperespressione a livello epatico sono stati osservati: un maggior peso corporeo, una maggiore quantità di massa grassa, maggiore espressione di marker infiammatori a livello del tessuto adiposo, maggior accumulo di grasso epatico, così come maggiori livelli di transaminasi, un peggiore profilo lipidico ed una riduzione significativa dei livelli di GLP1 post-prandiale rispetto ai topi *wild-type*. Gli autori hanno infatti rilevato come 15 min dopo un carico di glucosio orale i livelli di GLP1 a livello della vena porta erano simili nei due gruppi mentre si dimezzavano in corrispondenza della vena cava nei topi con iperespressione della DPP4 epatica suggerendo una inattivazione ormonale durante il passaggio epatico del GLP1. Non vi erano significative differenze in termini di infiammazione e fibrosi epatica (104). Inoltre, l'iperespressione della DPP4 a livello epatico è stata messa in relazione con una elevata IR epatica indipendentemente dal contenuto lipidico presente nel fegato, escludendo quindi una IR indotta da lipotossicità (104). Analogamente, nell'uomo è stato osservato che sia la forma transmembrana che quella solubile della DPP4 sono iperesprese in soggetti affetti da MAFLD e che, in persone obese, maggiori livelli di DPP4 mRNA nel fegato e di sDPP4 correlano con il livello di steatosi (105-106). Il coinvolgimento della DPP4 nello sviluppo di steatosi epatica e della IR sarebbe confermato dalle evidenze derivanti da alcuni studi con DPP4 inibitori in modelli preclinici e clinici. I DPP4 inibitori, in modelli murini, sarebbero in grado di prevenire la steatosi epatica, migliorare la sensibilità insulinica, ridurre i livelli di infiammazione ed, infine, di migliorare la fibrosi epatica limitando la proliferazione delle cellule stellate e la sintesi di collagene (107-108). Anche nell'uomo, sebbene in modo limitato, gli inibitori del DPP4 hanno dimostrato di migliorare la quantità di grasso epatico, i livelli di transaminasi e gli score di steatoepatite alla biopsia epatica probabilmente grazie al potenziamento dell'azione del GLP1 a livello di recettori epatici (109).

Tabella 1 ◆ **Meccanismi fisiopatologici comuni tra diabete mellito di tipo 2, obesità, MAFLD/MASH e decadimento cognitivo**

↑ Insulino resistenza
↑ Lipotossicità
↑ TNFα ed Interleuchine
↑ Leptina e Resistina
↓ Adiponectina
↑ Disbiosi e permeabilità intestinale
↑ DPP4
↑ DAG e FFA

DPP4: dipeptidil-peptidasi IV; DAG: diacilglicerolo; FFA: free fatty acid.

L'iperpressione della DPP4 sembrerebbe essere presente anche in corso di declino cognitivo e AD. Infatti, maggiori livelli della sDPP4 correlano con un maggior grado di MCI dimostrato dallo score di rischio *Montreal Cognitive Assessment* in soggetti anziani affetti da DM (110). La DPP4 sembrerebbe favorire i processi di neuroinfiammazione attraverso il suo ruolo non enzimatico in cui sarebbero coinvolti i linfociti Treg e la microglia in modelli animali e in soggetti con DMT2. Un recente studio ha dimostrato come, in un modello murino, il trattamento per 3 mesi con la Grammiclina A, un DPP4 inibitore, promuoveva una maggiore espressione del GLP1, dei recettori del GLP1 e del GLUT4 e un aumento della fosforilazione di IRS1 e una inibizione della iperfosforilazione della proteina tau a livello ippocampale. Tali modifiche correlavano inoltre con un miglioramento del declino cognitivo (112). È infine ipotizzabile il coinvolgimento della DPP4 anche nella patogenesi della vasculopatia cerebrale cronica, importante fattore di rischio per declino cognitivo, essendo noto il ruolo della DPP4 nei processi di aterosclerosi e disfunzione endoteliale (113).

INFIAMMAZIONE, INSULINO RESISTENZA E DPP4 IPERESPRESSA: I GLP1-RA COME FONDAIMENTO TERAPEUTICO COMUNE

Alla luce delle premesse e considerazioni precedenti, è evidente che DM, obesità, MAFLD/MASH e declino cognitivo trovano nella infiammazione cronica e nella in-

sulino resistenza una base patogenetica comune e che la DPP4 potrebbe giocare un ruolo rilevante di concerto con esse. Ad oggi gran parte dei trial clinici randomizzati (RCT) e delle evidenze dalla pratica clinica non hanno confermato le aspettative sugli inibitori della DPP4 nell'obesità o nella MAFLD. È possibile ipotizzare che l'esistenza di differenti isoforme dell'enzima, così come la sua iperespressione ancor più amplificata laddove tali patologie coesistono nello stesso paziente, possano eludere i benefici derivanti dall'utilizzo di tali farmaci diretti contro una specifica isoforma e somministrati a dosi terapeutiche per il paziente diabetico. Pertanto, poiché uno degli elementi caratteristici dell'iperpressione della DPP4 è la presenza di ridotti livelli di GLP1, è possibile considerare l'uso degli analoghi del GLP1 come una sorta di terapia ormonale sostitutiva in grado non solo di superare i limiti riscontrati dalla sola inibizione del suo enzima catalitico ma anche di inibire indirettamente la sua attività enzimatica.

In questa sezione verranno esposte le evidenze sull'effetto dei GLP1-RA sui principali meccanismi fisiopatologici comuni tra DMT2, obesità, MAFLD/MASH e decadimento cognitivo sopra descritti ed elencati nella tabella 1 (118-121).

L'effetto dei GLP1-RA sulla glicemia si esplica con una stimolazione della secrezione pancreatica postprandiale di insulina, in maniera glucosio-dipendente. Il legame con un recettore di membrana, GLP-1-R, la cui attivazione stimola la produzione di adenosina monofosfato ciclico (cAMP) da parte dell'enzima adenil-ciclastasi, attiva successivamente meccanismi di trasmissione del segnale intracellulare, reclutando infine granuli di proinsulina e favorendone la loro secrezione (114-115). La somministrazione di GLP1-RA induce un miglioramento della IR mediante diversi meccanismi molecolari diretti e/o indiretti che verranno brevemente di seguito descritti (116-119). Uno di essi è la riduzione di diverse specie di radicali attivi che ed il conseguente instaurarsi di uno stato anti-ossidativo (120-121). Ciò sembrerebbe essere spiegato mediante il loro effetto "ipoglicemizzante" ed attraverso l'attivazione della via Nrf2, che migliora lo stress ossidativo e l'insulino-sensibilità in vari tessuti (β-cellule pancreatiche, cellule neuronali) (122-124). L'IR periferica, in modelli preclinici, migliorerebbe anche in seguito alla riduzione dei livelli di mediatori infiammatori periferici come ad esempio ICAM (intercellular adhesion

molecole-1), Nf-kb (Nuclear Factor- KB), collagene tipo IV, e dell'infiltrazione macrofagica nei tessuti insulino dipendenti (125). Altri studi mostrano un miglioramento dello stato infiammatorio mediante una riduzione dei livelli di TNF- α e di Nf-kb nelle cellule endoteliali (126) e mediante vie molecolari dipendenti dal cAMP e dai canali del calcio (127). L'effetto dei GLP1-RA sulla IR si esplicherebbe anche tramite un aumento dell'espressione di GLUT-4 e la sua traslocazione sulla membrana (128-129). La modulazione del metabolismo lipidico è fondamentale nel miglioramento dell'IR. I GLP1-RA migliorerebbero il metabolismo lipidico mediante diversi meccanismi come la modulazione di alcuni micro-RNA (miR-200b, miR-200c, miR-34a, miR-338 and miR-21) (130-131) e la regolazione della produzione di VLDL (132).

L'azione dei GLP1-RA si esplica su un altro attore principale nella fisiopatologia che accomuna DMT2, obesità, MAFLD/MASH e decadimento cognitivo: l'infiammazione. Infatti, un GLP1-RA, liraglutide, sembra in grado di determinare la riduzione dei principali mediatori proinfiammatori e metaboliti lipotossici. In un piccolo studio con 14 soggetti liraglutide 1.8 mg vs placebo si associava ad una riduzione dei livelli di TNF α , IL-6 e ad un incremento di resistina. Liraglutide sembra inoltre associarsi ad una riduzione della de novo lipogenesi, principale fattore lipotossico della MASH (133). In un modello murino con dieta priva di mentioning/colina, l'infusione per 4 settimane di liraglutide (570 mcg/kg/die) ha ridotto l'accumulo epatico di ceramidi e sfingomieline, ha inibito l'accumulo di macrofagi M1 e l'inizio della fibrosi (134). È stata proposta inoltre l'ipotesi la somministrazione di liraglutide possa agire contro la MAFLD attraverso la via di segnale Sestn-2 AMPK Nrf2/HO-1 (135). In modello murino è stata valutata l'ipotesi per cui il GLP1 possa essere prodotto anche in risposta a stimoli ossidativi ed infiammatori. L'esposizione al palmitato si associa ad un incremento della produzione endogena di GLP1 e la somministrazione di liraglutide ha determinato la riduzione dei livelli di TNF α ed IL-6 ed indotto l'espressione di geni antinfiammatori (136). Uno studio cellule mononucleate da sangue periferico ha dimostrato come la liraglutide (1.8 mg/die) si associ ad una down-regulation dell'espressione di TNF α e IL1 β (137). Una metanalisi di 40 RCT, che ha incluso 6749 soggetti, ha valutato l'effetto di GLP1-RA su biomarcatori di infiammazione e stress ossidativo. In un periodo medio di follow-up di 6

mesi, GLP1-RA si associano ad una riduzione significativa di CRP, TNF α e MDA (138). È stata inoltre descritta una possibile interazione a livello dell'amigdala tra GLP1-R e IL-6: i neuroni che contengono IL-6 esprimono anche GLP1-R e sono localizzati vicino a sinapsi che contengono GLP1-R (139).

Il GLP1 sembra inoltre potenziare l'effetto anoressizzante della leptina. In un modello murino la somministrazione di leptina dopo infusione intraperitoneale di GLP1 ha potenziato l'anoressia ed il calo ponderale. Il digiuno sembra invece attenuare l'effetto del GLP1 (140). Sembra che GLP1 agisca regolando il recettore solubile della leptina. Sempre in modelli murini la co-somministrazione di basse dosi di liraglutide e leptina determina una maggiore riduzione del peso corporeo e dell'apporto calorico, rispetto alla somministrazione dei singoli ormoni (141). La somministrazione di GLP1-RA sembra inibire l'incremento di recettore solubile indotto dal calo ponderale mantenendo elevati i livelli circolanti di leptina (142). La somministrazione di liraglutide 1.2 mg/day in soggetti sani obesi si associa ad un minor decremento dei livelli di recettore solubile e ad un minore aumento dei livelli di leptina libera circolante (142).

Come già ricordato, in pazienti con DMT2, bassi valori di adiponectina si associano con un aumentato rischio di sviluppare MAFLD (143), obesità (144) e decadimento cognitivo (145). L'utilizzo di liraglutide in topi con MAFLD-dieta indotta ha determinato un aumento significativo del valore di adiponectina sia a livello sierico che epatico, rispetto al gruppo di controllo dopo appena 4 settimane, con miglioramento della MAFLD (146). In topi obesi la terapia con exenatide ha determinato un aumento dell'adiponectina plasmatica migliorando l'insulino resistenza sistemica (147). L'utilizzo di exenatide a lungo rilascio in topi diabetici con AD ha determinato un miglioramento della capacità di apprendimento ed una diminuzione dei depositi di beta amiloide, senza però migliorare le capacità mnestiche. Tale risultato era indipendente dal miglioramento del profilo glicemico e, secondo gli autori, potrebbe essere in parte legato all'aumento della adiponectina (148).

Anche sulla composizione del microbiota intestinale iniziali evidenze precliniche e cliniche affermano un'azione protettiva dei GLP1-RA (149). Una riduzione del rapporto Firmicutes/Bacteroidetes è stata riportata in un modello murino dopo somministrazione di liraglutide per 12

settimane (150). In 40 pazienti affetti da DMT2 4 mesi di terapia con liraglutide ha comportato un miglioramento del rapporto Firmicutes/Bacteroidetes (151).

LE EVIDENZE CLINICHE

Gli effetti dei GLP1-RA sui diversi fattori implicati nella fisiopatogenesi delle patologie scopo di questa trattazione sono alla base dell'efficacia clinica dimostrata dai GLP-1 RA, tanto dal punto di vista strettamente glicemico quanto nei complessi ambiti dell'obesità, della MASH e del declino cognitivo.

I ben noti effetti dei GLP1-RA sul peso corporeo sono ottenuti grazie al ritardo dello svuotamento gastrico (effetto che tende a scomparire dopo le prime settimane di trattamento per un fenomeno di tachifilassi) e mediante un'azione a livello ipotalamico (stimolo dei neuroni POMC, pro-opiomelanocortina, nei nuclei arcuati dell'ipotalamo che esprimono il recettore del GLP-1 e che inibiscono fortemente l'appetito), e attraverso una riduzione, mediata verosimilmente dai neuroni GABAergici, dell'attività dei neuroni NPY (neuropeptide Y), potenti promotori dell'appetito (152-153). In Italia attualmente il trattamento farmacologico dell'obesità è limitato a pochi farmaci. Tra essi liraglutide al dosaggio di 3 mg è sicuramente il più maneggevole. L'efficacia e la sicurezza di liraglutide per la gestione del peso corporeo sono state valutate in 4 studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (il programma SCALE) (154-155) che ha valutato più di 5.000 persone sovrappeso ($BMI \geq 27$ kg/m²) e con comorbidità quali ipertensione, dislipidemia, sindrome ostruttiva delle apnee notturne o DMT2, oppure con obesità ($BMI \geq 30$ kg/m²) con o senza comorbidità. La perdita media di peso corporeo ottenuta con liraglutide 3 mg si è attestata sull'8% in 56 settimane di trattamento (associato a modifiche dello stile di vita) vs il 2,6% ottenuto nel gruppo di controllo (solo modifiche dello stile di vita). Degno di nota è la percentuale di soggetti che hanno mantenuto la perdita di peso nel tempo; l'80% dei soggetti trattati con liraglutide 3 mg (vs 43% nel gruppo di controllo) ha conservato una riduzione del 5% del peso originale dopo 1 anno. Inoltre, la metà dei soggetti ha perso un ulteriore 5% del peso corporeo (156). Semaglutide 2,4 mg a somministrazione sottocutanea settimanale è stata testata nei sei studi di fase 3 del programma STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity). In

particolare, il trial STEP1 ha coinvolto quasi 2000 persone non diabetiche in sovrappeso ($BMI \geq 27$ con almeno una comorbidità) o obese (157). La perdita di peso percentuale media dal valore iniziale nel gruppo trattato con semaglutide è significativa (-14,9%), ma diventa ancora più interessante se si esaminano i pazienti "on treatment" che non hanno mai interrotto la terapia, raggiungendo una perdita di peso del 16,9% rispetto al 2,4% del gruppo placebo. Inoltre, meno dell'8% dei pazienti è risultato "non rispondente" alla terapia. Infine, è rilevante riportare che oltre un terzo (34,8%) di coloro che hanno assunto semaglutide 2.4 mg ha perso più del 20% del peso, avvicinandosi ai risultati della chirurgia bariatrica. Notevoli risultati stanno emergendo dagli studi che valutano l'associazione dei GLP1-RA al Glucose-dependent Insulinotropic Peptide (GIP). Il GIP è secreto dalle cellule K del duodeno e del digiuno e svolge funzioni simil-incretiniche, migliora la sensibilità insulinica e l'omeostasi lipidica nell'organo adiposo. La somministrazione è consigliata a cadenza settimanale per via iniettiva. L'attivazione contemporanea dei recettori per il GIP e per il GLP1, ottenuta mediante l'utilizzo della tirzepatide, agisce sinergicamente a livello delle alfa e beta cellule pancreatiche, a livello del SNC aumentando il senso di sazietà, a livello gastrointestinale riducendo la motilità ed il tempo di svuotamento gastrico, a livello dell'organo adiposo stimolando la lipolisi (158, 166). L'efficacia della tirzepatide versus placebo nei confronti dell'obesità è stata valutata in uno studio condotto su 2539 pazienti con $BMI \geq 30$ kg/m² o ≥ 27 kg/m² con co-morbidità, eccetto diabete mellito, della durata di 72 settimane. Al termine dello studio si è registrato un calo ponderale medio del 15% con tirzepatide 5 mg, 19,5% con tirzepatide 10 mg, 20,9% con la dose di 15 mg ($p < 0.001$ rispetto al placebo) (159, 168).

Attualmente in letteratura sono pochi gli studi che hanno analizzato gli effetti epatici della classe dei GLP1-RA in pazienti affetti da MASH (133, 160-161). Nel 2016 è stato pubblicato lo studio LEAN, della durata di 48 settimane e controllato con placebo, che ha valutato l'efficacia di liraglutide 1,8 mg/die sull'istologia e sul metabolismo epatico in 52 pazienti in sovrappeso con MASH. Liraglutide ha raggiunto l'endpoint primario, dimostrando di promuovere la risoluzione del quadro di steatoepatite nel 39% dei pazienti, rispetto al 9% dei pazienti nel gruppo placebo ($p = 0,019$). Nel gruppo in trattamento con liraglutide vi era, infatti, un miglioramento significativo della

steatosi epatica e del *ballooning* epatocitario rispetto al placebo. La liraglutide non ha però documentato alcun effetto significativo sul miglioramento della fibrosi epatica rispetto al placebo ($p=0,04$). È ipotizzabile che il tempo di trattamento sia stato troppo breve per poter osservare dei benefici evidenti sulla fibrosi epatica.

In una sottoanalisi condotta su 14 pazienti dello studio LEAN, liraglutide ha dimostrato di migliorare la sensibilità epatica all'insulina (-9,36% vs -2,54% di soppressione di gluconeogenesi con basse dosi di insulina; $p<0,05$), ma anche della sensibilità insulinica del tessuto adiposo, potenziando la capacità dell'insulina di sopprimere sia la lipolisi sistemica (-24,9 vs +54,8 pmol/L di insulina necessaria per la soppressione semimassimale degli acidi grassi sierici non esterificati; $p<0,05$) sia la lipolisi del tessuto adiposo sottocutaneo ($p<0,05$). Liraglutide ha diminuito la lipogenesi epatica de novo in vivo (-1,26% vs +1,30%; $p<0,05$) e ha ridotto la steatosi epatica in vitro attraverso una riduzione della lipogenesi de novo (diminuzione del 24,6% della lipogenesi rispetto ai controlli non trattati; $p<0,01$) (133).

In un più ampio e recente studio di fase 2, semaglutide ha mostrato risultati in linea con quanto dimostrato nello studio condotto con liraglutide. Newsome et al. hanno confrontato semaglutide a somministrazione sottocutanea una volta al giorno a dosi di 0,1, 0,2 o 0,4 mg o una dose corrispondente di placebo in 320 pazienti con MASH e differenti gradi di fibrosi epatica (stadio F1, F2 o F3), per un totale di 72 settimane (161). La percentuale di pazienti in cui è stata raggiunta la risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi epatica è stata del 40% con semaglutide 0,1 mg, del 36% con semaglutide 0,2 mg, del 59% con semaglutide 0,4 mg e solo del 17% con placebo ($p<0,001$ per semaglutide 0,4 mg vs placebo). Il peggioramento della fibrosi si è verificato nel 5% dei pazienti nel gruppo semaglutide 0,4 mg rispetto al 19% dei pazienti nel gruppo placebo. Tuttavia, il trattamento con semaglutide non ha incrementato in maniera significativa la percentuale di pazienti con miglioramento di almeno uno stadio di fibrosi rispetto al placebo (43% con semaglutide 0,4 mg e 33% con placebo; $p=0,48$). I gruppi in cui i soggetti hanno ricevuto il trattamento con semaglutide hanno inoltre mostrato una riduzione dose-dipendente degli enzimi epatici, del peso corporeo e dei livelli di emoglobina glicata. È fondamentale sottolineare che, in questo RCT, i partecipanti sono stati trattati con dosaggi

giornalieri di semaglutide, non approvati attualmente nel trattamento del DMT2.

I dati ad oggi disponibili sugli effetti e meccanismi sottostanti dei GLP1-RA sulla MASH sono ancora limitati. Gli autori ipotizzano che l'efficacia dimostrata, considerata la limitata espressione del recettore del GLP-1 a livello epatico, possa essere mediato da meccanismi indiretti, quali la riduzione del peso, dell'insulino-resistenza, nonché gli effetti sulla disfunzione metabolica, la lipotossicità e l'infiammazione. Tra gli studi di fase III in corso occorre menzionare lo studio ESSENCE (NCT04822181), uno studio randomizzato, multicentrico, controllato con placebo, che prevede l'arruolamento di 1200 pazienti affetti da MASH. Lo studio ha l'obiettivo di valutare l'efficacia di semaglutide a somministrazione sottocutanea rispetto al placebo sul miglioramento delle principali caratteristiche istologiche della MASH e sul rischio di eventi clinici epatici durante un follow-up della durata di 5 anni.

Oltre che su obesità e MAFLD, i GLP1-RA stanno emergendo come promettente terapia contro la perdita neuronale e la neuroinfiammazione. La letteratura esistente evidenzia come i GLP-1 RA possano promuovere la neurogenesi, potenziare la sopravvivenza neuronale e la sinaptogenesi, attenuare la neuroinfiammazione e ridurre marker patologici di aggregazione proteica. Gli effetti neuroprotettivi sono stati evidenziati in diversi modelli animali di danno neuronale da lesione acuta del sistema nervoso centrale (stroke, trauma cranico), perdita subacuta di neuroni dopaminergici (parkinsonismo chimicamente indotto) e stress cronico da protidopatia (modelli transgenici di amiloidosi β e patologie della proteina tau) (162-163). Molte evidenze vengono considerate risultato dell'azione diretta dei GLP1-RA a livello del sistema nervoso centrale, tuttavia alcuni studi suggeriscono che l'azione periferica dei GLP1-RA sulla riduzione dell'infiammazione sistemica e dello stress ossidativo possa indirettamente mitigare i processi patogenetici coinvolti nella neurodegenerazione (69). I dati degli studi preclinici sono stati il punto di partenza per l'avvio di trial che valutassero l'efficacia di questa classe farmacologica sul declino cognitivo, sia in pazienti affetti da diabete mellito che senza alterazioni del metabolismo glicidico, ma affetti dalle più comuni forme di malattia neurodegenerativa: la Malattia di Parkinson (PD) e AD.

Nella PD i GLP-1 RA hanno dimostrato effetti neuroprotettivi, influenzando sull'attività motoria, sulla secrezione dopaminergica, sull'attività corticale, sul dispendio energetico cerebrale. In diversi studi in vivo i GLP-1 RA hanno dimostrato di prevenire l'atrofia dei neuroni dopaminergici nel sistema nervoso e nello striato (164-167), di prevenire sia la disfunzione motoria che la riduzione dei livelli tirosin idrossilasi nella substantia nigra e nei gangli della base (168), nel caso della liraglutide anche di attenuare la discinesia, una seria complicanza della terapia a lungo termine con la L-DOPA (169). Per semaglutide è stata inoltre osservata una riduzione degli aggregati di α -synucleina che non è descritta con altri GLP-1 RA (170).

Sulla base di questi presupposti sono stati condotti alcuni trial clinici e altri sono in corso e forniranno ulteriori dati sulla valutazione dell'efficacia dei GLP-1 RA nella PD. In uno studio pilota, randomizzato, in singolo cieco (NCT01174810) su soggetti con PD di grado moderato in terapia standard con L-Dopa, il trattamento con exenatide bid evidenziava un significativo miglioramento sia sulle valutazioni cognitive che motorie (171), benefici persistenti anche dopo un anno di wash-out (172). Athauda e coll. hanno riportato i risultati del primo studio randomizzato in doppio cieco (NCT01971242) sull'uso di exenatide settimanale in pazienti affetti da forme moderate di PD (173). Anche la formulazione settimanale mostrava efficacia prolungata sulla funzione motoria persistente dopo 60 settimane di wash-out (174). Una post hoc analysis dello studio ha evidenziato che anche i sintomi di natura non motoria, come l'umore e il benessere emotivo miglioravano nei pazienti trattati con exenatide, anche se l'efficacia non si prolungava dopo l'interruzione del trattamento (175). In uno studio di fase II randomizzato e in doppio cieco (NCT02953665) sull'utilizzo di liraglutide in pazienti affetti da PD si registrava un miglioramento significativo sia della sintomatologia motoria che degli score sulla qualità di vita (PDQ-39) (176).

Alcuni studi sull'efficacia dei GLP-1 RA sulla PD sono in atto. Lo studio Exenatide-PD3 (NCT04232969), trial di fase III multicentrico, randomizzato, in doppio cieco su pazienti affetti da PD di grado lieve-moderato, è in corso per verificare l'efficacia di exenatide settimanale soprattutto sulla disabilità motoria. Uno studio clinico di fase II è stato disegnato e registrato per valutare l'efficacia di semaglutide nella PD (NCT03659682). Si tratta di un trial

controllato con placebo il cui scopo è studiare gli effetti neuroprotettivi e antinfiammatori di semaglutide sui sintomi motori e non, sulla degenerazione nigro-striatale, sulla funzione cognitiva e la qualità di vita. Ulteriori trial clinici sono in corso con lixisenatide (NCT03439943) ed exenatide (NCT04305002).

Per quanto concerne la AD, negli studi preclinici i GLP-1 RA sembrano migliorare quasi tutte le caratteristiche neuropatologiche della malattia e le funzioni cognitive, riducendo i grovigli neurofibrillari, le placche amiloide e la neuroinfiammazione a livello ippocampale (177), prevenendo il danno sinaptico e l'iperfosforilazione della proteina tau (178), aumentando la long-term potentiation (179), favorendo la sopravvivenza neuronale (180) e migliorando la memoria (181). Nonostante queste evidenze, i trial clinici sull'uomo sono ancora pochi e non sempre gli effetti sulla funzione cognitiva sono chiari. In uno studio pilota (NCT01469351) che coinvolge una piccola coorte di pazienti con AD, il trattamento con liraglutide per 6 mesi migliora l'uptake di glucosio cerebrale (148). In uno studio esplorativo (NCT01255163) su pazienti con AD trattati per 18 mesi con exenatide non si sono ottenuti risultati significativi sugli outcomes cognitivi, sul volume e lo spessore corticale o sui biomarker (182). In uno studio clinico di fase II ELAD (NCT01843075) randomizzato in doppio cieco su 200 pazienti affetti da AD, la liraglutide ha mostrato di migliorare l'apprendimento e di rallentare la riduzione di volume del lobo temporale e della materia grigia corticale (valutata tramite RM) (183).

Più promettenti i dati sul decadimento cognitivo quando si analizza l'efficacia dei GLP-1 RA nella popolazione diabetica. Una sottoanalisi dello studio REWIND ha messo in evidenza come il trattamento a lungo termine con dulaglutide potrebbe ridurre il decadimento cognitivo nei pazienti con DMT2, valutazione effettuata con l'uso di questionari validati (184). Una pooled analysis su dati aggregati dei 15820 pazienti diabetici inclusi negli studi LEADER (liraglutide), SUSTAIN 6 (semaglutide sc) e PIONEER 6 (semaglutide orale) ha evidenziato una riduzione a lungo termine del rischio di sviluppare demenza nei pazienti affetti da diabete in trattamento con GLP-1 RA vs placebo (185).

Anche per la AD si attendono i risultati di alcuni studi in atto. Lo studio DRINN sta valutando la capacità di exenatide settimanale di prevenire o rallentare la progressione della disfunzione cognitiva e i relativi biomarker nei pa-

zienti con prediabete e lieve declino cognitivo. Gli studi EVOKE (NCT04777396) ed EVOKE plus (NCT04777409) sono trial di fase III randomizzati, multicentrici, controllati con placebo per testare gli effetti di semaglutide orale su outcome cognitivi nei pazienti con disfunzione cognitiva lieve o demenza, rispettivamente senza e con cerebropatia microvascolare significativa.

CONCLUSIONI

I farmaci appartenenti alla classe dei GLP1-RA esercitano diversi effetti, ben più ampi della regolazione della secrezione insulinica nel DMT2, agendo su tutti quei fenomeni che interconnettono il diabete a diverse morbilità, come obesità, la MAFLD/MASH ed il declino cognitivo (Fig. 1). I meccanismi alla base di tali effetti non sono del tutto chiari ma rendono i GLP1-RA dei farmaci dal promettente effetto pleiotropico per le patologie discusse in questo articolo. Sebbene altri studi saranno necessari, l'identificazione dei meccanismi molecolari coinvolti nella fisiopatogenesi di queste patologie "endemiche" potrebbe rappresentare una grande opportunità per trovare biomarcatori precoci di danno e per testare nuovi potenziali campi di azione dei GLP1-RA; una classe farmacologica che continua a sorprendere clinici e ricercatori per le sue enormi potenzialità, probabilmente non ancora tutte esplorate.

BIBLIOGRAFIA

1. <https://www.who.int/activities/controlling-the-global-obesity-epidemic>.
2. Flegal KM, Carroll D, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*. 2012; 307(5):491-497.
3. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023; 77(4).
4. En Li Cho E, Ang CZ, Quek J, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Gut*. Published online 2023.
5. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2019; 69(6):2672-2682.
6. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017 14:2. 2017; 14(2):99-114.
7. Wild SH, Morling JR, McAllister DA, et al. Type 2 diabetes and risk of hospital admission or death for chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2016; 64(6):1358-1364.
8. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2013; 10(6):330-344.
9. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is Associated with an Increased Incidence of Atrial Fibrillation in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2013; 8(2):e57183.
10. Rinella ME, Lazarus J V, Ratziu V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. Published online June 2023.
11. Simó R, Ciudin A, Simó-Servat O, Hernández C. Cognitive impairment and dementia: a new emerging complication of type 2 diabetes-The diabetologist's perspective. *Acta Diabetol*. 2017; 54(5):417-424.
12. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006; 5(1):64-74.
13. Kubis-Kubiak AM, Rorbach-Dolata A, Piwowar A. Crucial players in Alzheimer's disease and diabetes mellitus: Friends or foes? *Mech Ageing Dev*. 2019; 181:7-21.
14. Kopf D, Frölich L. Risk of incident Alzheimer's disease in diabetic patients: a systematic review of prospective trials. *J Alzheimers Dis*. 2009; 16(4):677-685.
15. Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, Rutten GEHM, Biessels GJ. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *Lancet Neurol*. 2015; 14(3):329-340.
16. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(10):591-604.
17. Pegueroles J, Jiménez A, Vilaplana E, et al. Obesity and Alzheimer's disease, does the obesity paradox really exist? A magnetic resonance imaging study. *Oncotarget*. 2018; 9(78):34691-34698.
18. Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, Rutten GEHM, Biessels GJ. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *Lancet Neurol*. 2015; 14(3):329-340.

19. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004; 256(3):183-194.
20. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999; 56(3):303-308.
21. Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol.* 2005; 62(7):1160-1163.
22. Ciudin A, Espinosa A, Simó-Servat O, et al. Type 2 diabetes is an independent risk factor for dementia conversion in patients with mild cognitive impairment. *J Diabetes Complications.* 2017; 31(8):1272-1274.
23. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005; 115(5):1111-1119.
24. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2011; 121(6):2111-2117.
25. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011; 29:415-445.
26. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993; 259(5091):87-91.
27. Kawai T, Autieri M v., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021; 320(3):C375-C391.
28. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm.* 2013; 2013:1-12.
29. Shen M, Shen Y, Fan X, Men R, Ye T, Yang L. Roles of Macrophages and Exosomes in Liver Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7.
30. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2008; 28(4):370-379.
31. Anderson N, Borlak J. Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis. *Pharmacol Rev.* 2008; 60(3):311-357.
32. Beringer A, Miossec P. IL-17 and TNF- α co-operation contributes to the proinflammatory response of hepatic stellate cells. *Clin Exp Immunol.* 2019; 198(1):111-120.
33. Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Arch Neurol.* 2012; 69(9):1170-1175.
34. Li W, Chen Z, Chin I, Chen Z, Dai H. The Role of VE-cadherin in Blood-brain Barrier Integrity Under Central Nervous System Pathological Conditions. *Curr Neuropharmacol.* 2018; 16(9):1375-1384.
35. Colonna M, Butovsky O. Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. *Annu Rev Immunol.* 2017; 35:441-468.
36. Li ZH, Jiang YY, Long CY, Peng Q, Yue RS. The gut microbiota-astrocyte axis: Implications for type 2 diabetic cognitive dysfunction. *CNS Neurosci Ther.* Published online 2023.
37. Backer JM, Myers Jnr. MG, Shoelson SE, et al. Phosphatidylinositol 3'-kinase is activated by association with IRS-1 during insulin stimulation. *EMBO J.* 1992; 11(9):3469-3479.
38. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cell Biochem.* 2018; 119(1):105-110.
39. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2021; 137.
40. Fernandez CJ, Chacko EC, Pappachan JM. Male obesity-related secondary hypogonadism - pathophysiology, clinical implications and Management. *Eur Endocrinol.* 2019; 15(2).
41. Unluhizarci K, Karaca Z, Kelestimur F. Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders. *World J Diabetes.* 2021; 12(5).
42. Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73(1):147-162.
43. Gérard C, Vidal H. Impact of gut microbiota on host glycemic control. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10(JAN).
44. Jones A, Danielson KM, Benton MC, et al. miRNA Signatures of Insulin Resistance in Obesity. *Obesity.* 2017; 25(10).
45. Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, et al. Adipose Tissue Macrophage-Derived Exosomal miRNAs Can Modulate in Vivo and in Vitro Insulin Sensitivity. *Cell.* 2017; 171(2).
46. Arcidiacono B, Chiefari E, Foryst-Ludwig A, et al. Obesity-related hypoxia via miR-128 decreases insulin-receptor expression in human and mouse adipose tissue promoting systemic insulin resistance. *EBioMedicine.* 2020; 59.

47. Finelli C, Tarantino G. Should visceral fat, strictly linked to hepatic steatosis, be depleted to improve survival? *Hepatology*. 2013; 7(2).
48. Huang JF, Tsai PC, Yeh ML, et al. Risk stratification of non-alcoholic fatty liver disease across body mass index in a community basis. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020; 119(1P1).
49. Enooku K, Kondo M, Fujiwara N, et al. Hepatic IRS1 and β -catenin expression is associated with histological progression and overt diabetes emergence in NAFLD patients. *J Gastroenterol*. 2018; 53(12).
50. Gambino R, Bugianesi E, Rosso C, et al. Different serum free fatty acid profiles in NAFLD subjects and healthy controls after oral fat load. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(4).
51. Zámbo V, Simon-Szabó L, Szélényi P, Kereszturi É, Bánhegyi G, Csala M. Lipotoxicity in the liver. *World J Hepatol*. 2013; 5(10):550-557.
52. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Diabetes Res*. 2020; 2020:3920196.
53. Rehman K, Akash MSH, Liaqat A, Kamal S, Qadir MI, Rasul A. Role of interleukin-6 in development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2017; 27(3).
54. Torisu T, Sato N, Yoshiga D, et al. The dual function of hepatic SOCS3 in insulin resistance in vivo. *Genes to Cells*. 2007; 12(2).
55. R. Moschen A, Wieser V, Tilg H. Adiponectin: Key Player in the Adipose Tissue-Liver Crosstalk. *Curr Med Chem*. 2012; 19(32).
56. Federico A, Dallio M, Godos J, Loguercio C, Salomone F. Targeting gut-liver axis for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Translational and clinical evidence. *Translational Research*. 2016; 167(1).
57. Luther J, Garber JJ, Khalili H, et al. Hepatic Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis Contributes to Altered Intestinal Permeability. *CMGH*. 2015; 1(2).
58. Teixeira TFS, Collado MC, Ferreira CLLF, Bressan J, Peluzio M do CG. Potential mechanisms for the emerging link between obesity and increased intestinal permeability. *Nutrition Research*. 2012; 32(9).
59. Miele L, Valenza V, la Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009; 49(6).
60. Lee CJ, Sears CL, Maruthur N. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci*. 2020; 1461(1).
61. Bloemer J, Bhattacharya S, Amin R, Suppiramaniam V. Impaired insulin signaling and mechanisms of memory loss. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Vol 121; 2014.
62. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease - Is this type 3 diabetes? *Journal of Alzheimer's Disease*. 2005; 7(1).
63. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: A meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J*. 2012; 42(5).
64. M. de la Monte S. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2012; 9(1):35-66.
65. Gray SM, Meijer RI, Barrett EJ. Insulin regulates brain function, but how does it get there? *Diabetes*. 2014; 63(12).
66. Alessenko AV, Bugrova AE, Dudnik LB. Connection of lipid peroxide oxidation with the sphingomyelin pathway in the development of Alzheimer's disease. In: *Biochemical Society Transactions*. Vol 32; 2004.
67. Kern W, Benedict C, Schultes B, et al. Low cerebrospinal fluid insulin levels in obese humans. *Diabetologia*. 2006; 49(11).
68. Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, Frittitta L. Type 2 diabetes mellitus and alzheimer's disease: Role of insulin signalling and therapeutic implications. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(11).
69. Monti G, Gomes Moreira D, Richner M, Mutsaers HAM, Ferreira N, Jan A. GLP-1 Receptor Agonists in Neurodegeneration: Neurovascular Unit in the Spotlight. *Cells*. 2022; 11(13).
70. Kyrтата N, Emsley HCA, Sparasci O, Parkes LM, Dickie BR. A Systematic Review of Glucose Transport Alterations in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2021; 15.
71. Gasparini L, Gouras GK, Wang R, et al. Stimulation of beta-amyloid precursor protein trafficking by insulin reduces intraneuronal beta-amyloid and requires mitogen-activated protein kinase signaling. *J Neurosci*. 2001; 21(8):2561-2570.
72. Xie L, Helmerhorst E, Taddei K, Plewright B, van Bronswijk W, Martins R. Alzheimer's beta-amyloid peptides

- compete for insulin binding to the insulin receptor. *J Neurosci.* 2002; 22(10).
73. de La Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: Relevance to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2005; 7(1).
 74. D'Ercole AJ, Ye P, Gutierrez-Ospina G. Use of transgenic mice for understanding the physiology of insulin-like growth factors. *Horm Res.* 1996; 45(Suppl 1):5-7.
 75. O'Kusky JR, Ye P, D'Ercole AJ. Insulin-like growth factor-I promotes neurogenesis and synaptogenesis in the hippocampal dentate gyrus during postnatal development. *Journal of Neuroscience.* 2000; 20(22).
 76. Wozniak M, Rydzewski B, Baker SP, Raizada MK. The cellular and physiological actions of insulin in the central nervous system. *Neurochem Int.* 1993; 22(1).
 77. Scherer T, OHare J, Diggs-Andrews K, et al. Brain insulin controls adipose tissue lipolysis and lipogenesis. *Cell Metab.* 2011; 13(2).
 78. Damanik J, Yunir E. Type 2 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairment. *Acta Med Indones.* 2021; 53(2).
 79. Giovannone B, Scadaferri ML, Federici M, et al. Insulin receptor substrate (IRS) transduction system: Distinct and overlapping signaling potential. *Diabetes Metab Res Rev.* 2000; 16(6).
 80. Pap M, Cooper GM. Role of glycogen synthase kinase-3 in the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt cell survival pathway. *Journal of Biological Chemistry.* 1998; 273(32).
 81. Condorelli F, Salomoni P, Cotteret S, et al. Caspase Cleavage Enhances the Apoptosis-Inducing Effects of BAD. *Mol Cell Biol.* 2001; 21(9).
 82. Morales I, Farías G, MacCioni RB. Neuroimmunomodulation in the pathogenesis of alzheimer's disease. *NeuroImmunoModulation.* Vol 17; 2010.
 83. de La Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol.* 2008; 2(6):1101-1113.
 84. Lyn-Cook LE, Lawton M, Tong M, et al. Hepatic ceramide may mediate brain insulin resistance and neurodegeneration in type 2 diabetes and non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2009; 16(4).
 85. Mencarelli C, Martinez-Martinez P. Ceramide function in the brain: When a slight tilt is enough. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2013; 70(2).
 86. Chavez JA, Summers SA. Cell Metabolism Perspective A Ceramide-Centric View of Insulin Resistance. *Cell Metab.* 2012; 15:585-594.
 87. de la Monte S, Derdak Z, Wands JR. Alcohol, insulin resistance and the liver-brain axis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).* 2012; 27(Suppl 2).
 88. Czubowicz K, Strosznajder R. Ceramide in the molecular mechanisms of neuronal cell death. The role of sphingosine-1-phosphate. *Mol Neurobiol.* 2014; 50(1):26-37.
 89. Jazvinščak Jembrek M, Hof PR, Šimić G. Ceramides in Alzheimer's Disease: Key Mediators of Neuronal Apoptosis Induced by Oxidative Stress and A β Accumulation. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 2015.
 90. de La Monte SM, Tong M, Nguyen V, Setshedi M, Longato L, Wands JR. Ceramide-mediated insulin resistance and impairment of cognitive-motor functions. *J Alzheimers Dis.* 2010; 21(3):967-984.
 91. Li MC, Huang LL, Yang D, et al. Atrophy patterns of hippocampal subfields in T2DM patients with cognitive impairment. *Endocrine.* 2020; 68(3).
 92. Yasuda N, Nagakura T, Yamazaki K, Inoue T, Tanaka I. Improvement of high fat-diet-induced insulin resistance in dipeptidyl peptidase IV-deficient Fischer rats. *Life Sci.* 2002; 71(2).
 93. Ben-Shlomo S, Zvibel I, Varol C, et al. Role of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in adipose tissue inflammation of dipeptidylpeptidase 4-deficient rats. *Obesity.* 2013; 21(11).
 94. Mannucci E, Pala L, Ciani S, et al. Hyperglycaemia increases dipeptidyl peptidase IV activity in diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2005; 48(6).
 95. McKillop AM, Duffy NA, Lindsay JR, O'Harte FPM, Bell PM, Flatt PR. Decreased dipeptidyl peptidase-IV activity and glucagon-like peptide-1(7-36)amide degradation in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 79(1).
 96. Zheng T, Gao Y, Baskota A, Chen T, Ran X, Tian H. Increased plasma DPP4 activity is predictive of Prediabetes and type 2 diabetes Onset in Chinese over a four-year period: Result from the china national diabetes and metabolic disorders study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2014; 99(11).
 97. Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2011; 60(7).

98. Focosi D, Kast RE, Galimberti S, Petrini M. Conditioning response to granulocyte colony-stimulating factor via the dipeptidyl peptidase IV-adenosine deaminase complex. *J Leukoc Biol.* 2008; 84(2).
99. Kos K, Baker AR, Jernas M, et al. DPP-IV inhibition enhances the antilipolytic action of NPY in human adipose tissue. *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11(4).
100. Sell H, Blüher M, Klötting N, et al. Adipose dipeptidyl peptidase-4 and obesity: Correlation with insulin resistance and depot-specific release from adipose tissue in vivo and in vitro. *Diabetes Care.* 2013; 36(12).
101. Zhong J, Rao X, Deiuliis J, et al. A potential role for dendritic cell/macrophage-expressing DPP4 in obesity-induced visceral inflammation. *Diabetes.* 2013; 62(1).
102. Cheng F, Yuan G, He J, Shao Y, Zhang J, Guo X. Dysregulation of DPP4 is associated with the AMPK/JAK2/STAT3 pathway in adipocytes under insulin resistance status and liraglutide intervention. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019; 12.
103. Shirakawa J, Fujii H, Ohnuma K, et al. Diet-induced adipose tissue inflammation and liver steatosis are prevented by DPP-4 inhibition in diabetic mice. *Diabetes.* 2011; 60(4).
104. Baumeier C, Schlüter L, Saussenthaler S, et al. Elevated hepatic DPP4 activity promotes insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Metab.* 2017; 6(10).
105. Röhrborn D, Wronkowitz N, Eckel J. DPP4 in diabetes. *Front Immunol.* 2015; 6(Jul).
106. Miyazaki M, Kato M, Tanaka K, et al. Increased hepatic expression of dipeptidyl peptidase-4 in non-alcoholic fatty liver disease and its association with insulin resistance and glucose metabolism. *Mol Med Rep.* 2012; 5(3).
107. Kaji K, Yoshiji H, Ikenaka Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor attenuates hepatic fibrosis via suppression of activated hepatic stellate cell in rats. *J Gastroenterol.* 2014; 49(3).
108. Kern M, Klötting N, Niessen HG, et al. Linagliptin improves insulin sensitivity and hepatic steatosis in diet-induced obesity. *PLoS One.* 2012; 7(6).
109. Kanazawa I, Tanaka KI, Sugimoto T. DPP-4 inhibitors improve liver dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Medical Science Monitor.* 2014; 20.
110. Zheng T, Qin L, Chen B, et al. Association of plasma DPP4 activity with mild cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes: Results from the GDMD study in China. *Diabetes Care.* 2016; 39(9).
111. Hui Y, Xu Z, Li J, et al. Nonenzymatic function of DPP4 promotes diabetes-associated cognitive dysfunction through IGF-2R/PKA/SP1/ERp29/IP3R2 pathway-mediated impairment of Treg function and M1 microglia polarization. *Metabolism.* 2023; 138.
112. Li Z, Zhang Y, Meng X, et al. A novel DPP-4 inhibitor Gramcyclin A attenuates cognitive deficits in APP/PS1/tau triple transgenic mice via enhancing brain GLP-1-dependent glucose uptake. *Phytother Res.* 2022; 36(3):1297-1309.
113. Zhong J, Rao X, Rajagopalan S. An emerging role of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) beyond glucose control: potential implications in cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2013; 226(2):305-314.
114. Meloni AR, Deyoung MB, Lowe C, Parkes DG. GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic β -cells: Mechanism and glucose dependence. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15(1).
115. Jones B, Bloom SR, Buenaventura T, Tomas A, Rutter GA. Control of insulin secretion by GLP-1. *Peptides (NY).* 2018; 100.
116. Jiang Y, Wang Z, Ma B, et al. GLP-1 improves adipocyte insulin sensitivity following induction of endoplasmic reticulum stress. *Front Pharmacol.* 2018; 9(Oct).
117. Parlevliet ET, de Leeuw Van Weenen JE, Romijn JA, Pijl H. GLP-1 treatment reduces endogenous insulin resistance via activation of central GLP-1 receptors in mice fed a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; 299(2).
118. Guo C, Huang T, Chen A, et al. Glucagon-like peptide 1 improves insulin resistance in vitro through anti-inflammation of macrophages. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2016; 49(12).
119. Sandoval D, Sisley SR. Brain GLP-1 and insulin sensitivity. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 418.
120. Okada K, Kotani K, Yagyū H, Ando A, Osuga J, Ishibashi S. Effects of treatment with liraglutide on oxidative stress and cardiac natriuretic peptide levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine.* 2014; 47(3).
121. Rizzo M, Abate N, Chandalia M, et al. Liraglutide reduces oxidative stress and restores heme oxygenase-1 and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes: A prospective pilot study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2015; 100(2).
122. Oh YS, Jun HS. Effects of glucagon-like peptide-1 on oxidative stress and Nrf2 signaling. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(1).

123. Deng C, Cao J, Han J, et al. Liraglutide Activates the Nrf2/HO-1 Antioxidant Pathway and Protects Brain Nerve Cells against Cerebral Ischemia in Diabetic Rats. *Comput Intell Neurosci*. 2018; 2018.
124. Fernández-Millán E, Martín MA, Goya L, et al. Glucagon-like peptide-1 improves beta-cell antioxidant capacity via extracellular regulated kinases pathway and Nrf2 translocation. *Free Radic Biol Med*. 2016; 95.
125. Kodera R, Shikata K, Kataoka HU, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2011; 54(4).
126. Shiraki A, Oyama J ichi, Komoda H, et al. The glucagon-like peptide 1 analog liraglutide reduces TNF- α -induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2012; 221(2):375-382.
127. Krasner NM, Ido Y, Ruderman NB, Cacicedo JM. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analog Liraglutide Inhibits Endothelial Cell Inflammation through a Calcium and AMPK Dependent Mechanism. Bauer PM, ed. *PLoS One*. 2014; 9(5):e97554.
128. Villanueva-Peñacarrillo ML, Puente J, Redondo A, Clemente F, Valverde I. Effect of GLP-1 treatment on GLUT2 and GLUT4 expression in type 1 and type 2 rat diabetic models. *Endocrine*. 2001; 15(2).
129. Li Z, Ni CL, Yao Z, Chen LM, Niu WY. Liraglutide enhances glucose transporter 4 translocation via regulation of AMP-activated protein Kinase signaling pathways in mouse skeletal muscle cells. *Metabolism*. 2014; 63(8).
130. Shen Y, Liu M, Chen C, Lai X, Zhang M. MicroRNA profile changes in liraglutide treated steatotic HepG2 cells. *Int J Clin Exp Med*. 2017; 10(3).
131. Capuani B, Pacifici F, Della-Morte D, Lauro D. Glucagon Like Peptide 1 and MicroRNA in Metabolic Diseases: Focusing on GLP1 Action on miRNAs. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9.
132. Parlevliet ET, Wang Y, Geerling JJ, et al. GLP-1 Receptor Activation Inhibits VLDL Production and Reverses Hepatic Steatosis by Decreasing Hepatic Lipogenesis in High-Fat-Fed APOE*3-Leiden Mice. *PLoS One*. 2012; 7(11).
133. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2016; 64(2).
134. Somm E, Montandon SA, Loizides-Mangold U, et al. The GLP-1R agonist liraglutide limits hepatic lipotoxicity and inflammatory response in mice fed a methionine-choline deficient diet. *Translational Research*. 2021; 227.
135. Han X, Ding C, Zhang G, et al. Liraglutide ameliorates obesity-related nonalcoholic fatty liver disease by regulating Sestrin2-mediated Nrf2/HO-1 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; 525(4).
136. Huang C, Yuan L, Cao S. Endogenous GLP-1 as a key self-defense molecule against lipotoxicity in pancreatic islets. *Int J Mol Med*. 2015; 36(1).
137. Zobel EH, Ripa RS, von Scholten BJ, et al. Effect of liraglutide on expression of inflammatory genes in type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2021; 11(1).
138. Bray JJH, Foster-Davies H, Salem A, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improve biomarkers of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2021; 23(8).
139. Anesten F, Dalmau Gasull A, Richard JE, et al. Interleukin-6 in the central amygdala is bioactive and co-localised with glucagon-like peptide-1 receptor. *J Neuroendocrinol*. 2019; 31(6).
140. Williams DL, Baskin DG, Schwartz MW. Leptin regulation of the anorexic response to glucagon-like peptide-1 receptor stimulation. *Diabetes*. 2006; 55(12).
141. Kanoski SE, Ong ZY, Fortin SM, Schlessinger ES, Grill HJ. Liraglutide, leptin and their combined effects on feeding: Additive intake reduction through common intracellular signalling mechanisms. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17(3).
142. Iepsen EW, Lundgren J, Dirksen C, et al. Treatment with a GLP-1 receptor agonist diminishes the decrease in free plasma leptin during maintenance of weight loss. *Int J Obes*. 2015; 39(5).
143. Gatselis NK, Ntaios G, Makaritsis K, Dalekos GN. Adiponectin: a key playmaker adipocytokine in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Med*. 2014; 14(2):121-131.
144. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int*. 2014; 2014.
145. Kim JY, Barua S, Jeong YJ, Lee JE. Adiponectin: The Potential Regulator and Therapeutic Target of Obesity and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(17):1-20.
146. Gao H, Zeng Z, Zhang H, et al. The glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide inhibits oxidative stress and

- inflammatory response in the liver of rats with diet-induced non-alcoholic fatty liver disease. *Biol Pharm Bull.* 2015; 38(5).
147. Feng WH, Yuan XW, Tong GY, et al. Correlated increase of omentin-1 and adiponectin by exenatide, avandamet and dietary change in diet-induced obese rats. *Folia Biologica (Czech Republic).* 2013; 59(6).
148. King MR, Anderson NJ, Deciu M, et al. Insulin deficiency, but not resistance, exaggerates cognitive deficits in transgenic mice expressing human amyloid and tau proteins. Reversal by Exendin-4 treatment. *J Neurosci Res.* 2020; 98(11).
149. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature.* 2013; 498(7452).
150. Zhang Q, Xiao X, Zheng J, et al. Featured article: Structure moderation of gut microbiota in liraglutide-treated diabetic male rats. *Exp Biol Med.* 2018; 243(1).
151. Smits MM, Fluitman KS, Herrema H, et al. Liraglutide and sitagliptin have no effect on intestinal microbiota composition: A 12-week randomized placebo-controlled trial in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2021; 47(5).
152. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *Journal of Clinical Investigation.* 2014; 124(10).
153. Jensen CB, Pyke C, Rasch MG, Dahl AB, Knudsen LB, Secher A. Characterization of the glucagonlike peptide-1 receptor in male mouse brain using a novel antibody and in situ hybridization. *Endocrinology.* 2018; 159(2).
154. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2015; 314(7).
155. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *New England Journal of Medicine.* 2015; 373(1).
156. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes.* 2013; 37(11).
157. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine.* 2021; 384(11).
158. Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2022; 65(8):1251-1261.
159. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022; 387(3):205-216.
160. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet.* 2016; 387(10019):679-690.
161. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine.* 2021; 384(12):1113-1124.
162. Hölscher C. Central effects of GLP-1: New opportunities for treatments of neurodegenerative diseases. *Journal of Endocrinology.* 2014; 221(1).
163. Holst JJ, Burcelin R, Nathanson E. Neuroprotective properties of GLP-1: Theoretical and practical applications. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27(3).
164. Bertilsson G, Patrone C, Zachrisson O, et al. Peptide hormone exendin-4 stimulates subventricular zone neurogenesis in the adult rodent brain and induces recovery in an animal model of Parkinson's disease. *J Neurosci Res.* 2008; 86(2).
165. Kim S, Moon M, Park S. Exendin-4 protects dopaminergic neurons by inhibition of microglial activation and matrix metalloproteinase-3 expression in an animal model of Parkinson's disease. *Journal of Endocrinology.* 2009; 202(3).
166. Li Y, Perry TA, Kindy MS, et al. GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(4).
167. Zhang M, Yan W, Yu Y, et al. Liraglutide ameliorates diabetes-associated cognitive dysfunction via rescuing autophagic flux. *J Pharmacol Sci.* 2021; 147(3).
168. Liu W, Jalewa J, Sharma M, Li G, Li L, Hölscher C. Neuroprotective effects of lixisenatide and liraglutide in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2015; 303.
169. Badawi GA, Abd El Fattah MA, Zaki HF, el Sayed MI. Sitagliptin and Liraglutide Modulate L-dopa Effect and Attenuate Dyskinetic Movements in Rotenone-Lesioned Rats. *Neurotox Res.* 2019; 35(3).

170. Zhang L, Zhang L, Li L, Hölscher C. Semaglutide is neuroprotective and reduces α -synuclein levels in the chronic MPTP mouse model of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2019; 9(1).
171. Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, et al. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. *Journal of Clinical Investigation.* 2013; 123(6).
172. Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, et al. Motor and Cognitive Advantages Persist 12 Months after Exenatide Exposure in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2015; 4(3).
173. Athauda D, MacLagan K, Skene SS, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2017; 390(10103).
174. Foltynie T, Athauda D. Repurposing anti-diabetic drugs for the treatment of Parkinson's disease: Rationale and clinical experience. *Progress in Brain Research.* Vol 252; 2020.
175. Athauda D, MacLagan K, Budnik N, et al. What effects might exenatide have on non-motor symptoms in Parkinson's disease: A post Hoc analysis. *J Parkinsons Dis.* 2018; 8(2).
176. Hölscher C. Glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic peptide hormones and novel receptor agonists protect synapses in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Front Synaptic Neurosci.* 2022; 14.
177. Cai HY, Yang JT, Wang ZJ, et al. Lixisenatide reduces amyloid plaques, neurofibrillary tangles and neuroinflammation in an APP/PS1/tau mouse model of Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 495(1).
178. Qi L, Ke L, Liu X, et al. Subcutaneous administration of liraglutide ameliorates learning and memory impairment by modulating tau hyperphosphorylation via the glycogen synthase kinase-3 β pathway in an amyloid β protein induced alzheimer disease mouse model. *Eur J Pharmacol.* 2016; 783:23-32.
179. McClean PL, Hölscher C. Liraglutide can reverse memory impairment, synaptic loss and reduce plaque load in aged APP/PS1 mice, a model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2014; 76(Part A).
180. Chang Y fang, Zhang D, Hu W min, Liu D xing, Li L. Semaglutide-mediated protection against A β correlated with enhancement of autophagy and inhibition of apoptosis. *J Clin Neurosci.* 2020; 81:234-239.
181. Solmaz V, Çınar BP, Yiğittürk G, Çavuşoğlu T, Taşkıran D, Erbaş O. Exenatide reduces TNF- α expression and improves hippocampal neuron numbers and memory in streptozotocin treated rats. *Eur J Pharmacol.* 2015; 765.
182. Mullins RJ, Mustapic M, Chia CW, et al. A Pilot Study of Exenatide Actions in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2019; 16(8).
183. Femminella GD, Frangou E, Love SB, et al. Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: Study protocol for a randomised controlled trial (ELAD study). *Trials.* 2019; 20(1).
184. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Colhoun HM, et al. Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Neurol.* 2020; 19(7):582-590.
185. Nørgaard CH, Friedrich S, Hansen CT, et al. Treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and incidence of dementia: Data from pooled double-blind randomized controlled trials and nationwide disease and prescription registers. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions.* 2022; 8(1).

Gestione del paziente con diabete di tipo 2 con soli fattori di rischio cardiovascolari o con malattia cardiovascolare conclamata: i principali elementi per la definizione della terapia

Choosing the appropriate treatment: key factors of type 2 diabetes management in patients with high cardiovascular risk or with established cardiovascular disease

Sara Coluzzi¹, Giulia Graziani², Anna Altomari³, Diletta M. Moretti⁴,
Adriana Strano⁵, Giulia Di Dalmazi^{1,6}

¹UOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche ASL Pescara; ²SDD Endocrinologia e Diabetologia ASL2 Savonese;

³Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Dipartimento di Medicina, AOUI Verona; ⁴Unità Funzionale di Malattie Endocrine e Dismetaboliche. Centro Catanese di Medicina e Chirurgia, Catania; ⁵U.O.C. Medicina Interna, P.O. Paternò, Azienda Sanitaria Provinciale di Catania (ASPCT); ⁶Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento & CAST, Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti

ABSTRACT

The management of type 2 diabetes has changed dramatically over recent years; the treat-to-target strategy, aimed to normalizing glycated hemoglobin levels, has been replaced by a treat-to-benefit approach, with the aim to reduce the risk of cardiovascular (CV) and renal disease.

New weapons available to the diabetologist, SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists, are disease-modifying drugs, able to disrupt the cardiorenal continuum. Thus, they should be used as first line treatment in high CV risk patients and in those with established CV disease.

KEYWORDS

Type 2 diabetes, GLP-1 RAs, SGLT-2i, CV risk, disease modifying drugs, renal disease.

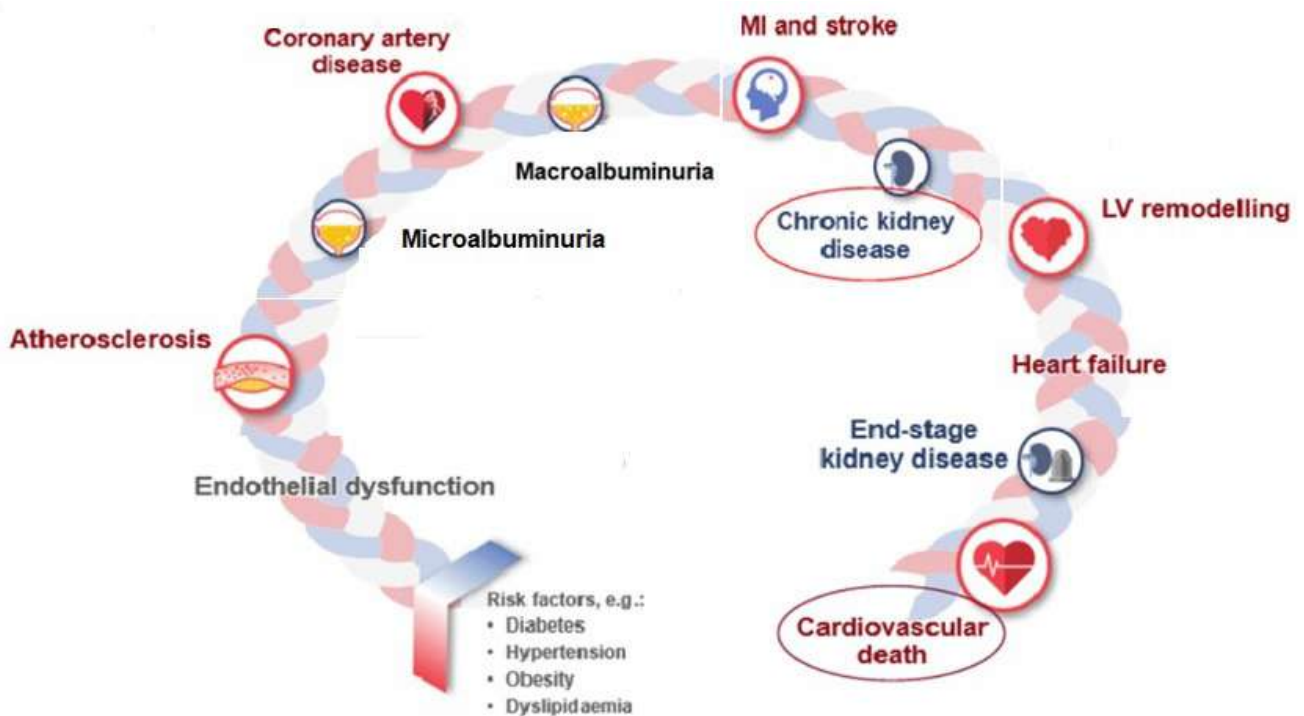
Negli ultimi anni stiamo assistendo ad un cambiamento radicale nella gestione del paziente affetto da diabete mellito di tipo 2 (DMT2); all'approccio treat to target, mirato a normalizzare i livelli di emoglobina glicata, è stato progressivamente affiancato il concetto di treat to benefit ossia l'esigenza di ridurre il rischio di malattia cardiovascolare e renale.

I pazienti affetti da diabete mellito presentano, infatti, un rischio raddoppiato di sviluppare patologia coronarica, ictus ischemico e morte per cause cardio-vascolari; è altrettanto chiaro che il danno vascolare è molto precoce, spesso già presente al momento della diagnosi (1) e nel prediabete (2).

La fisiopatologia della malattia cardiovascolare nel paziente diabetico è molto complessa ed è perfettamente spiegata dal concetto di continuum cardio-nefrometabolico, ossia una fitta trama di eventi che inizia dall'esposizione dell'endotelio a fattori di rischio quali iperglicemia, ipertensione, obesità fino alla definizione di un danno endoteliale, primum movens per la formazione della placca aterosclerotica. Se non interrotto precocemente, questo continuum evolverà verso un danno d'organo con manifestazioni cliniche quali microalbuminuria, infarto del miocardio, stroke, insufficienza renale e, da ultimo, scompenso cardiaco (3) (Fig. 1).

Quali sono, dunque, i meccanismi molecolari alla base della disfunzione endoteliale? Un ruolo chiave è svolto dall'ossido nitrico (NO), gas fondamentale per la regolazione dell'omeostasi vasale. Se in un endotelio sano si riscontrano adeguati livelli di NO, nell'endotelio dan-

Figura 1 ♦ The cardiovascular disease continuum



LVH indicates left ventricular hypertrophy; MI indicates myocardial infarction.

Adapted from Dzau V, et al. *Am Heart J.* 1991; 121:1244-1262.

neggiato la ridotta biodisponibilità di NO si associa ad aumentati livelli di stress ossidativo, ad un pattern coagulativo alterato, attivazione di processi infiammatori locali che favoriscono l'adesione dei monociti all'endotelio, primo step dello sviluppo della placca aterosclerotica (4) (Fig. 2).

L'NO, infatti, è un potente vasodilatatore ed agisce inibendo l'attivazione piastrinica, la migrazione delle cellule muscolari lisce, l'espressione delle molecole di adesione, tutti meccanismi coinvolti nella patogenesi della trombosi e dell'aterosclerosi.

In condizioni di disfunzione endoteliale, la ridotta biodisponibilità di NO si associa a ridotta vasodilatazione, attivazione di fattori procoagulanti e proinfiammatori e ad un'aumentata produzione di fattori vasoconstrictori quali l'endotelina 1 (ET-1).

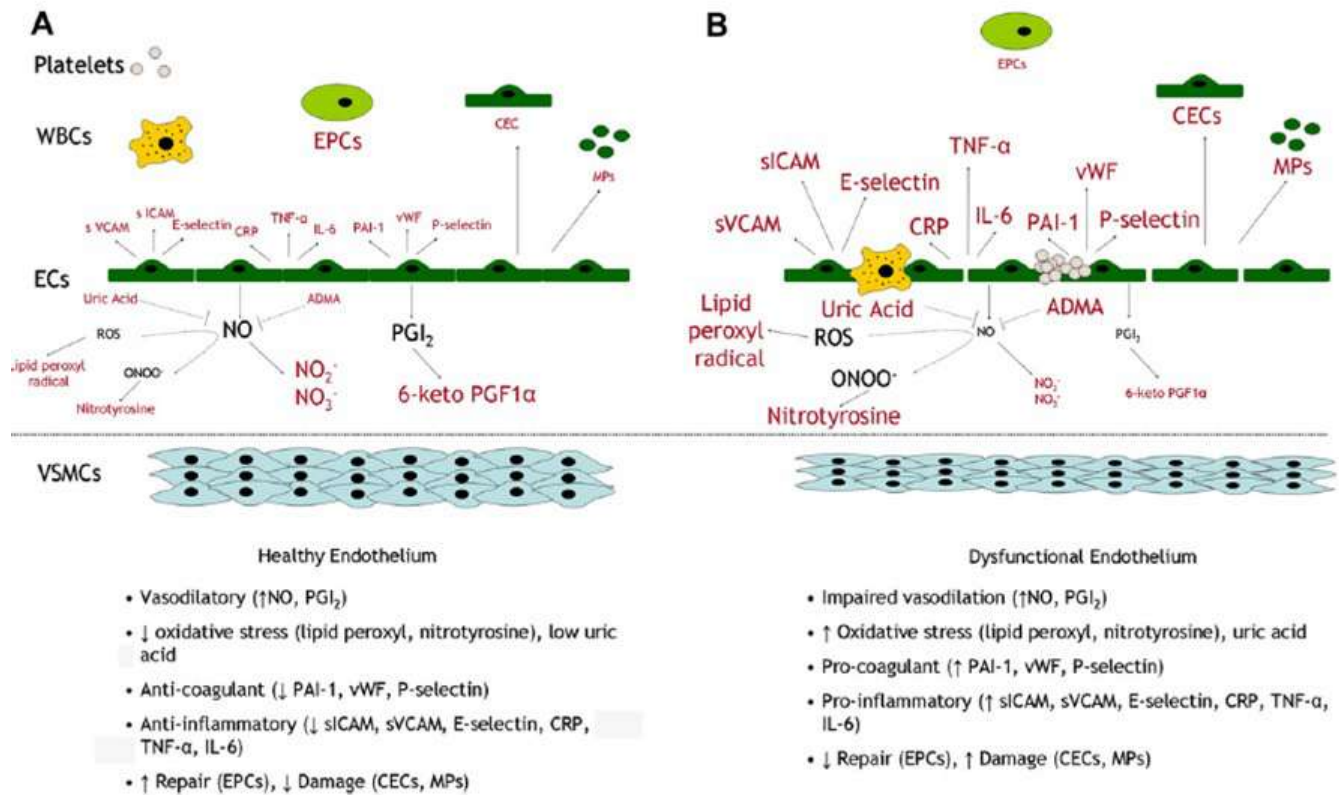
L'iperglicemia può indurre stress ossidativo attraverso l'attivazione di diverse attività enzimatiche quali la NADPH-ossidasi, la xantina-ossidasi, le lipossigenasi, i citocromi P450 con un incremento intracellulare delle specie attive dell'ossigeno (ROS) e attivazione del fattore

nucleare NF- κ B, responsabile della trascrizione di geni proinfiammatori e dell'espressione di molecole di adesione (E-selectina, VCAM-1, ICAM-19). I ROS quando presenti in eccesso, mediano un progressivo danno endoteliale caratterizzato dalla migrazione delle cellule muscolari lisce vascolari e delle cellule infiammatorie, dall'alterazione della matrice extracellulare fino all'apoptosi delle cellule endoteliali.

La presenza di una disfunzione endoteliale costituisce, dunque, un fattore predittivo di eventi cardiovascolari (5).

L'iperglicemia e l'insulino resistenza (IR) velocizzano questo processo attivando una serie di pathways che alterano il metabolismo lipidico e favoriscono la formazione della placca aterosclerotica. Dati di letteratura mostrano come, nei pazienti diabetici, le placche siano più ricche di lipidi rispetto ai non diabetici con maggiore rischio di trombosi occlusiva o sub-occlusiva. L'insulino resistenza, inoltre, sembrerebbe avere un ruolo importante nel metabolismo delle Lipoproteine a bassa densità (VLDL, Very Low Density Lipoprotein), incrementando la sintesi

Figura 2 ♦ Schematic showing differences between a healthy and dysfunctional endothelium
 A) Healthy endothelium B) Dysfunctional endothelium



epatica di VLDL-Trigliceridi con conseguente aumento della produzione di apo B-100, ipertrigliceridemia e basse concentrazioni di HDL-C (6). L'IR è anche associata ad aumento dell'attività della lipasi epatica (HTGL, Hepatic triglyceride lipase) che può determinare un catabolismo accelerato delle HDL con conseguente riduzione dei livelli ematici di HDL-C (7). Inoltre, è stato recentemente ipotizzato che l'attività della HTGL sia un importante regolatore della clearance dell'insulina (8). Dati emergenti suggeriscono che l'ipertrigliceridemia e i bassi livelli di colesterolo HDL sono elementi caratteristici della sindrome metabolica essendo presenti in circa 1/3 dei pazienti (9). Diversi dati in letteratura suggeriscono, inoltre, che esista una condizione di dislipidemia "precoce" non evidenziabile in condizioni di digiuno; in sintesi, pazienti con DMT2 con normali valori di TG a digiuno e un controllo glicemico ottimale, potrebbero avere un incremento unicamente postprandiale delle concentrazioni di VLDL, apo B-48, apo B-100, colesterolo e trigliceridi rispetto ai non diabetici (10).

In letteratura sono presenti pochi studi che confrontano le caratteristiche delle placche aterosclerotiche nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici. I dati disponibili mostrano come il diabete e l'alterata tolleranza ai carboidrati siano correlati ad aterosclerosi prematura (11) inoltre, nei pazienti diabetici il carico totale di placca (plaque burden) pare essere maggiore (12). Dati a supporto di questa teoria, suggeriscono che nel paziente diabetico la presenza di malattia coronarica diffusa possa dipendere dall'aumentata espressione dell'inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1). In particolare, gli individui con DMT2 mostrano livelli elevati di PAI-1 (13). Sembra inoltre che le placche aterosclerotiche nel soggetto diabetico abbiano un contenuto più elevato di infiltrato di cellule infiammatorie ed espressione più elevata di HLA-DR rispetto alle placche aterosclerotiche dei soggetti senza diabete. In aggiunta è stata osservata una maggiore estensione del nucleo necrotico e un maggior grado di apoptosi delle cellule muscolari lisce e dei macrofagi (12).

In particolare è stato dimostrato che le placche aterosclerotiche dei pazienti diabetici, rispetto ai soggetti non diabetici, presentano un'aumentata espressione del recettore per gli AGE (RAGE) e che l'intensità di espressione di RAGE correla con i livelli di emoglobina glicata (14).

RAGE è stato inizialmente descritto come recettore di superficie specifico per gli AGE, i prodotti della glicazione delle proteine o dei lipidi. Il reclutamento degli AGE mediato da RAGE, sulla superficie delle cellule endoteliali e dei fagociti mononucleati, è responsabile di una serie di effetti che includono riduzione dell'attività enzimatica, degradazione di proteine, danno agli acidi nucleici, attivazione di *pathways* citotossici con importanti conseguenze per l'omeostasi vascolare. Quando le proteine glicate si legano a RAGE, i macrofagi sono stimolati a produrre citochine pro-infiammatorie (TNF, IL-1b, IL-6), fattori di crescita PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) e IGF-1A (Insulin-like Growth Factor-1A) (15).

Gli AGEs costituiscono un gruppo piuttosto eterogeneo di composti; gli addotti CML-proteina (Carbossi-Metil-Lisina-proteina) sono gli AGEs più rappresentati e fungono da ligandi specifici di RAGE; è stato dimostrato che tali ligandi sono aumentati a livello delle lesioni aterosclerotiche, specialmente nei pazienti diabetici (15).

Alla luce di queste evidenze, è chiaro come la cura del paziente con diabete mellito debba mirare a garantire un adeguato controllo dell'iperglicemia, dei fattori di rischio CV e ad interrompere il più precocemente possibile il *continuum* della malattia vascolare impattando positivamente sulla salute dell'endotelio.

Per queste ragioni, negli ultimi anni, la comunità scientifica internazionale ha focalizzato l'attenzione sulla stima del rischio cardiovascolare allo scopo di identificare i pazienti che possano maggiormente beneficiare degli effetti cardioprotettivi delle terapie innovative indipendentemente dal compenso glicemico.

Secondo le ultime linee guida ESC 2021, i pazienti diabetici possono essere distinti in soggetti a rischio molto alto, alto o moderato. In particolare, pazienti con severo danno d'organo sono considerati a rischio cardiovascolare molto alto al pari dei pazienti con evento cardiovascolare già noto in anamnesi. Tutti gli altri pazienti sono considerati ad alto rischio ad eccezione di quelli con durata di malattia inferiore a 10 anni, buon compenso glicemico, nessuna evidenza di danno d'organo e nessun altro fatto-

re di rischio CV aggiuntivo che rientrano nella categoria a rischio moderato (16).

In accordo con le linee guida internazionali, anche le ultime linee guida italiane SID-AMD (17) indicano chiaramente la necessità di scegliere la terapia diabetologica sulla base del rischio cardiovascolare e delle comorbidità del paziente, con particolare riferimento a pregressi eventi cardiovascolari, funzione renale e scompenso cardiaco.

Una volta stratificato il rischio cardiovascolare, è necessario capire quale categoria di farmaci sia preferibile sulla base delle comorbidità e del rischio CV del paziente.

Negli ultimi anni l'armamentario terapeutico a disposizione del diabetologo si è enormemente arricchito. In particolare, un ruolo chiave svolgono gli SGLT2-inibitori (SGLT2-i) e gli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1RA).

Secondo il recente aggiornamento delle linee guida SID-AMD (17) in pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari e con eGFR > 60 ml/min il farmaco di prima scelta resta la metformina; l'uso di SGLT2 inibitori con o senza metformina è raccomandato come terapia di prima linea in pazienti insufficienza renale cronica e/o scompenso cardiaco indipendentemente dal compenso glicemico. Nei pazienti con pregresso evento cardiovascolare, in assenza di scompenso cardiaco, GLP-1-RA ed SGLT-2 sono raccomandati come farmaci di prima scelta in add-on a metformina.

Gli SGLT2-i e i GLP1-RA inducono non solo la riduzione della glicemia, ma possiedono anche numerosi effetti extra-glicemici (18). Gli SGLT2i, in particolare, riducono la glicemia in maniera insulino-indipendente inibendo il cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 a livello del tubulo convoluto prossimale con riduzione della soglia renale del glucosio e conseguente glicosuria. Glicosuria che per altro si accompagna ad un calo ponderale di 2-4 kg in media. A livello renale, inoltre, normalizzano il feed-back tubulo glomerulare, vasocostringono l'arteriola afferente con conseguente riduzione della pressione intraglomerulare e dell'albuminuria, rallentano la perdita di filtrato, e riducono il consumo di ossigeno da parte del rene. A livello sistemico, il ridotto riassorbimento di sodio comporta una riduzione dell'espansione del volume plasmatico e della pressione arteriosa. Tali meccanismi impattano in modo positivo sulla salute dell'endotelio e sul cuore.

Inoltre, diverse evidenze suggeriscono un'azione diretta degli SGLT2i sul vaso; in particolare, è stato osservato che

il trattamento con SGLT2-i induce una riduzione della “stiffness” arteriosa e un miglioramento della funzione endoteliale (18).

Una delle teorie più accreditate in grado di spiegare l'enorme beneficio sulla funzione cardiaca, riguarda la capacità degli SGLT2-i di favorire il miglioramento del metabolismo cardiaco e la bioenergetica dei cardiomiociti tramite inibizione dell'antiporto sodio idrogeno con conseguente riduzione del sodio e del calcio intracellulari. Numerose evidenze sembrano suggerire che il trattamento con SGLT2-i riduce la necrosi e la fibrosi miocardica e mitiga l'attivazione del sistema adrenergico (18).

Tali effetti pleiotropici concorrono a spiegare tanto la significativa riduzione del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (superiore al 30%) quanto il rallentamento del declino della funzionalità renale (19) e la riduzione di circa il 10-12% del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) osservata nei principali CVOTs condotti con SGLT2i (19). Tale riduzione è significativa nei pazienti diabetici con pregressa malattia CV e meno pronunciata, ma comunque significativa, nei pazienti ad altro rischio CV senza precedente evento.

Un'altra categoria di farmaci con chiari effetti cardioprotettivi è rappresentata dai GLP-1RAs. I GLP-1RAs esplicano la loro azione interagendo con il recettore del GLP-1 espresso in particolare, dalle isole pancreatiche, dal rene, dal sistema cardiovascolare (cuori e vasi) e da multiple regioni del sistema nervoso centrale (20). Questa ampia distribuzione spiega i molteplici effetti pleiotropici dei GLP-1RAs che includono, oltre al miglioramento del controllo glicemico, un'azione anoressizzante centrale con conseguente perdita di peso (21).

Tra i vari GLP-1RAs, semaglutide 1 mg a settimana è la molecola con l'effetto più significativo sul calo ponderale: sia in mono somministrazione che in associazione ad altri farmaci, gli studi pre-registrativi hanno evidenziato riduzioni del peso corporeo comprese tra 4.4 a 6.5 kg (22). I meccanismi d'azione alla base della riduzione di peso indotti dai GLP-1RAs sono soprattutto centrali: in particolare, è stato dimostrato come semaglutide sia in grado attivare le regioni cerebrali coinvolte nell'assunzione e nella gratificazione del pasto (23).

I GLP-1RA, inoltre, hanno dimostrato di modificare l'assetto lipidico, soprattutto nel periodo post-prandiale inibendo la sintesi intestinale di apolipoproteina B48 (24-25).

Il trattamento con semaglutide, in particolare, sembra ridurre i trigliceridi del 41%, le lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) del 43% e di ApoB48 del 50% nella fase post-prandiale: questo effetto potrebbe essere, almeno in parte, mediato dal rallentato svuotamento gastrico (26).

I GLP-1RAs riducono, inoltre, il tessuto adiposo intraepatico e quindi il rischio di steatoepatite non-alcolica (27) e sembrano avere un impatto positivo sul tessuto adiposo epicardico e perivascolare (28-29).

Oltre all'effetto favorevole sul peso corporeo e sul metabolismo lipidico, questi farmaci hanno un impatto positivo sulla pressione arteriosa, inducendo il rilasciamento delle cellule muscolari lisce, l'aumento del rilascio di peptidi natriuretici atriali oltre ad un effetto natriuretico diretto (30).

Una revisione sistematica e una metanalisi di 60 trials randomizzati controllati hanno evidenziato come i GLP-1RA in 26.654 pazienti con DMT2 erano in grado di ridurre la pressione arteriosa sistolica di 1,8-4,6 mmHg rispetto a placebo, insulina, e sulfoniluree (31-32). Riduzioni limitate sono state segnalate per la pressione arteriosa diastolica (32).

Oltre all'azione indiretta sui fattori di rischio CV tradizionali (iperglicemia, dislipidemia e ipertensione) i GLP-1RAs sembrerebbero avere un impatto positivo diretto sulla salute dell'endotelio e sulla formazione della placca aterosclerotica; in particolare una meta-analisi di 40 studi randomizzati controllati con un follow-up mediano di 6 mesi ha mostrato che il trattamento con GLP-1RA era associato a un miglioramento significativo dei biomarcatori di infiammazione e stress ossidativo, come la proteina C-reattiva, TNF-alfa, malondialdeide e adiponectina in pazienti con DMT2 in sovrappeso rispetto al placebo o a farmaci ipoglicemizzanti convenzionali (26). In particolare, studi sperimentali hanno suggerito che liraglutide sia in grado di ostacolare la progressione dell'aterosclerosi e migliorare la stabilità della placca (33). Inoltre, in piccoli studi randomizzati controllati versus placebo, la combinazione di metformina e liraglutide sembrerebbe ridurre i livelli di LDL più aterogeni e della proteina C-reattiva in pazienti con malattia coronarica e DMT2 di nuova insorgenza (34). Rispetto a sitagliptin, nei pazienti in trattamento con liraglutide è stato osservato un aumento di VEGF con conseguente formazione di circoli collaterali nei pazienti obesi con DMT2 (35). Inoltre, i GLP-1RAs riducendo l'iperlipemia post-prandiale, fattore as-

sociato ad un aumentato stress ossidativo e ad uno stato pro-infiammatorio (36), impattano positivamente sulla salute dell'endotelio.

Per quanto concerne semaglutide, studi su modelli animali sembrerebbero suggerire che questa molecola sia in grado di attenuare l'area della placca aterosclerotica in topi ApoE^{-/-}, di incrementare le vie del trasporto inverso del colesterolo, di ridurre l'espressione di molecole di adesione, e del recettore per l'interleuchina-6 (37).

Numerosi studi clinici nell'uomo hanno dimostrato un miglioramento della funzione endoteliale, della stiffness arteriosa, della funzione microcircolatoria, e del danno da ischemia/riperfusion (38).

In aggiunta, molte evidenze suggeriscono un'azione peculiare dei GLP-1RAs sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica, molto probabilmente legata alla capacità di questi farmaci di stimolare la sintesi di NO a livello piastrinico (39, 40-42).

Per quanto riguarda l'impatto sulla funzione renale, nonostante la manifesta superiorità degli SGLT-2i sugli *outcomes* renali, anche i GLP-1RAs esercitano effetti benefici diretti sulle cellule renali principalmente attivando la via di segnalazione cAMP/PKA, coinvolta nella patogenesi del danno endoteliale renale, nella regolazione del riassorbimento di sodio a livello del tubulo prossimale e nella modulazione dello stress ossidativo; inoltre il GLP-1 sembrerebbe esercitare un ruolo diretto nella modulazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Queste evidenze, unitamente all'impatto positivo del GLP-1RAs sui fattori di rischio per malattia renale, come l'ipertensione e l'iperglicemia, potrebbe contribuire a ridurre l'insorgenza e la progressione della malattia cardiovascolare e renale (43).

La potenziale azione nefroprotettiva dei GLP-1 RAs e in particolare di semaglutide OW, verrà indagata nello studio FLOW (44), primo trial dedicato agli effetti renali di un GLP-1RA che include pazienti con diabete di tipo 2 ad alto o molto alto rischio per progressione della malattia renale cronica (eGFR medio al basale di 47,0 ml/min/1,73 m², UACR media di 568 mg/g e un HbA_{1c} basale media del 7,8%); l'endpoint primario composito di questo trial è il tempo di comparsa di insufficienza renale terminale (eGFR persistentemente <15 ml/min/1,73 m² o inizio del trattamento dialitico), riduzione persistente ≥50% dell'eGFR o morte per cause renali o CV. Si prevede che tale studio verrà completato alla fine del 2024.

Per quanto concerne la scelta come terapia di prima linea in un paziente con pregresso evento CV, non sono disponibili studi randomizzati *head to head* che confrontino l'effetto di GLP-1RA e SGLT-2i sugli esiti cardiovascolari.

Una review di Savarese et al ha analizzato e sintetizzato le evidenze provenienti dagli RCT mettendo in evidenza i possibili meccanismi d'azione cardioprotettivi di queste due classi di farmaci ma non è chiaro se una delle due sia nettamente superiore all'altra nella riduzione dei MACE (43).

Un recente lavoro pubblicato su Lancet da Xie Y ha analizzato il rischio di MACE in pazienti in terapia con metformina che iniziavano un trattamento con SGLT-i, GLP1RAs, DPP-4 inibitori e sulfaniluree dimostrando che la terapia con SGLT2-i e agonisti del recettore GLP-1 è associata ad un ridotto rischio di MACE rispetto a terapia con inibitori del DPP-4 o a sulfaniluree. In particolare, l'introduzione in terapia degli inibitori della DPP-4 era associato a un ridotto rischio di MACE rispetto alle sulfaniluree. Non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa nel rischio di MACE tra gli inibitori SGLT2 e gli agonisti del recettore GLP-1 (45).

Un lavoro molto interessante di Toufakis et al. ribadisce l'importanza della valutazione del paziente nella sua totalità valutando la possibilità di sfruttare gli effetti complementari delle due categorie di farmaci sul controllo glicemico, sul peso corporeo e sulle complicanze diabetiche già all'esordio, in particolare in paziente con evento CV in anamnesi (46).

In accordo con i risultati di studi randomizzati controllati, studi di real world hanno confermato che gli SGLT-2i risultano significativamente più efficaci dei GLP-1RAs nella prevenzione dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco, sia in pazienti con precedente malattia cardiovascolare che pregressi episodi di scompenso cardiaco (47). Sebbene i trials clinici randomizzati e gli studi di real world possano offrire un substrato solido su cui basare la scelta della migliore terapia, è esperienza comune che la scelta del farmaco debba tenere conto anche dell'aderenza del paziente.

Per quanto concerne i GLP-1 RAs in particolare, la formulazione iniettiva sembra essere considerata in alcuni casi un ostacolo in grado di ridurre l'effectiveness del trattamento (47). L'introduzione in commercio di semaglutide orale, ha fornito al clinico un'ulteriore opportunità di inserimento in terapia di questa classe di farmaci già nelle

prime fasi di malattia con un ottimo impatto sul controllo glico-metabolico (48).

In conclusione, è ormai chiaro che prevenire la comparsa di malattia cardiovascolare e renale sia, ad oggi, uno dei principali obiettivi del medico diabetologo accanto all'ottimizzazione del controllo glicemico e dei fattori di rischio aggiuntivi. In quest'ottica, i farmaci innovativi a nostra disposizione, GLP-1RA e SGLT2-i, permettono di interrompere il continuum cardionefrometabolico nelle varie fasi della malattia con meccanismi diversi e potenzialmente complementari.

L'efficacia dimostrata in termini di riduzione del rischio CV e renale giustifica e, anzi, obbliga il clinico a valutare il loro utilizzo molto precocemente, garantendo al paziente un trattamento in grado di modificare fin dal principio la storia naturale della sua malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care*. 2005; 28(3):612-616.
2. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(13):1310-1317.
3. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006; 114(25):2850-2870.
4. Burger D, Touyz RM. Cellular biomarkers of endothelial health: microparticles, endothelial progenitor cells, and circulating endothelial cells. *J Am Soc Hypertens*. 2012; 6(2):85-99.
5. Urso C, Caimi G. [Oxidative stress and endothelial dysfunction]. *Minerva Med*. 2011; 102(1):59-77.
6. Grundy SM, Mok HY, Zech L, Steinberg D, Berman M. Transport of very low density lipoprotein triglycerides in varying degrees of obesity and hypertriglyceridemia. *J Clin Invest*. 1979; 63(6):1274-1283.
7. Baynes C, Henderson AD, Anyaoku V, Richmond W, Hughes CL, Johnston DG, et al. The role of insulin insensitivity and hepatic lipase in the dyslipidaemia of type 2 diabetes. *Diabet Med*. 1991; 8(6):560-566.
8. Labadzhyan A, Cui J, Péterfy M, Guo X, Chen YI, Hsueh WA, et al. Insulin Clearance Is Associated with Hepatic Lipase Activity and Lipid and Adiposity Traits in Mexican Americans. *PLoS One*. 2016; 11(11):e0166263.
9. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002; 287(3):356-359.
10. Rivellese AA, De Natale C, Di Marino L, Patti L, Iovine C, Coppola S, et al. Exogenous and endogenous postprandial lipid abnormalities in type 2 diabetic patients with optimal blood glucose control and optimal fasting triglyceride levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(5):2153-2159.
11. McGill HC, Jr, McMahan CA, Malcom GT, Oalmann MC, Strong JP. Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15(4):431-440.
12. Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, Fowler DR, Weber DK, Varghese PJ, et al. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24(7):1266-1271.
13. Sakata T, Kario K. Increased plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels caused by additional aspirin treatment. *Thromb Haemost*. 2006; 95(5):906-907.
14. Cipollone F, Iezzi A, Fazio M, Zucchelli M, Pini B, Cucurullo C, et al. The receptor RAGE as a progression factor amplifying arachidonate-dependent inflammatory and proteolytic response in human atherosclerotic plaques: role of glycemic control. *Circulation*. 2003; 108(9):1070-1077.
15. Naka Y, Bucciarelli LG, Wendt T, Lee LK, Rong LL, Ramasamy R, et al. RAGE axis: Animal models and novel insights into the vascular complications of diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24(8):1342-1349.
16. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol*. 2022; 29(1):5-115.
17. Mannucci E, Candido R, Delle Monache L, Gallo M, Giaccari A, Masini M, et al. La terapia del diabete mellito di tipo 2. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD). *Metodologia e sintesi*. *J AMD*. 2021; 24(3):232-240.

18. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Extraglycemic Effects of SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evidence. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020; 13:161-174.
19. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019; 393(10166):31-39.
20. Gribble FM, Reimann F. Metabolic Messengers: glucagon-like peptide 1. *Nat Metab.* 2021; 3(2):142-148.
21. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *Bmj.* 2012; 344:d7771.
22. Shi FH, Li H, Cui M, Zhang ZL, Gu ZC, Liu XY. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide for the treatment of type 2 diabetes: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(16):e0420.
23. Rui L. Brain regulation of energy balance and body weight. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013; 14(4):387-407.
24. Vergès B, Duvillard L, Pais de Barros JP, Bouillet B, Baillet-Rudoni S, Rouland A, et al. Liraglutide Reduces Postprandial Hyperlipidemia by Increasing ApoB48 (Apolipoprotein B48) Catabolism and by Reducing ApoB48 Production in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018; 38(9):2198-2206.
25. Schwartz EA, Koska J, Mullin MP, Syoufi I, Schwenke DC, Reaven PD. Exenatide suppresses postprandial elevations in lipids and lipoproteins in individuals with impaired glucose tolerance and recent onset type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 2010; 212(1):217-222.
26. Hjerpsted JB, Flint A, Brooks A, Axelsen MB, Kvist T, Blundell J. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(3):610-619.
27. Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2017; 66(1):180-190.
28. Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD, Banga PK. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity (Silver Spring).* 2017; 25(2):311-316.
29. Iacobellis G, Villasante Fricke AC. Effects of Semaglutide Versus Dulaglutide on Epicardial Fat Thickness in Subjects with Type 2 Diabetes and Obesity. *J Endocr Soc.* 2020; 4(4):bvz042.
30. Ribeiro-Silva JC, Tavares CAM, Girardi ACC. The blood pressure lowering effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A mini-review of the potential mechanisms. *Curr Opin Pharmacol.* 2023; 69:102355.
31. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015; 110(1):26-37.
32. Liakos CI, Papadopoulos DP, Sanidas EA, Markou MI, Hatziafelaki EE, Grassos CA, et al. Blood Pressure-Lowering Effect of Newer Antihyperglycemic Agents (SGLT-2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and DPP-4 Inhibitors). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2021; 21(2):123-137.
33. Giorgino F, Caruso I, Moellmann J, Lehrke M. Differential indication for SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with established atherosclerotic heart disease or at risk for congestive heart failure. *Metabolism.* 2020; 104:154045.
34. Anholm C, Kumarathurai P, Pedersen LR, Samkani A, Walzem RL, Nielsen OW, et al. Liraglutide in combination with metformin may improve the atherogenic lipid profile and decrease C-reactive protein level in statin treated obese patients with coronary artery disease and newly diagnosed type 2 diabetes: A randomized trial. *Atherosclerosis.* 2019; 288:60-66.
35. Ahmad E, Waller HL, Sargeant JA, Webb MA, Htike ZZ, McCann GP, et al. Effects of liraglutide versus sitagliptin on circulating cardiovascular biomarkers, including circulating progenitor cells, in individuals with type 2 diabetes and obesity: Analyses from the LYDIA trial. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 23(6):1409-1414.
36. Nakamura K, Miyoshi T, Yunoki K, Ito H. Postprandial hyperlipidemia as a potential residual risk factor. *J Cardiol.* 2016; 67(4):335-339.
37. Rakipovski G, Rolin B, Nøhr J, Klewe I, Frederiksen KS, Augustin R, et al. The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE(-/-) and LDLr(-/-) Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways. *JACC Basic Transl Sci.* 2018; 3(6):844-857.
38. Boyle JG, Livingstone R, Petrie JR. Cardiovascular benefits of GLP-1 agonists in type 2 diabetes: a comparative review. *Clin Sci (Lond).* 2018; 132(15):1699-1709.
39. Cameron-Vendrig A, Reheman A, Siraj MA, Xu XR, Wang Y, Lei X, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor

- Activation Attenuates Platelet Aggregation and Thrombosis. *Diabetes*. 2016; 65(6):1714-1723.
40. Wójcicka G, Zaręba M, Warpas A, Jamroz-Wiśniewska A, Rusek M, Czechowska G, et al. The effect of exenatide (a GLP-1 analog) and sitagliptin (a DPP-4 inhibitor) on plasma platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) activity and concentration in normal and fructose-fed rats. *Eur J Pharmacol*. 2019; 850:180-189.
41. Yaribeygi H, Atkin SL, Jamialahmadi T, Sahebkar A. A Review on the Effects of New Anti-Diabetic Drugs on Platelet Function. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020; 20(3):328-334.
42. Steven S, Jurk K, Kopp M, Krölller-Schön S, Mikhed Y, Schwierczek K, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor signalling reduces microvascular thrombosis, nitro-oxidative stress and platelet activation in endotoxaemic mice. *Br J Pharmacol*. 2017; 174(12):1620-1632.
43. Savarese G, Butler J, Lund LH, Bhatt DL, Anker SD. Cardiovascular effects of non-insulin glucose-lowering agents: a comprehensive review of trial evidence and potential cardioprotective mechanisms. *Cardiovasc Res*. 2022; 118(10):2231-2252.
44. Rossing P, Baeres FMM, Bakris G, Bosch-Traberg H, Gislum M, Gough SCL, et al. The rationale, design and baseline data of FLOW, a kidney outcomes trial with once-weekly semaglutide in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2023; 38(9):2041-2051.
45. Xie Y, Bowe B, Xian H, Loux T, McGill JB, Al-Aly Z. Comparative effectiveness of SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors, and sulfonylureas on risk of major adverse cardiovascular events: emulation of a randomised target trial using electronic health records. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023; 11(9):644-656.
46. Koufakis T, Liberopoulos EN, Kotsa K. A Horse, a Jockey, and a Therapeutic Dilemma: Choosing the Best Option for a Patient with Diabetes and Coronary Artery Disease. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022; 22(4):357-361.
47. Edelman SV, Polonsky WH. Type 2 Diabetes in the Real World: The Elusive Nature of Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2017; 40(11):1425-1432.
48. Kalra S, Das S, Zargar AH. A Review of Oral Semaglutide Available Evidence: A New Era of Management of Diabetes with Peptide in a Pill Form. *Indian J Endocrinol Metab*. 2022; 26(2):98-105.

Gestione precoce del diabete mellito di tipo 2: identificazione del paziente e barriere al trattamento con farmaci innovativi

Early treatment in type 2 diabetes: target therapy and barriers for access to new glucose-lowering medications in clinical practice

Antonella Caroli¹, Ilenia D'Ippolito², Luca D'Onofrio³, Jonida Haxhi⁴, Carmen Mignogna³

¹Medicina Interna, Policlinico Casilino, Roma; ²UOC Endocrinologia e Diabetologia, Policlinico Tor Vergata.

Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata; ³Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma;

⁴Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma

ABSTRACT

Type 2 diabetes (DMT2) is a heterogeneous disease. Early and intensive treatment of hyperglycemia is crucial to achieve long-lasting glycemic control and cardio-renal protection and to reduce long-term complications. Addressing other cardiovascular risk factors, such as blood pressure, dyslipidemia and overweight, is as important as good glycemic control. However, several barriers at different levels (patient- and healthcare-system-related factors) may lead to therapeutic inertia and limit an early management of DMT2 subjects, thus missing the legacy effect.

KEYWORDS

Type 2 diabetes, early treatment, precision medicine, therapeutic inertia.

IMPATTO EPIDEMIOLOGICO E SOCIO-SANITARIO DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2 E DELLE SUE COM- PLICANZE

Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è la forma di diabete mellito più frequente (circa il 90% dei casi) e la sua prevalenza è in continua crescita. Secondo le stime più recenti dell'International Diabetes Federation (IDF), quasi il 10% della popolazione adulta mondiale, ovvero circa 536 milioni di persone, ha il diabete, ma questo numero sembra

destinato a crescere ulteriormente, raggiungendo i 700 milioni entro il 2045 (1). Tale incremento si associa a un contestuale aumento della prevalenza di obesità a livello globale, causato a sua volta dal rapido sviluppo economico, dall'urbanizzazione, da uno stile di vita sempre più sedentario e da abitudini alimentari non salutari (2). Un dato mondiale ancora più allarmante è il rapido incremento dei casi di DMT2 tra bambini e giovani adulti (<40 anni), riportando una casistica più o meno rappresentativa a seconda dell'età, del sesso, dell'etnia e dell'area geografica di appartenenza. Il DMT2 a esordio precoce si presenta spesso con un fenotipo metabolico più aggressivo (3), caratterizzato da maggiore insulino resistenza, disfunzione beta cellulare precoce e insorgenza anticipata di complicanze (3-5). Tale fenomeno configura, quindi, una vera e propria emergenza socio-sanitaria. La gestione del DMT2 e delle sue complicanze rappresenta un enorme onere economico per il sistema sanitario mondiale. Il DMT2 si associa generalmente a un maggiore utilizzo delle risorse sanitarie e a costi diretti e indiretti elevati (6). Prevenire le complicanze a lungo termine del DMT2 rappresenta una parte importante della gestione della malattia diabetica. Le complicanze del diabete non solo determinano costi sanitari elevati, come già detto, ma impattano negativamente sulla salute, in termini di

mortalità e morbilità e sulla qualità della vita (7-8). La malattia cardiovascolare (CV), complicanza ben nota del DMT2, aumenta significativamente la mortalità, ma anche i costi per la gestione della patologia. Ai costi diretti, si affiancano i costi indiretti rappresentati dall'assenteismo sul posto di lavoro, dalla ridotta produttività e dalla minore qualità della vita (8). Pertanto, gli interventi volti a ridurre l'impatto socio-sanitario della malattia diabetica e delle sue complicanze devono essere ampiamente implementati. In questa prospettiva, la diagnosi precoce del DMT2 e la gestione proattiva del diabete e delle sue complicanze sono elementi cruciali. L'attuale accesso a nuove strategie terapeutiche potrebbe facilitare una gestione precoce e corretta del DMT2 e la medicina di precisione potrebbe favorire il raggiungimento degli obiettivi di cura raccomandati (9).

EARLY TREATMENT NELLA GESTIONE DEL DIABETE DI TIPO 2

L'importanza di trattare precocemente il DMT2 sin dalla diagnosi risiede nel contrastare i molteplici meccanismi fisiopatologici di questa complessa patologia, responsabili nel tempo dell'aumento del rischio di danno d'organo. Un atteggiamento proattivo permette di raggiungere precocemente gli obiettivi terapeutici, con riduzione significativa degli eventi cardiovascolari (CV) (10-11).

Le attuali raccomandazioni nazionali e internazionali sull'approccio terapeutico nel DMT2 (12-13) hanno evidenziato che una riduzione precoce del valore di HbA1c non sia l'unico obiettivo da raggiungere, sottolineando l'importanza di ridurre il rischio cardio-renale. L'atteggiamento moderno "treat to benefit" trova salde radici nel nostalgico atteggiamento "treat to target". Lo studio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) è stato il primo studio di riferimento che ha dimostrato l'effetto benefico di un controllo glicemico intensivo precoce (raggiungimento di HbA1c < 7%) sulla riduzione delle complicanze micro/macrovascolari nei pazienti con DMT2 di recente insorgenza (14). I soggetti che raggiungevano, infatti, un livello target di HbA1c nei primi 3 mesi di trattamento avevano maggiori probabilità di mantenere un controllo glicemico stabile e duraturo fino ai successivi 2 anni. Questi dati suggeriscono che il raggiungimento precoce di livelli target di HbA1c fin dalle prime fasi di malattia porterebbe a esiti favorevoli

in termini di riduzione delle complicanze a lungo termine e a un controllo glicemico duraturo. Il follow-up a 10 anni dell'UKPDS ha poi confermato che il controllo glicemico intensivo si associava a una bassa incidenza di complicanze macrovascolari (15). Interessante è inoltre notare che una percentuale non trascurabile di soggetti arruolati in questo studio presentava una malattia CV asintomatica già all'esordio (il 18% presentava alterazioni all'elettrocardiogramma, il 14% presentava segni clinici di arteriopatia obliterante agli arti inferiori e il 2-3% coronaropatia [16]), dimostrando come un quadro silente CV possa essere presente sin dalla diagnosi. Difatti, livelli di HbA1c di 6.5% si associano a un tasso di incidenza di infarto miocardico pari al 2% anno e a un'ostruzione anatomica >50% in 2 o più vasi coronarici (17).

Oltre lo studio UKPDS, la letteratura dispone di numerose evidenze scientifiche che dimostrano come un controllo glicemico precoce si traduca in un minor rischio di sviluppo di complicanze correlate al DMT2 a lungo termine. Il *Diabetes and Aging Study* ha infatti documentato che l'esposizione precoce a livelli di HbA1c ≥ 6.5% nel primo anno *post* diagnosi si associava a un aumentato rischio significativo di complicanze sia microvascolari sia macrovascolari rispetto ai soggetti con DMT2 neodiagnosticato e con livelli di HbA1c < 6.5% (18).

L'effetto positivo (*legacy*) del trattamento precoce dell'iperglicemia, denominato anche come memoria metabolica, dipende dai livelli di esposizione glicemica e può durare fino a 20 anni dopo l'esordio clinico di malattia. Contrariamente, un'esposizione prolungata a livelli di glicemia non a target (HbA1c > 8.0%) si associa a un aumentato rischio di complicanze microvascolari e di mortalità e un mancato raggiungimento di un livello target HbA1c entro il primo anno dalla diagnosi può portare a un aumento irreversibile del rischio di mortalità (18). Quanto affermato dimostra, quindi, che l'effetto *legacy* si estrinseca a partire già dal primo anno dopo la diagnosi. Nell'analisi UKPDS 88 (19) è stato considerato l'effetto *legacy* inteso come la relazione tra i singoli valori storici di HbA1c nel tempo e il rischio cumulativo di complicanze macrovascolari (ossia mortalità per tutte le cause, ACM; infarto del miocardio, IM): valori più elevati di HbA1c si associavano in modo significativo sia a rischio maggiore per ACM sia per IM e ogni aumento dell'1% del valore di HbA1c correlava con un *hazard ratio* (HR) per ACM e IM più elevato nei diversi anni di osservazione, da 5 a 20 anni di follow-

up. I meccanismi fisiopatologici che possono spiegare l'effetto *legacy* non sono ancora ad oggi perfettamente chiariti, ma alcuni possono riguardare i processi di glicazione della matrice proteica della parete vascolare, che spiegherebbe la connessione esistente tra tale effetto e lo sviluppo nel tempo di lesioni aterosclerotiche (20-21).

Tuttavia, il concetto di *legacy* non deve limitarsi strettamente al controllo precoce della glicemia, ma anche a quello degli altri fattori di rischio CV (pressione arteriosa, dislipidemia, obesità). Lo studio Steno-2 (22) ha dimostrato che un intervento farmacologico intensivo multifattoriale in soggetti con DMT2 è in grado di ridurre gli eventi CV e la mortalità, anche se dati dimostrano che i soggetti DMT2 con un controllo ottimale dei fattori di rischio CV mantengono comunque un rischio residuo superiore del 21% rispetto ai controlli sani (23). Ragion per cui deve essere realizzato qualsiasi sforzo per normalizzare non solo il compenso glicemico, ma anche tutti i restanti fattori di rischio CV fin da subito anche nei soggetti percepiti come "a minor rischio".

Se è vero che il controllo precoce dell'HbA1c è in grado di migliorare gli esiti CV nel DMT2, recentemente uno studio di coorte retrospettivo ha dimostrato che anche una maggiore variabilità glicemica dopo il primo anno di malattia conferisce un rischio elevato di MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) (24). La variabilità glicemica può portare a stress ossidativo, promuovere l'infiammazione e la disfunzione endoteliale, diventando un forte predittore per lo sviluppo futuro di complicanze e di mortalità (25). Dati recenti hanno evidenziato che la variabilità glicemica è in grado di influenzare la "storia naturale" del diabete: lo studio TODAY (Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth) ha, infatti, dimostrato che in una popolazione di giovani-adulti affetta da DMT2 neodiagnosticato il mantenimento di un controllo glicemico stabile nei primi 4 anni è protettivo verso l'insorgenza di comorbidità e complicanze microvascolari nei successivi 10 anni, mentre una maggiore variabilità glicemica (coefficiente della variabilità della glicemia a digiuno >8.3%) si correla a un futuro scompenso metabolico e comorbidità (26).

La maggior parte dei dati sulla *legacy* derivano da *trial* clinici condotti prima dell'avvento dei nuovi farmaci ipoglicemizzanti, quali SGLT2i o GLP1RA. Un recente studio di coorte italiano ha esplorato l'effetto *legacy* in caso di introduzione precoce di SGLT2i. In soggetti con

neodiagnosi di diabete e in assenza di malattie cardiovascolari, l'avvio di una terapia con SGLT2i entro i primi 2 anni di malattia sembrerebbe essere in grado di eliminare la forte associazione esistente tra scarso controllo glicemico e il successivo rischio di sviluppo di eventi cardiovascolari, indipendentemente dal grado di compenso glicemico raggiunto. Questo effetto positivo sembrerebbe essere assente in caso di introduzione di SGLT2i in epoca successiva. Ulteriori studi sono fondamentali per esplorare il concetto di memoria metabolica in presenza delle nuove classi di farmaci con possibili conseguenti cambiamenti sulle strategie di cura all'esordio della malattia (27).

Una potenziale strategia per migliorare il raggiungimento e il mantenimento del controllo glicemico consiste nell'introdurre una terapia di combinazione con due o più agenti quanto più precocemente possibile, sfruttando i meccanismi d'azione complementari dei diversi farmaci a nostra disposizione senza rischio di ipoglicemia e/o di incremento ponderale. Un atteggiamento *stepwise* alla gestione del DMT2 può spesso portare a un fallimento terapeutico con periodi prolungati di esposizione a iperglicemia e ritardi nel raggiungimento di un controllo glicemico ottimale. Lo studio VERIFY è stato il primo studio a valutare i benefici clinici a lungo termine del trattamento combinato precoce con un inibitore della dipeptidil peptidasi-4 (vildagliptin) e metformina rispetto alla monoterapia con la sola metformina in pazienti DMT2 alla diagnosi e con una lieve iperglicemia (HbA1c 6.5%-7.5%) (28). Durante il periodo di studio di 5 anni, il gruppo in trattamento combinato ha presentato un tempo di latenza al primo fallimento terapeutico, inteso come HbA1c ≥7% in due visite schedate consecutive dopo la randomizzazione e l'intensificazione di terapia, più lungo rispetto al gruppo in monoterapia, con benefici persino in termini di preservazione della funzionalità beta cellulare (29). L'efficacia della combinazione precoce è risultata maggiormente evidente nella sottopopolazione a esordio giovanile (<40 anni) rispetto a coloro con diagnosi più tardiva, riportando i primi un rischio di fallimento terapeutico iniziale e secondario significativamente ridotto rispetto ai secondi (rispettivamente 48% vs 46% e 48% vs 24%). I vantaggi di una strategia di combinazione precoce, come mostrato nello studio VERIFY, hanno incoraggiato l'aggiornamento delle principali linee guida verso un trattamen-

to più intensivo, e non sequenziale, in particolar modo per alcune categorie di soggetti (es. per livelli di HbA1c superiori del 1.5-2.0% rispetto al target, nei pazienti in prevenzione secondaria o con multipli fattori di rischio) sin dall'esordio clinico, grazie all'ausilio oggi di farmaci a elevata efficacia glicemica in grado di migliorare gli outcome cardio-renali (13).

In conclusione, l'intervento precoce nella gestione dell'iperglicemia è importante per ridurre il rischio di complicanze e per mantenere un controllo glicemico duraturo a lungo termine. Una protezione delle cellule beta dalla glucotossicità nella fase iniziale di malattia potrebbe avere effetti positivi sul controllo glicemico a lungo termine. Al contrario, una diagnosi e un intervento ritardato potrebbero non garantire l'efficacia di un buon controllo glicemico nel tempo anche in termini di mancata riduzione del rischio di complicanze micro/macrovascolari. L'effetto positivo della memoria metabolica può dipendere dalla riduzione assoluta di HbA1c e dal raggiungimento e mantenimento del valore target. Tuttavia, normalizzare la sola HbA1c non è sufficiente, ma è necessario il controllo di molteplici fattori di rischio CV. Esistono oggi prove evidenti che dimostrano che un trattamento combinato precoce mantiene un compenso glicemico a lungo termine rispetto a un approccio terapeutico sequenziale nei pazienti con DMT2 di nuova diagnosi.

MEDICINA DI PRECISIONE NEL SOGGETTO CON DIABETE MELLITO DI TIPO 2: VERSO LA PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA

Evidenze sempre maggiori descrivono il DMT2 come una malattia eterogenea e complessa (30). Di conseguenza, i soggetti che ne sono affetti presentano diverse manifestazioni cliniche, diverso grado di progressione della malattia, oltre che eterogeneità nella risposta alle terapie e nel rischio di sviluppo delle complicanze (31).

La suddivisione dei soggetti in sottotipi (*cluster*) sulla base delle caratteristiche sopra illustrate potrebbe rivelarsi uno strumento fondamentale per una gestione personalizzata e mirata di questa patologia anche considerando la necessità di indirizzare nel modo più efficace possibile la spesa sanitaria (32).

In quest'ottica la classica suddivisione del diabete mellito in diabete di tipo 1 e di tipo 2 sembra essere ridutti-

va anche quando si prendono in considerazione le forme più rare di diabete come il LADA, il MODY, e le forme di diabete secondarie a farmaci o ad altre patologie. In questa classificazione, infatti, la gran parte dei soggetti con diagnosi di diabete mellito rientra nel grande gruppo del DMT2, nonostante le caratteristiche fenotipiche e prognostiche non siano uniformi.

Sono state pertanto proposte diverse possibilità di stratificazione dei soggetti diabetici basate su variabili cliniche e sulla risposta alle terapie. Una di queste propone una suddivisione in 5 cluster sulla base delle variabili cliniche di seguito riportate (33) (Tab. 1):

- Positività per autoanticorpi anti glutammato decarbossilasi (Ab anti-GAD)
- Età alla diagnosi
- BMI
- HbA1c
- HOMA 2-B
- HOMA 2-IR

Questo approccio basato sulla stratificazione e sulla personalizzazione della terapia potrebbe offrire diversi vantaggi nella gestione del DMT2 a livello individuale, e per la previsione di esiti positivi o negativi come lo sviluppo di complicanze o la remissione di malattia (34).

Nel 2022 l'American Diabetes Association (ADA) e l'European Association for the Study of Diabetes (EASD), hanno elaborato una *consensus* internazionale per la definizione del target terapeutico personalizzato (9). Secondo queste indicazioni in pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata è raccomandata la terapia con GLP1RA (Agonisti Recettoriali del Glucagon-Like Peptide-1) o SGLT2i (inibitori del trasportatore Sodio-glucosio tipo 2), mentre in soggetti con insufficienza cardiaca o malattia renale cronica sono raccomandati gli SGLT2i. GLP1RA e SGLT2i esplicano le loro funzioni ipoglicemizzanti e cardioprotettive attraverso meccanismi d'azione differenti e il loro sinergismo potrebbe costituire un razionale per un uso combinato delle classi (35). I GLP1RA svolgono un'azione ipoglicemizzante attraverso molteplici meccanismi: stimolano la secrezione insulinica, inibiscono il rilascio di glucagone endogeno, riducono la produzione epatica di glucosio e rallentano lo svuotamento gastrico (36). Gli SGLT2i riducono i livelli plasmatici di glucosio attraverso un meccanismo indipendente dall'insulina ovvero mediante l'inibizione del riassorbimento renale di gluco-

Tabella 1 ♦ **Classificazione del diabete mellito in sottogruppi. Mod. da Prasad RB et al., J Intern Med. 2018.**

	DMT1 – LADA	DMT2			
	SAID (Severe Autoimmune Diabetes)	SIDD (Severe Insulin Deficiency Diabetes)	SIRD (Severe Insulin Resistant Diabetes)	MOD (Mild-Obesity-related Diabetes)	MARD (Mild-Age-Related Diabetes)
Caratteristiche fenotipiche	Ab anti-GAD, Deficit di secrezione insulinica, scarso controllo metabolico	Deficit di secrezione insulinica, scarso controllo metabolico	Insulino resistenza, obesità, esordio tardivo	Obesità, Esordio precoce	Esordio tardivo, basso rischio di complicanze
Complicanze	Rischio di sviluppo precoce di complicanze	Alto rischio di retinopatia	Aumentato rischio di steatosi epatica e nefropatia	Basso rischio di complicanze	Basso rischio di complicanze
Trattamento	Insulina nel 42% dei casi	Metformina e insulina (29%)	Trattamenti insulino-sensibilizzanti	Stile di vita, metformina	Stile di vita, metformina

sio. Anche la protezione cardiovascolare e renale viene esplicata attraverso meccanismi distinti e complementari: i GLP1RA presentano un profilo prevalentemente antiinfiammatorio ed antiaterogeno, mentre gli SGLT2i attraverso meccanismi di natura emodinamica (37). Gli SGLT2i agiscono, infatti, su molteplici meccanismi fisiopatologici della malattia renale cronica (MRC), come ad esempio la riattivazione del *feedback* tubulo-glomerulare e il ripristino della pressione intraglomerulare (38). Diversi studi clinici hanno documentato come l'utilizzo degli SGLT2i si associ ad un miglioramento di outcome renali (39-41) (progressione della malattia renale, insufficienza renale terminale, morte per cause renali) in una popolazione di pazienti spesso in prevenzione primaria, indipendentemente della classe KDIGO al *baseline* (42-43). Le più recenti linee guida internazionali raccomandano infatti l'introduzione di SGLT2i come farmaci di prima linea nei pazienti con DMT2 e MRC fino a filtrati glomerulari estremamente bassi in presenza o meno di albuminuria (ADA EASD/KDIGO), mentre le linee guida nazionali suggeriscono l'utilizzo di SGLT2i e metformina come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine nei pazienti affetti da DMT2 con eGFR < 60 ml/min in prevenzione primaria o in assenza di scompenso cardiaco (LG italiane aggiornate febbraio 2023). L'uso precoce di questa classe di farmaci nella MRC, in aggiunta allo standard di cura, potrebbe rallentare il tasso di declino della funzionalità renale, equiparandolo a ciò che normalmente si osserverebbe nei soggetti sani (44).

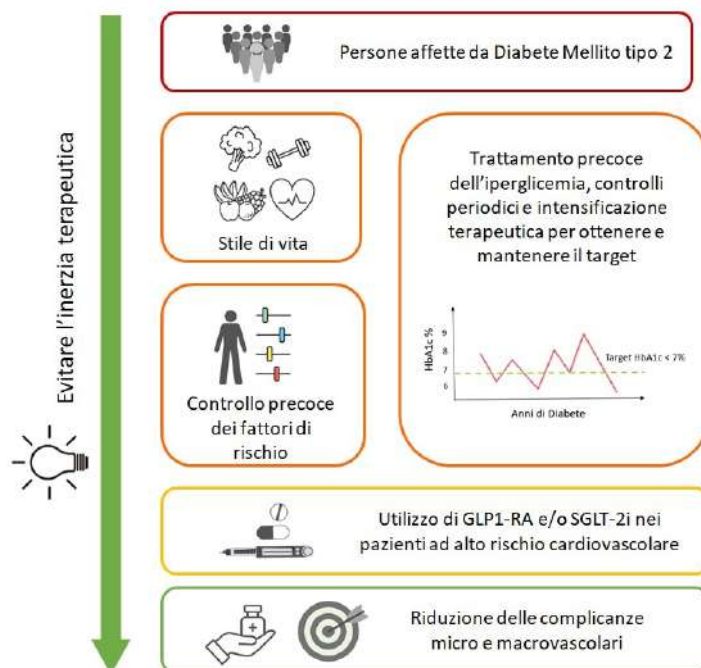
Nonostante i GLP1RA siano ad oggi considerati farmaci di seconda linea nella terapia del DMT2 e MRC, l'utilizzo combinato con SGLT2i potrebbe trovare il suo razionale nel ridurre efficacemente sia la progressione della nefropatia sia il rischio CV. Le evidenze scientifiche su nefroprotezione e GLP1RA sono ancora molto poche rispetto agli SGLT2i, ma emergenti soprattutto in presenza di albuminuria (45-46). Numerosi studi hanno documentato l'efficacia e la sicurezza delle terapie di associazione tra SGLT2i e GLP1RA, tuttavia, sebbene le evidenze supportino un razionale per l'uso combinato, ad oggi non esistono trial clinici dedicati allo studio degli effetti cardiovascolari e renali delle terapie di associazione (47). Ad esempio, la loro associazione può avere un effetto sinergico sul controllo dei fattori di rischio per insufficienza renale: è stato dimostrato che, rispetto alla monoterapia, la terapia di combinazione GLP1RA e SGLT2i è in grado di migliorare in modo più efficace i livelli di glucosio, ridurre il peso corporeo, la pressione arteriosa e il numero degli eventi CV nei pazienti con DMT2 ad elevato/elevatissimo rischio CV (48-49). I GLP1RA, difatti, contribuiscono alla riduzione del rischio CV sia correggendo i fattori di rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemia in fase post prandiale [PMID: 28941314], peso corporeo, glicemia) sia agendo direttamente sulla fisiologia della placca aterosclerotica: *in vitro* riducono significativamente la produzione di specie reattive dell'ossigeno, la risposta pro-infiammatoria lunga la linea monocitaria, la concentrazione di proteina C reattiva, l'aggregazione piastrinica, e aumentano la

produzione di ossido nitrico da parte dell'endotelio (50), mentre in vivo migliorano la funzione endoteliale, la stiffness arteriosa, la funzione microcircolatoria, del danno da ischemia/riperfusion e riducono la progressione della placca stessa (51). Tali benefici, comprovati dai principali *trials* di sicurezza CV (LEADER, REWIND, SUSTAIN-6, PIONEER-6), giustificano un utilizzo precoce di GLP1RA nel DMT2, già nelle primissime fasi di malattia al fine di raggiungere e mantenere nel tempo valori ottimali di HbA1c (<6,5%), come già dimostrato da studi in letteratura che documentano la loro efficacia a lungo termine (52). GLP1RA hanno dunque un ruolo fondamentale nella prevenzione primaria e sono in grado di contrastare l'insorgenza precoce del diabete sia attraverso la protezione beta cellulare che la riduzione della steatosi epatica (53-54).

Una terapia precoce combinata con SGLT2i/GLP1RA potrebbe modificare quindi la storia naturale del DMT2 e delle sue complicanze, determinando così maggiori benefici a lungo termine. Una terapia di combinazione precoce non dovrebbe essere guidata solo dal compenso glicemico, ma anche dai fattori di rischio e dalle comorbidità (55).

Per una migliore personalizzazione della terapia sono senz'altro necessarie ulteriori evidenze, ma i dati disponibili mostrano come possa essere importante applicare principi della medicina di precisione anche per definire una migliore risposta metabolica (56). Per la classe degli inibitori SGLT2i, ad esempio, sebbene una riduzione dell'eGFR sia associata a una minore efficacia, sempre maggiori evidenze dimostrano l'efficacia nella protezione cardiorenale di questa classe di farmaci (39-41). L'utilizzo combinato con un GLP1RA attivo fino ad uno stadio IV di MRC, consente quindi "recuperare" tale efficacia terapeutica. Al contrario, con alcuni DPP4i, la compromissione della funzionalità renale è associata a un miglioramento sull'efficacia in termini di compenso glicemico, probabilmente legato alla farmacocinetica del farmaco in cui la funzionalità renale ridotta può portare a un aumento delle concentrazioni plasmatiche di DPP4i (57). Le evidenze disponibili, pur non permettendo di indirizzare in modo preciso ogni soggetto verso una terapia specifica, indirizzano alla scelta più sartoriale possibile con l'obiettivo comune di ottimizzare al meglio le risorse per una migliore gestione terapeutica e per la prevenzione delle complicanze (Fig. 1) (58).

Figura 1 ♦ Strategie per la riduzione del rischio di complicanze micro e macrovascolari. Mod. da Khunti K et al., *Diabetes Care* 2022



BARRIERE AL TRATTAMENTO PRECOCE CON FARMACI INNOVATIVI

Nonostante la pandemia COVID-19, in questi anni è stato registrato un miglioramento nell'approccio terapeutico del DMT2 in Italia: nel 2018 la prevalenza di utilizzo dei farmaci più innovativi, GLP1RA e SGLT2i, era rispettivamente di 5.8% e 9.5%, mentre nel 2020 la prevalenza è risultata nettamente più elevata (15.7% e 16.6%, rispettivamente) (59). È ragionevole pensare che questa tendenza avrà un'ulteriore crescita nei prossimi anni grazie all'avvento della nota 100, che estende la possibilità prescrittiva ai medici specialisti nonché a quelli di medicina generale. Tuttavia, sebbene il trend di prescrizione di farmaci innovativi sia positivo, ulteriori sforzi andrebbero effettuati per un'applicazione più capillare e puntuale delle linee guida italiane ed internazionali per la gestione del DMT2, tenuto conto che circa l'80% dei pazienti con DMT2 presenta un rischio cardiovascolare elevato. Di seguito verranno illustrate alcune delle principali barriere all'individuazione dei pazienti affetti da DMT2 e le cause sottostanti alla mancata gestione precoce con farmaci innovativi (Fig. 2).

Mancata diagnosi

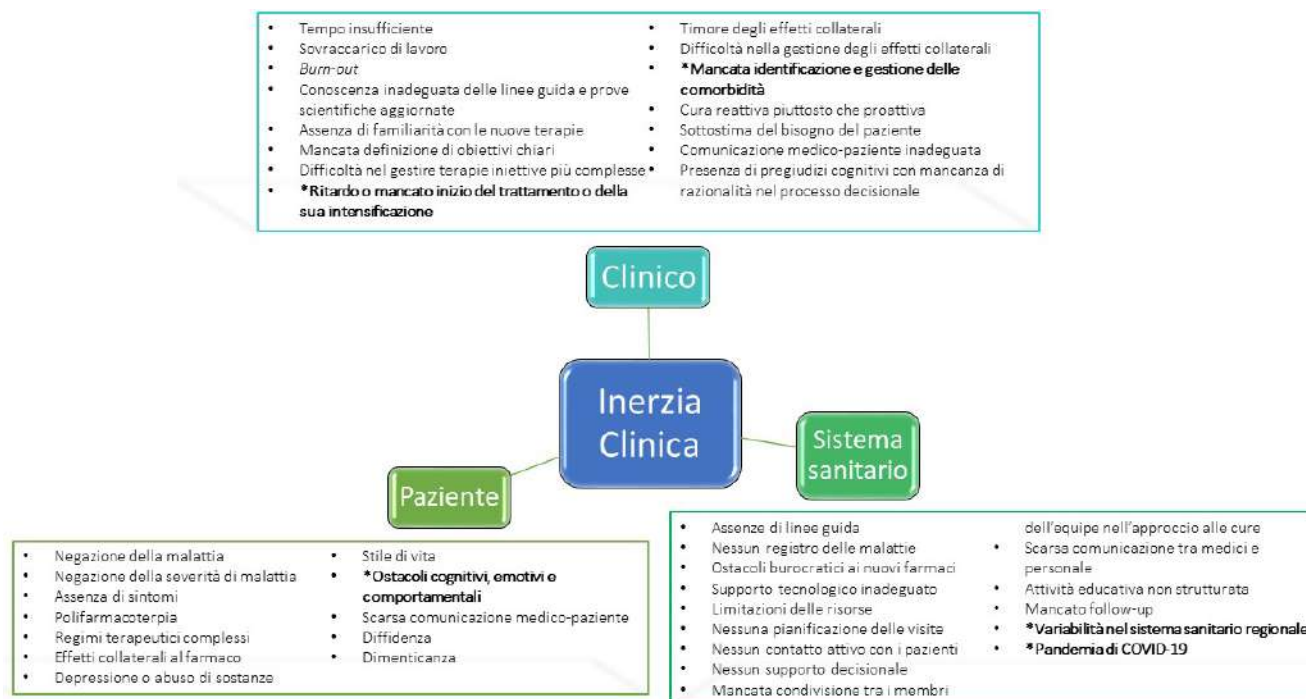
Il 45% dei pazienti affetti da diabete mellito non sa di esserlo. Sebbene questa criticità sia più avvertita nei Paesi con minore sviluppo economico, anche in quelli con reddito medio-alto, come l'Italia, un soggetto ogni tre non sa di avere il diabete mellito. Questo dato è ancora più preoccupante considerando l'incremento previsto nel numero di persone affette da diabete mellito nei prossimi anni (32).

Barriere psicosociali

Il sistema di valori e di norme individuali ha un enorme impatto nella gestione di cura delle malattie croniche quali il diabete mellito. Sebbene le barriere psicosociali esplorate dagli studi pubblicati siano estremamente eterogenee e dipendenti da fattori socioculturali di ogni popolazione, sono state individuate alcune barriere che sembrano essere comuni in numerosi paesi del mondo. La povertà e la bassa scolarità sono senz'altro quelle più importanti, ma è interessante notare come la terza per frequenza, a livello mondiale, sia rappresentata dalle caratteristiche del medico. È necessario che alle competenze cliniche si associno quelle relazionali e comunicative nella gestione di malattie croniche (60).

Figura 2 ♦ Cause di inerzia clinica. Mod. da Andreozzi et al., *Diabetol Metab Syndr.* 2020; 12:52.

*Cause di inerzia clinica citate nel testo



Variabilità regionale

In Italia i modelli di gestione del diabete mellito risentono di una variabilità dei servizi di cura offerti dalle singole Regioni. La diversità regionale si estrinseca secondo un diverso grado di coinvolgimento del medico di medicina generale, di accesso ai servizi di cura specialistici e di tempi di attesa per le prime visite.

Pandemia COVID-19

Una criticità più attuale è rappresentata dai danni della pandemia: nel solo anno 2019 sono state annullate circa 20 000 prime visite diabetologiche e si stima un difetto di prescrizione dei farmaci per il diabete mellito rispetto all'anno precedente (59). Solo dall'analisi dei futuri registri di patologia, potremmo quantificare i danni conseguenti alla pandemia.

Inerzia terapeutica

Nonostante la disponibilità di farmaci efficaci nella gestione della malattia diabetica, il numero di pazienti che non presenta un adeguato compenso glicemico è ancora altissimo. Uno dei principali motivi è rappresentato dal ritardo nell'intensificazione terapeutica, o, nella deintensificazione. L'inerzia clinica è un fenomeno complesso, multifattoriale la cui eradicazione richiede un intervento attivo da parte del paziente, degli operatori sanitari e del sistema sanitario (61).

Le conseguenze cliniche dell'inerzia nel caso del DMT2 sono state ampiamente studiate: il ritardo nell'intensificazione terapeutica è causa di un accumulo di anni spesi in una condizione di iperglicemia potenzialmente evitabile, fenomeno che prende il nome "avoidable glycaemic burden". Ad esempio, nei 12 mesi successivi a un incremento dei valori di HbA1c al di sopra dei valori desiderabili, meno del 50% dei soggetti riceve una intensificazione terapeutica da parte del medico (43). Seguendo il classico schema di intensificazione terapeutica *step by step*, un paziente potrebbe trascorrere ben oltre 10 anni di malattia con HbA1c > 7% o fino a 10 anni con HbA1c > 8%, prima che venga intrapresa una terapia insulinica (62).

L'evitabile ritardo nell'intensificazione terapeutica è causa di periodi eccessivamente lunghi spesi in una condizione di iperglicemie con conseguente incremento del rischio di sviluppo di complicanze micro e macrovascolari (63).

Sebbene gli ostacoli alla presa in carico precoce del paziente con DMT2 siano innumerevoli, si rende necessario investire al massimo le risorse al fine di sensibilizzare dapprima sulla prevenzione, ma anche sulla corretta gestione della patologia per ridurre l'incidenza delle complicanze e del loro elevato impatto clinico e socioeconomico (64). A tale scopo sono a disposizione ad oggi numerosi strumenti terapeutici che, insieme a un approccio globale finalizzato a una presa in carico integrata e multidisciplinare dei pazienti permetteranno nel prossimo futuro di fronteggiare l'enorme carico sanitario legato all'aumentata incidenza di DMT2 a livello globale.

CONCLUSIONI

L'intervento precoce nella gestione dell'iperglicemia è importante per ridurre il rischio di complicanze croniche e per mantenere un controllo glicemico ottimale a lungo termine. Esistono oggi prove evidenti che dimostrano come un trattamento combinato precoce mantenga un buon compenso glicemico a lungo termine rispetto a un approccio terapeutico sequenziale nei pazienti con DMT2 di nuova diagnosi. Anche se le evidenze attuali non permettono ancora di indirizzare in modo preciso ogni paziente verso la terapia con maggior efficacia specifica, è obiettivo comune di tutte le società scientifiche portare avanti questo atteggiamento al fine di ottimizzare al meglio le risorse per una migliore gestione terapeutica e per la prevenzione delle complicanze (58). Tuttavia, agire solamente sulla glicemia non è più sufficiente, ma è necessario il controllo dei molteplici fattori che contribuiscono al rischio CV.

Ad oggi, numerosi strumenti terapeutici permettono un approccio globale finalizzato ad una presa in carico integrata e multidisciplinare dei soggetti che nel prossimo futuro renderà possibile fronteggiare l'enorme carico sanitario legato all'aumentata incidenza di DMT2 a livello globale.

BIBLIOGRAFIA

1. Ogurtsova, K, et al. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183:109118.
2. Sun H, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021

- and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183:109119.
3. Nanayakkara N, et al. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia.* 2021; 64:275-287.
 4. Pyle L & Kelsey MM. Youth-onset type 2 diabetes: translating epidemiology into clinical trials. *Diabetologia.* 2021; 64:1709-1716.
 5. Zou X, et al. The characteristics of newly diagnosed adult early-onset diabetes: a population-based cross-sectional study. *Sci Rep.* 2017; 7:46534.
 6. Persson S, et al. Burden of established cardiovascular disease in people with type 2 diabetes and matched controls: Hospital-based care, days absent from work, costs, and mortality. *Diabetes, Obes Metab.* 2022; 0-2. doi:10.1111/dom.14919.
 7. Beaudet A, Clegg J, Thuresson P-O, Lloyd A & McEwan P. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health.* 2014; 17:462-470.
 8. Hex N, Bartlett C, Wright D, Taylor M & Varley D. Estimating the current and future costs of Type 1 and Type 2 diabetes in the UK, including direct health costs and indirect societal and productivity costs. *Diabet Med.* 2012; 29: 855-862.
 9. Chung WK, et al. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020; 43:1617-1635.
 10. Svensson E, et al. Patient-level predictors of achieving early glycaemic control in Type 2 diabetes mellitus: a population-based study. *Diabet Med.* 2016; 33:1516-1523.
 11. Harrison LB, Adams-Huet B, Li X, Raskin P & Lingway I. Intensive therapy in newly diagnosed type 2 diabetes: results of a 6-year randomized trial. *J Investig Med.* 2014; 62:676-686.
 12. Mannucci E, et al. Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2022; 59:579-622.
 13. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022; 45:S125-S143.
 14. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet (London, England).* 1998; 352:837-853.
 15. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR & Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359:1577-1589 (2008).
 16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia.* 1991; 34:877-890.
 17. Arbab-Zadeh A & Fuster V. The Risk Continuum of Atherosclerosis and its Implications for Defining CHD by Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68:2467-2478.
 18. Laiteerapong N, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care.* 2019; 42:416-426.
 19. Lind M, Imberg H, Coleman RL, Nerman O & Holman RR. Historical HbA1c Values May Explain the Type 2 Diabetes Legacy Effect: UKPDS 88. *Diabetes Care.* 2021; 44: 2231-2237.
 20. Ling C & Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2019; 29:1028-1044.
 21. Saremi A, et al. Advanced Glycation End Products, Oxidation Products, and the Extent of Atherosclerosis During the VA Diabetes Trial and Follow-up Study. *Diabetes Care.* 2017; 40:591-598.
 22. Gæde P, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.* 2016; 59:2298-2307.
 23. Wright AK, et al. Risk Factor Control and Cardiovascular Event Risk in People With Type 2 Diabetes in Primary and Secondary Prevention Settings. *Circulation.* 2020; 142(20):1925-1936.
 24. Whyte MB, et al. Early and ongoing stable glycaemic control is associated with a reduction in major adverse cardiovascular events in people with type 2 diabetes: A primary care cohort study. *Diabetes, Obes Metab.* 2022; 24:1310-1318.
 25. Skriver MV, Sandbæk A, Kristensen JK & Støvring H. Relationship of HbA1c variability, absolute changes in HbA1c, and all-cause mortality in type 2 diabetes: a Danish population-based prospective observational study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2015; 3(1):e000060.
 26. TODAY Study Group & TODAY Study Group. Long-term Outcomes Among Young Adults With Type 2 Diabetes Based on Durability of Glycemic Control: Results From

- the TODAY Cohort Study. *Diabetes Care*. 2022; 45:2689-2697.
27. Ceriello A, et al. The legacy effect of hyperglycemia and early use of SGLT-2 inhibitors: a cohort study with newly-diagnosed people with type 2 diabetes. *Lancet Reg Heal Eur*. 2023; 31:100666.
 28. Matthews DR, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet (London, England)*. 2019; 394:1519-1529.
 29. Del Prato S, et al. Study to determine the durability of glycaemic control with early treatment with a vildagliptin-metformin combination regimen vs. standard-of-care metformin monotherapy-the VERIFY trial: a randomized double-blind trial. *Diabet Med*. 2014; 31:1178-1184.
 30. Tuomi T, et al. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet (London, England)*. 2014; 383:1084-1094.
 31. Ahlqvist E, Prasad RB & Groop L. Subtypes of Type 2 Diabetes Determined From Clinical Parameters. *Diabetes*. 2020; 69:2086-2093.
 32. IDF. *IDF Diabetes Atlas*, 10th edition. 2021.
 33. Ahlqvist E, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6:361-369.
 34. Hodgson S, et al. Population stratification in type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabet Med*. 2022; 39:e14688.
 35. DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19:1353-1362.
 36. Nauck MA, Quast DR, Wefers J & Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021; 46:101102.
 37. Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. *Kidney360*. 2021; 2:2027-2037.
 38. DeFronzo RA, Reeves WB & Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol*. 2021; 17:319-334.
 39. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023; 388:117-127.
 40. Wheeler DC, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD trial. *lancet. Diabetes Endocrinol*. 2021; 9:22-31.
 41. Perkovic V, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380:2295-2306.
 42. Waijer SW, et al. Effect of dapagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes by baseline KDIGO risk categories: a post hoc analysis of the DAPA-CKD trial. *Diabetologia*. 2022; 65:1085-1097.
 43. Levin A, et al. Empagliflozin and Cardiovascular and Kidney Outcomes across KDIGO Risk Categories: Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Trial. *Clin. J Am Soc Nephrol*. 2020; 15:1433-1444.
 44. Fioretto P & Pontremoli R. Expanding the therapy options for diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2022; 18:78-79.
 45. Fujita H, et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int*. 2014; 85:579-589.
 46. Mann JFE, et al. Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1-7 randomised controlled trials. *lancet. Diabetes Endocrinol*. 2020; 8:880-893.
 47. Goldenberg RM, et al. Practical Considerations and Rationale for Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Plus Sodium-Dependent Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2021; 45:291-302.
 48. Li J, Albajrami O, Zhuo M, Hawley CE & Paik JM. Decision Algorithm for Prescribing SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists for Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 15:1678-1688.
 49. Dumas M, et al. Combination of SGLT-2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists: Potential Benefits in Surrogate and Hard Endpoints. *Curr Pharm Des*. 24, 1879-1886 (2018).
 50. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M & Drucker DJ. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation*. 2017; 136:849-870.

51. Boyle JG, Livingstone R & Petrie JR. Cardiovascular benefits of GLP-1 agonists in type 2 diabetes: a comparative review. *Clin Sci (Lond)*. 2018; 132:1699-1709.
52. Kim HS, et al. Durability of glucose-lowering effect of dulaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world data study. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022; 13:1032793.
53. Santilli F, et al. Effects of Liraglutide on Weight Loss, Fat Distribution, and β -Cell Function in Obese Subjects With Prediabetes or Early Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40:1556-1564.
54. Rotman Y & Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2017; 66:180-190.
55. Mosenzon O, et al. From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a 'SIMPLE' approach for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20:92.
56. Dennis JM, et al. Precision Medicine in Type 2 Diabetes: Clinical Markers of Insulin Resistance Are Associated With Altered Short- and Long-term Glycemic Response to DPP-4 Inhibitor Therapy. *Diabetes Care*. 2018; 41:705-712.
57. Goldenberg RM. Choosing Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitors, or Both, as Add-ons to Metformin: Patient Baseline Characteristics Are Crucial. *Clin Ther*. 2017; 39:2438-2447.
58. Davies MJ, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022; 65:1925-1966.
59. AMD. *Annali AMD 2021*. 2021.
60. Paduch A, et al. Psychosocial barriers to healthcare use among individuals with diabetes mellitus: A systematic review. *Prim Care Diabetes*. 2017; 11:495-514.
61. Okemah J, Peng J & Quiñones M. Addressing Clinical Inertia in Type 2 Diabetes Mellitus: A Review. *Adv Ther*. 2018; 35:1735-1745.
62. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Gratacòs M & Mauricio D. Therapeutic Inertia: Still a Long Way to Go That Cannot Be Postponed. *Diabetes Spectr*. 2020; 33:50-57.
63. Correa ME, Li Y, Kum H-C. & Lawley MA. Assessing the Effect of Clinical Inertia on Diabetes Outcomes: a Modeling Approach. *J Gen Intern Med*. 2019; 34:372-378.
64. Ali SN, Dang-Tan T, Valentine WJ & Hansen BB. Evaluation of the Clinical and Economic Burden of Poor Glycemic Control Associated with Therapeutic Inertia in Patients with Type 2 Diabetes in the United States. *Adv Ther*. 2020; 37:869-882.

Dalle origini alle prospettive future: efficacia, sicurezza e utilità della terapia insulinica nel diabete mellito di tipo 2

From the discovery to future perspectives: efficacy, safety and clinical use of insulin therapy in type 2 diabetes mellitus

Michelantonio De Fano¹, Paola Premoli², Giulia Bendotti³,
Francesca Alessandra Barbanti⁴, Jacopo Salvatore Bulla⁵, Stefano Ciardullo⁶,
Miriam Parisi⁷, Irene Samperi⁸, Nicola Tecce⁹, Enrica Vigneri¹⁰, Gian Pio Sorice¹¹

¹Struttura Complessa di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Perugia;

²Endocrinologia ASST Sette Laghi Ospedale di Circolo Fondazione Macchi, Varese; ³Unità Complessa di Endocrinologia e Diabetologia, AUO SS.

Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; ⁴UOC Medicina Interna a Indirizzo Diabetologico, AUSL Modena; ⁵ASL Nuoro; ⁶Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Policlinico di Monza. Dipartimento di Medicina e Chirurgia Università degli Studi di Milano Bicocca; ⁷SOS Diabetologia Dipartimento Cure Primarie AUSL Reggio Emilia; ⁸SSD Diabetologia e Malattie del Metabolismo, ASL Novara; ⁹Dipartimento di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Università Federico II, Napoli; ¹⁰UOC Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione Policlinico P. Giaccone, Palermo;

¹¹U.O. Complessa Endocrinologia Universitaria, A.O.U. Consorziata Policlinico - Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

ABSTRACT

Just over a century ago, insulin was used for the first time as a treatment for a young person with diabetes: from that time onwards, millions of lives have been saved. Although in the last years the role of insulin was downsized in the management of type 2 diabetes, it remains a valuable option for well-defined conditions and cases. The clinical use of modern insulin analogues enables therapy to be more effective, easier and safer. Fixed ratio combination of basal insulin/GLP-1 RA and forthcoming arrival of weekly basal analogue are the latest important innovations in history of insulin.

KEYWORDS

Insulin, beta-cells; GLP1-Receptor Agonists; type 2 diabetes mellitus.

CENNI STORICI

Nell'ultimo decennio l'approccio terapeutico al diabete mellito di tipo 2 (DMT2) ha subito una vera e propria rivoluzione, dettata dall'avvento di nuovi farmaci e dall'evi-

dente necessità di ampliare gli outcome clinici, andando quindi "oltre" lo stretto controllo glicemico.

Tuttavia, riprendendo le parole dell'illustre scrittore Robert Anson Heinlein che diceva "una generazione che ignora la storia non ha passato... né futuro", la diabetologia moderna non deve dimenticare lo straordinario "miracolo" rappresentato dall'avvento dell'insulina e del suo utilizzo nella pratica clinica, di cui si è da poco celebrato il centenario.

Era infatti il 23 gennaio 1922 quando, presso il Toronto General Hospital, il giovane Leonard Thompson di 14 anni (Fig. 1), in fin di vita per cheto-acidosi diabetica, veniva salvato dalla somministrazione sottocutanea di un estratto pancreatico animale, frutto della ricerca originale di Frederick G. Banting e del direttore dell'istituto di Fisiologia dell'Università di Toronto, John J.R. MacLeod. Fu solo la prima di milioni di vite salvate, e rappresentò soprattutto la fine dell'incubo del diabete identificato come malattia "incurabile". Doveroso riconoscimento fu

Figura 1 ♦ Leonard Thompson, il primo paziente salvato dalla somministrazione di insulina



il premio Nobel per la Medicina e la Fisiologia assegnato ad entrambi nel 1923, che Banting e McLeod condivisero con due preziosi collaboratori, rispettivamente lo studente Charles H. Best e il biologo James B. Collip (1).

Ovviamente nel corso di questi cent'anni, la terapia insulinica è andata incontro a numerosi cambiamenti, sia in termini pratici (passaggio dall'insulina animale agli analoghi umani, o modifiche nel device di somministrazione) che concettuali (soprattutto nel DMT2 dove, come vedremo, non risulta più essere la terapia di riferimento), tutti comunque finalizzati a perpetuare il "miracolo" e migliorare quindi la vita dei pazienti affetti da diabete (2).

DIFFUSIONE DELLA TERAPIA INSULINICA

Il numero di persone affette da DMT2 previsto per il periodo 2018-2030, secondo le stime dell'International Diabetes Federation, è di 405,6 milioni nel 2018 e di 510,8 milioni nel 2030 (3). Le nazioni con il maggior numero di pazienti sono risultate essere la Cina e l'India (con rispettivamente 111,9 milioni e l'India con 72,5 milioni), tuttavia, la maggior prevalenza, pari al 9%, è stata attribuita agli Stati Uniti, con 29,3 milioni di pazienti affetti da DMT2 (3). Nello stesso arco temporale, utilizzando questi dati di proiezione e 14 studi di corte rappresentativi oltre il 60% della popolazione globale affetta da DMT2, e tenendo in considerazione differenti target glicemici, un recente lavoro ha stimato che l'uso complessivo di insulina aumenterà da 516,1 milioni di flaconcini da 1000 UI a 633,7 milioni all'anno (4).

In termini relativi, la percentuale di persone con DMT2 in terapia insulinica sembrerebbe più bassa nella regione africana a causa del basso accesso ai farmaci e della bassa prevalenza della patologia (1,8% delle persone affette da DMT2 trattate con insulina nel 2030) e più alta nella regione delle Americhe (13,6% delle persone con DMT2 trattate con insulina nel 2030 (4)). Sarebbe comunque auspicabile affrontare e risolvere gli ostacoli all'accesso del trattamento insulinico in modo tale da poter garantire questa risorsa a tutta la popolazione mondiale.

Prendendo in considerazione l'Italia, invece, secondo dati ISTAT, 3,5 milioni di persone sono affette da diabete mellito, con una prevalenza che aumenta con l'età, raggiungendo il 21% tra gli ultra75enni (5). Se analizziamo la diffusione dei farmaci ipoglicemizzanti, le stime tratte dagli annali AMD del 2020, il 32,4% dei pazienti affetto da DMT2 è in terapia insulinica, di cui il 29% è trattato con un'insulina basale, il 20,4% con insulina rapida e l'1,3% con insulina premiscelata. Si è assistito ad una riduzione dell'utilizzo di insulina rapida (-1,9%) favorendo quindi la prescrizione degli ipoglicemizzanti di nuova generazione in combinazione all'insulina basale a scapito dell'intensificazione verso regimi Basal Plus o Basal Bolus. Tuttavia, rispetto ai precedenti annali, il numero assoluto dei pazienti trattati con insulina è rimasto pressoché invariato (6).

IL COLLOCAMENTO DELL'INSULINA NELLE LINEE GUIDA PER LA GESTIONE DEL DMT2

Fino al 2015 la gestione terapeutica del DMT2 e, di conseguenza, le indicazioni delle linee guida erano improntate su un approccio di tipo "Treat to Target" in cui l'obiettivo principale era il raggiungimento dei target di emoglobina glicata (HbA1c) (7).

Con l'avvento di GLP-1 RA e SGLT2-i e le evidenze sempre più robuste dei CVOTs (CardioVascular Outcomes Trials), si è successivamente passati ad un modello "Treat to Benefit" in cui il criterio che guidava la scelta terapeutica era la presenza di multipli fattori di rischio di natura cardiovascolare e in anamnesi di malattia cardiovascolare accertata (ASCVD, Atherosclerotic Cardiovascular Disease), scompenso cardiaco o malattia renale cronica correlata al diabete (DKD, Diabetic Kidney Disease) (8).

Nell'ultima consensus ADA/EASD (9) è stato professato un ulteriore cambio di prospettiva, indicando un approc-

cio olistico e personalizzato che debba considerare non solo gli effetti cardio-nefroprotettivi e l'impatto delle terapie sul peso corporeo, ma anche l'aderenza terapeutica e le preferenze del paziente per raggiungere il cosiddetto "Treat to Care" (9). L'impiego dell'insulina, infatti, viene consigliato solo quando è necessario ottimizzare ulteriormente il controllo glicemico, e comunque in seconda istanza rispetto a farmaci con paragonabile effetto ipoglicemizzante ma ridotto rischio ipoglicemico.

Anche le Linee Guida pubblicate nel 2021 da SID-AMD (10) e i successivi aggiornamenti (11) mantengono il focus sul versante cardio-renale, suddividendo i pazienti con DMT2 in quattro categorie a seconda della loro anamnesi: pazienti senza pregressi eventi, pazienti con pregressi eventi ma senza scompenso cardiaco, pazienti con scompenso cardiaco e pazienti con eGFR<60 ml/min. L'insulina si colloca come terapia di terza linea nel primo, nel terzo e nel quarto gruppo di pazienti, mentre nei soggetti con pregresso evento cardiovascolare diventa terapia di seconda linea in quanto SGLT2-i e GLP-1 RA, per i comprovati benefici, affiancano la metformina come trattamento di prima scelta. Ciò è motivato dai risultati provenienti da trial come ORIGIN (12) e DEVOTE (13), che hanno evidenziato un ruolo neutro di due analoghi differenti di insulina basale in termini di protezione cardiovascolare, ma anche da altri fattori prettamente clinici come la somministrazione sottocutanea, l'incremento ponderale e il timore dell'ipoglicemia, che impattano negativamente sull'aderenza del paziente alla terapia insulinica (14).

Nonostante ciò, l'insulina basale rappresenta un'opzione terapeutica in uso in circa il 25% dei pazienti con DMT2. Essa, infatti, resta uno strumento estremamente efficace in diverse circostanze: per esempio, in add-on quando è necessario abbattere l'inerzia terapeutica in caso di fallimento degli altri regimi ipoglicemizzanti, oppure quando è indispensabile raggiungere i target glicemici desiderati in maniera celere, ma anche durante specifici momenti che possono contraddistinguere il decorso naturale della malattia diabetica.

A tal riguardo, le linee guida internazionali (15-16) continuano a raccomandare l'insulina come terapia di riferimento nelle fasi di franco scompenso glicemico (glicemia a digiuno superiore a 300 mg/dl e/o HbA1C>10%), in caso di sintomi di iperglicemia (poliuria, polidipsia) e segni di catabolismo (calo ponderale), o in quei casi in cui vi si-

ano dubbi su una potenziale diagnosi di diabete autoimmune. In queste condizioni, la terapia insulinica dovrà essere effettuata fino al raggiungimento di un compenso glicemico adeguato ed alla scomparsa della sintomatologia legata all'iperglicemia.

Altre situazioni che richiedono l'avvio della terapia insulinica sono gli stati clinici "acuti", quali i ricoveri ospedalieri e l'insorgenza di complicanze metaboliche severe come la chetoacidosi e sindrome iperosmolare. Infine, l'insulina basale resta la terapia di riferimento anche quando gli altri farmaci ipoglicemizzanti risultano controindicati.

GLI EFFETTI METABOLICI DELL'INSULINA

Secondo un modello fisiopatologico particolarmente in auge negli scorsi due decenni e prima dell'avvento della terapia incretinica, la storia naturale del DMT2 era caratterizzata da un graduale peggioramento della condizione di iperglicemia e dal progressivo deterioramento della funzione beta cellulare (17).

I due aspetti risultavano strettamente correlati in quanto l'iperglicemia è notoriamente conseguenza dell'inadeguata attività beta cellulare ma anche causa in quanto si è osservato che in presenza di valori glicemici superiori a 115 mg/dL viene soppressa la prima fase della fisiologica secrezione insulinica (concetto rinominato "glucotossicità").

Anche in passato, la terapia insulinica era considerata come ultima linea di trattamento nel DMT2, dopo fallimento dei farmaci orali. Tuttavia, diversi studi, sebbene non recenti, tra cui il più importante è quello di Weng et al. (18), evidenziavano come l'inizio di un trattamento insulinico intensivo alla diagnosi, della durata di alcune settimane, permettesse il raggiungimento dell'euglicemia molto più rapidamente rispetto alla tradizionale terapia con farmaci orali (metformina e/o sulfoniluree). Inoltre, nel suddetto studio, la "remissione" a un anno risultava significativamente più elevata nei soggetti trattati con l'insulina. Tale risultato era verosimilmente da attribuire ad una prolungata preservazione della prima fase secretiva insulinica osservata in questi soggetti. Veniva, quindi, in parte modificato il loro naturale e, in un certo senso, inevitabile destino metabolico.

Ciò era possibile in considerazione delle molteplici attività metaboliche dell'insulina esogena (soprattutto

dell'analogo basale), capace di agire su target tissutali differenti in maniera coordinata e sinergica. A livello pancreatico, l'insulina basale esercita un effetto diretto anti-apoptotico sulle cellule beta, proteggendone la crescita e la sopravvivenza, riduce lo "stress" secretorio dettato dalla glucotossicità e dallo stato infiammatorio tipico del diabete. Sulle cellule alfa, invece, l'insulina inibisce la secrezione del glucagone. A livello epatico, l'insulina basale sopprime la gluconeogenesi permettendo così un graduale miglioramento del controllo glicemico a digiuno. Agisce, infine, anche sul tessuto adiposo sopprimendo il rilascio di acidi grassi liberi e riducendo il rischio d'insorgenza di chetosi e, soprattutto, di chetoacidosi diabetica.

Pertanto, prendendo come paradigma le persone con severo scompenso glicemico e segni/sintomi clinici di catabolismo, in cui l'attività secretoria beta cellulare risulta compromessa (spesso solo temporaneamente), risulta necessario effettuare una vera e propria terapia ormonale sostitutiva, utilizzando l'insulina (in prima linea l'analogo basale) non solo per la sua attività ipoglicemizzante ma anche per i suoi effetti metabolici extra-glicemici.

LE CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE DEGLI ANALOGHI MODERNI

Come indicato dalle linee guida EMA (European Medicines Agency) (19), il clamp euglicemico iperinsulinemico rappresenta la metodica più attendibile per valutare le proprietà di farmacocinetica e farmacodinamica (PK-PD) degli analoghi dell'insulina. La popolazione più indicata da prendere in esame è quella costituita dai pazienti con diabete di tipo 1 in quanto non possiedono un importante bias di valutazione, presente invece nei soggetti sani o affetti da DM2, e cioè la secrezione endogena di insulina. A conferma di ciò, infatti, uno studio di clamp in doppio cieco con disegno cross-over che ha comparato tre analoghi basali profondamente diversi tra loro (NPH, Glargine U100 e Detemir) alla dose di 0,4 UI/Kg in soggetti sani, non ha evidenziato sostanziali differenze in termini di glucodinamicità (20).

Nell'ambito degli studi di PK-PD, il concetto di biodisponibilità imporrebbe l'esecuzione di clamp euglicemico iperinsulinemico con dosi cliniche di insulina (quindi dopo un periodo precedente di avvio e adeguata titolazione della terapia) rispetto all'utilizzo di dosi fisse.

Come è ben noto, Glargine U300 e Degludec costituiscono gli analoghi di insulina basale di II generazione. Glargine U300 è nota per avere una differente biodisponibilità rispetto a Glargine U100 (analogo di I generazione): dopo l'iniezione sottocutanea, infatti, forma un depot più compatto, con una minore superficie di assorbimento ed una re-dissoluzione dopo precipitazione più lenta e graduale, che consente quindi una prolungata durata di azione (21).

Questo, tuttavia, comporta una maggiore esposizione di Glargine U300 alle peptidasi tissutali. Infatti, quando è stata valutata una stessa dose di confronto tra Glargine U100 e U300 (21), l'esposizione insulinica sulle 24 ore di quest'ultima è risultata inferiore del 17% rispetto alla U100, con un'attività biologica ridotta consensualmente di quasi il 30%. Indirettamente questo indica una necessità di dose insulinica superiore per Glargine U300 rispetto a Glargine U100 per raggiungere una pari efficacia clinica, concetto che è stato ben sottolineato dagli studi del programma EDITION (22-24).

Pertanto, riprendendo ciò che è stato espresso in precedenza, la valutazione più attendibile della PK-PD di questi due analoghi è stata quella che le ha confrontate utilizzando la dose terapeutica individuale, dopo un periodo appropriato di titolazione, in uno studio cross-over, cioè in un contesto clinico che riproduceva la real-life dei pazienti. Lo studio, che ha coinvolto 18 persone con DM1, ha evidenziato una dose media superiore di oltre il 20% per Glargine U300 (0,35 UI/kg vs 0,28 UI/kg), con un profilo di insulinemia piatto, stabile e senza flessioni fino al termine del clamp. Per Glargine U100, invece, l'esposizione insulinica risultava più pronunciata nelle prime ore, ma in declinare nelle ultime ore dello studio (21).

I profili di GIR (Glucose Infusion Rate) partivano da differenti baseline, superiori per Glargine U300 a dimostrazione di una attività insulinica in background dalla sera precedente superiore rispetto a Glargine U100.

Degludec presenta, invece, una struttura molecolare completamente differente in quanto presenta l'aggiunta di un acido grasso di 16 atomi di carbonio in posizione B29 e, dopo la somministrazione, forma dei multiesamari che legano in maniera reversibile l'albumina sierica, con conseguente rilascio in circolo più lento e quindi prolungato. Studi di clamp hanno evidenziato un'esposizione maggiore e un profilo insulinico più stabile rispetto a Glargine U100 (25). Inoltre, una metanalisi degli studi del

programma BEGIN ha evidenziato la presenza di un numero inferiore di episodi di ipoglicemia (anche notturni) nei pazienti trattati con Degludec rispetto a quelli trattati con Glargine U100.

Uno studio di PK-PD alla dose clinica tra i due analoghi di II generazione allo steady-state su 22 soggetti affetti da DMT1 ha confermato parametri di farmacodinamica simili durante clamp, con una dose insulinica di quasi il 30% maggiore per Glargine U300 rispetto a Degludec (0.34 UI per Glargine U300 vs 0.26 UI per Degludec). I parametri di farmacocinetica sono difficilmente confrontabili considerando le profonde differenze della struttura molecolare delle due insuline (25).

Due importanti RCT hanno confrontato i due analoghi basali di seconda generazione nel DMT2, seppur prendendo in considerazione, tra i diversi aspetti, popolazioni, terapie concomitanti e outcome primari differenti. Lo studio BRIGHT (26), che per primo ha confrontato le due insuline, ha confermato nel suo outcome primario una sostanziale sovrapposizione in termini di efficacia, valutando l'effetto su HbA1c, glicemia a digiuno e variabilità glicemica/24 ore. Stesso risultato è stato raggiunto per l'incidenza degli episodi di ipoglicemia (compresi quelli notturni), mentre è stata evidenziata una significativa riduzione del rischio ipoglicemico durante la fase di titolazione nei pazienti trattati con Glargine U300. Al contrario, lo studio CONCLUDE (27) non ha raggiunto una superiorità significativa del suo outcome principale, non evidenziando una differenza in termini di episodi sintomatici di ipoglicemia tra Glargine U300 e Degludec (in questo studio è stata utilizzata Degludec U200).

Tenendo quindi conto dei documentati vantaggi in termini di efficacia, flessibilità e riduzione del rischio di ipoglicemia, senza dimenticare il minor impatto sul peso corporeo, è indicato incentivare l'utilizzo degli analoghi basali di seconda generazione e la differenza in termini di dose al momento di un eventuale switch da Glargine U100 (come riportato, Glargine U300 necessita spesso di una dose superiore rispetto a Glargine U100 e Degludec). Un ulteriore passo in avanti nell'ambito degli analoghi basali dell'insulina è rappresentato dalle associazioni precostituite insulina basale/GLP-1 RA, e in particolare l'associazione IDegLira, formata da un analogo basale di II generazione e un GLP-1 RA long-acting.

Infatti lo studio DUAL I, che ha confrontato l'attività ipoglicemizzante di IDegLira con quella delle singole mole-

cole che la compongono (appunto Degludec e Liraglutide), ha mostrato una maggiore riduzione in termini di HbA1c nel gruppo di pazienti trattati con IDegLira, risultando non inferiore rispetto al trattamento con Degludec e addirittura superiore al trattamento con sola Liraglutide, dopo 26 settimane (28).

Successivamente, il DUAL IX ha evidenziato la sicurezza e, soprattutto, l'efficacia di IDegLira rispetto a Glargine U100 in termini di riduzione di HbA1c come add-on nei pazienti non adeguatamente controllati dalla terapia ipoglicemizzante orale, contenente obbligatoriamente un SGLT-2i (29).

Le associazioni precostituite insulina/GLP-1 RA presentano, inoltre, una serie di vantaggi, soprattutto in termini di riduzione di effetti avversi e *durability*, che saranno ampiamente discussi in un paragrafo successivo.

L'utilizzo dell'insulina rapida, invece, è sempre meno diffuso nel DMT2 e dovrebbe essere limitato solo ad una ristretta porzione di pazienti. Per quanto riguarda l'insulina rapida, Lispro, Aspart e Glulisina costituiscono gli analoghi prandiali di I generazione. Come ben noto, nonostante i progressi, essi risultano ancora assorbiti troppo lentamente nel sottocutaneo e non riescono a mimare il profilo della secrezione insulinica presente nei soggetti sani (30).

Un evidente passo in avanti in termini di farmacologia è stato fatto con l'avvento dell'analogo ultrarapido Faster Aspart (FiAsp): una pooled analisi di sei studi di confronto effettuati su soggetti con DMT1 ha evidenziato una velocità di comparsa nel torrente circolatorio due volte maggiore, una concentrazione sierica significativamente più alta nei primi 30 minuti e un'efficacia maggiore di circa il 74% nello stesso tempo a favore di FiAsp rispetto ad Aspart (31).

Per quanto riguarda gli outcome glicemici analizzati nel programma ONSET, con FiAsp è stata documentata una lieve ma significativa riduzione dell'escursione glicemica postprandiale (sia nel DMT1 che nel DMT2) e una significativa riduzione dei valori di HbA1c, soltanto però per il DMT1. Un altro vantaggio di FiAsp è la flessibilità di somministrazione, in quanto non è stata evidenziata una compromissione del controllo glicemico quando è stata confrontata l'iniezione prepasto con quella post prandiale (32-33).

La somministrazione in momenti diversi rispetto al pasto risulta comune nella pratica clinica come anche mo-

strato da una web-survey che ha coinvolto 906 soggetti (61% con DMT2) tra Germania, Regno Unito e Stati Uniti, trattati con insulina rapida: in essa, quasi il 20% ha somministrato l'insulina dopo il pasto e circa il 13% durante. Avere quindi un analogo rapido che sappia performare bene, a prescindere dal timing di iniezione, risulta essere uno strumento molto prezioso, insieme alla dovuta educazione terapeutica di cui necessita il paziente insulinizzato (34).

LA GESTIONE DELLA TERAPIA INSULINICA NEL DMT2 E LE SUE INSIDIE

La gestione della terapia insulinica prevede un necessario e continuo bilanciamento tra due fattori fondamentali: l'efficacia del trattamento, e quindi la stabilità del controllo glicometabolico, con il minor rischio possibile di ipoglicemia (34-36) (Fig. 2).

Per efficacia del trattamento si intende il raggiungimento dei target personalizzati di HbA1c e la prevenzione delle complicanze micro- e macro-vascolari. Un punto cruciale a riguardo è il timing corretto per l'inizio dell'insulina basale e la successiva titolazione adeguata, spesso deficitaria. Infatti, un ampio studio retrospettivo cinese (37) ha valutato la dose media/kg di insulina basale a 3 e 6 mesi confrontandola con la dose di partenza. Tra i diversi sottogruppi di pazienti, suddivisi per valore di HbA1c al baseline, circa il 60% non ha raggiunto una glicemia a digiuno inferiore a 126 mg/dL, concludendo quindi che l'algoritmo di titolazione utilizzato fosse stato non adeguato.

Figura 2 ♦ Il difficile bilanciamento della terapia insulinica



È quindi compito fondamentale del diabetologo quello di guidare il paziente ad effettuare una titolazione ottimale, per ottenere tutti i vantaggi che gli analoghi moderni garantiscono e raggiungere gli obiettivi glicemici prefissati.

Sfruttare al massimo le caratteristiche degli analoghi basali di II generazione permette, inoltre, l'utilizzo di regimi terapeutici meno intensivi con un guadagno in termini di aderenza terapeutica e sicurezza.

Tutto ciò contribuisce a ridurre il rischio di ipoglicemia e ad allontanare il timore dell'ipoglicemia nei pazienti. È noto che l'ipoglicemia, soprattutto quella grave e che necessita quindi dell'intervento di un'altra persona per essere risolta, costituisce un evento che può risultare drammatico e che può potenzialmente impattare la vita dei pazienti con DM in diversi ambiti (30).

Dal punto di vista clinico, gli episodi di ipoglicemia, sia in acuto che in cronico, predispongono a disfunzioni cognitive e ad un aumentato rischio di cadute e fratture, con conseguente impatto negativo sui costi legati alla salute. Inoltre, l'ipoglicemia è un pericoloso trigger per eventi cardiovascolari maggiori in quanto: 1) induce uno stato infiammatorio mediante l'incremento di fattori come IL-6 e VEGF; 2) provoca disfunzione endoteliale con successiva riduzione della vasodilatazione; 3) innesca un'eccessiva risposta adrenergica, con conseguente turbe del ritmo cardiaco ed effetto inotropo positivo sui miocardiociti; 4) causa anomalie della coagulazione, mediante un'eccessiva attivazione dei neutrofilii e delle piastrine, e l'incremento del fattore VIII.

Non è da trascurare anche l'impatto sociale dell'ipoglicemia, soprattutto in cronico, che arreca difficoltà nelle relazioni interpersonali e nelle mansioni lavorative. È di fondamentale importanza ricordare inoltre la stretta correlazione presente tra ipoglicemia e mortalità: in acuto, l'ipoglicemia può causare fino al 10% delle morti nei soggetti con DMT1 con età inferiore ai 40 anni; in cronico, l'ipoglicemia severa è associata ad un aumentato rischio di mortalità futura che va dal 50 al 600%. Come noto, su questa scia si collocano anche i dati dello studio ACCORD, in cui è stato riscontrato un incremento della mortalità nel gruppo di pazienti trattati in maniera più intensiva per mantenere un adeguato controllo glicemico.

Dal punto di vista epidemiologico, emerge una discrepanza significativa tra l'incidenza degli episodi di ipoglicemia severa descritti tra RCT e RWE (38), con un dato

maggiore in questi ultimi anche nei pazienti con DMT2, soprattutto se trattati con regime Basal Oral e Basal Bolus. Questo dato risulta legato alle svariate situazioni che causano ipoglicemia nella RW, ben definite in un questionario che ha riguardato più di 600 pazienti trattati con insulina (di cui la metà con DMT2) provenienti da Germania, Spagna e Regno Unito (39) che hanno sperimentato almeno un episodio di ipoglicemia severa nell'anno precedente. Tra le varie condizioni, l'insufficiente apporto di cibo, l'esercizio fisico intenso e le condizioni di stress sono risultate le più comuni tra i pazienti con DMT2.

Infine, l'utilizzo di schemi insulinici meno intensivi contribuisce a ridurre la comparsa delle lipodistrofie periombelicali, aree di alterazioni del tessuto sottocutaneo, causate dalla costante somministrazione di insulina nelle stesse aree. Spesso nella pratica clinica non viene dato il giusto rilievo a questa problematica, che è causa molto comune di fallimento della terapia insulinica, in quanto predispone ad instabilità glicemica, con un alterarsi continuo e difficilmente prevedibile di iperglicemia spiccata ed episodi di ipoglicemia.

INTENSIFICARE E SEMPLIFICARE CON LA TERAPIA INSULINICA: SOLO UN APPARENTE CONTROSENSO

Gli straordinari cambiamenti terapeutici nell'ambito del DMT2 non si limitano all'avvento e all'utilizzo di nuove classi farmacologiche. Una grande innovazione concettuale è data dalla possibilità di non considerare un'univoca direzione di intensificazione del trattamento, ma valutare la possibilità di avere delle alternative e addirittura "invertire la rotta" semplificando l'algoritmo terapeutico, ove possibile e con gli strumenti giusti (40-41).

Tra questi vi sono indubbiamente le associazioni precostituite insulina basale/GLP-1 RA, come già accennato in precedenza. Attualmente sono disponibili due formulazioni, IDegLira (Degludec/Liraglutide) e IGlarLixi (Glargine/Lixisenatide), ideate con molecole dalle caratteristiche e dagli scopi profondamente differenti. Il razionale clinico che giustifica l'utilizzo delle associazioni tra GLP-1 RA e insulina basale sta nel documentato miglioramento dei livelli di HbA1c e del controllo glicemico post-prandiale, con un consensuale effetto benefico sul

peso corporeo e una considerevole riduzione del rischio di ipoglicemia (42). La lenta titolazione della dose di GLP-1 RA presente in queste formulazioni riduce l'incidenza di eventi avversi gastrointestinali tipica di questa classe, spesso dose-dipendente, e contribuisce a migliorare l'aderenza terapeutica.

Esse quindi costituiscono già una consolidata alternativa al classico schema di intensificazione insulinica basal bolus (43) nei pazienti già in trattamento con insulina basale e con controllo glicometabolico non a target: prendendo in considerazione il programma di sviluppo di IDegLira, in virtù delle sue peculiarità farmacologiche date dall'associazione di un analogo basale di II generazione e di un agonista long acting del GLP-1, lo studio DUAL VII in particolare ha dimostrato un'efficacia sovrapponibile in termini di riduzione di HbA1c rispetto allo schema basal bolus (costituito da Glargine U100 e Aspart), in presenza però di decremento ponderale e netta riduzione degli episodi ipoglicemici (44-46).

Tuttavia, per gli stessi vantaggi clinici citati, tali formulazioni possono essere utilizzate per semplificare il trattamento in determinate tipologie di soggetti in basal bolus (per esempio, coloro che presentano un basso fabbisogno di insulina rapida e/o un'elevata incidenza di ipoglicemie) (47).

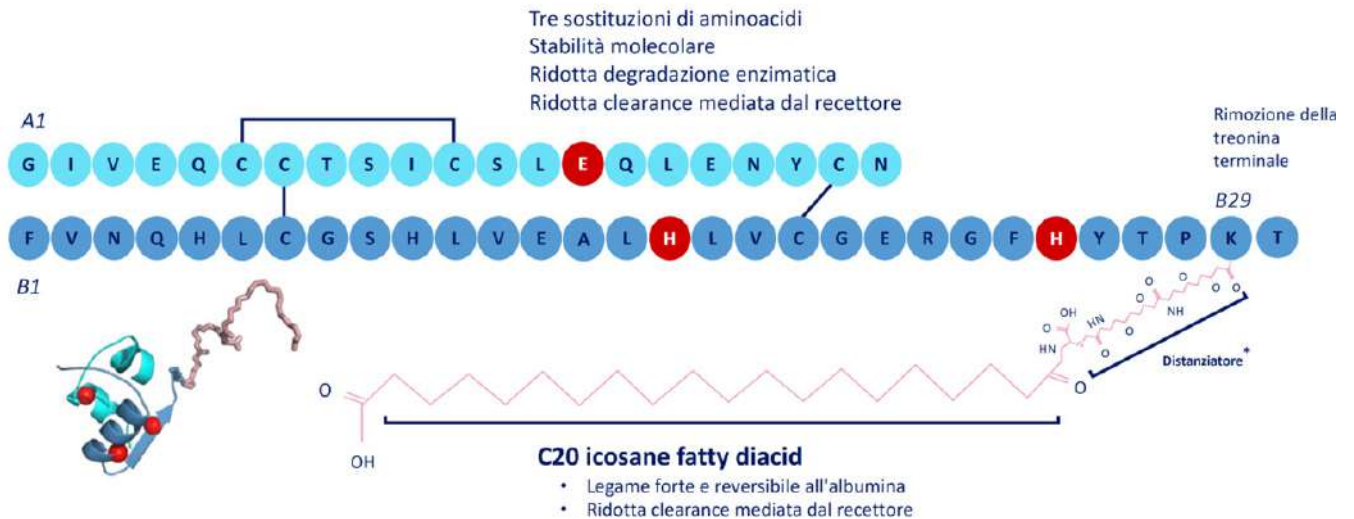
Studi multicentrici Real-World stanno contribuendo ad esplorare il ruolo di IDegLira come strumento di semplificazione nei pazienti in trattamento insulinico multi-iniettivo, oltre che valutarne l'efficacia nell'intensificazione nei pazienti non adeguatamente controllati con lo schema Basal Oral. In entrambi i casi sembra osservarsi un miglioramento degli outcome glicometabolici, con la conferma degli stessi effetti benefici in termini di peso e rischio ipoglicemico (48).

In particolare, nei pazienti provenienti dalla terapia basal bolus sembra evidenziarsi una riduzione della dose insulinica giornaliera e un netto miglioramento dell'aderenza terapeutica in seguito alla monosomministrazione nell'arco delle 24 ore (43).

L'IMPATTO DELL'ANALOGO BASALE SETTIMANALE ICODEC NEL DMT2

Nonostante i progressi ottenuti nello sviluppo di analoghi insulinici nelle decadi passate, l'avvio e l'ottimizzazione della terapia insulinica basale sono ancora oggi

Figura 3 ♦ La struttura molecolare di Icodec



gravati da diversi ostacoli. Uno di questi è rappresentato dalla complessità terapeutica in termini di numero di iniezioni annuali e dal suo impatto sull'aderenza e la persistenza. Un precedente studio ha infatti mostrato come i pazienti che assumevano terapia iniettiva fossero maggiormente favorevoli ad una somministrazione settimanale della terapia antidiabetica, sottolineandone la maggiore convenienza e l'impatto positivo sulla qualità della vita (49). L'insulina Icodec è uno degli analoghi insulinici basali a somministrazione settimanale attualmente in studio per il trattamento del diabete (50). Dal punto di vista molecolare presenta tre sostituzioni aminoacidiche ed è legato ad una molecola di acido grasso a 20 atomi di carbonio. Questo legame conferisce alla molecola la capacità di legarsi strettamente e reversibilmente all'albumina (Fig. 3).

Questa caratteristica, insieme alla bassa affinità per il recettore insulinico, fa sì che si formi un ampio depot circolante di complesso inattivo Icodec-albumina, da cui Icodec viene rilasciato ad una velocità lenta e costante. Avendo un'emivita media di 196 ore, può essere somministrato una volta alla settimana e fornisce un effetto ipoglicemizzante quasi uniformemente distribuito nel corso della settimana stessa. Lo steady-state viene raggiunto dopo 3-4 settimane di somministrazione (51). I trial randomizzati di fase 2 ad oggi disponibili condotti su individui con DMT2 naïve all'insulina (52-53) o precedentemente trattati con insulina (54) hanno mostrato un

buon grado di efficacia e tollerabilità. Tra gli individui naïve all'insulina, il trattamento con Icodec una volta alla settimana, con o senza agenti ipoglicemizzanti di base, è stato associato a un'efficacia simile all'insulina Glargine U100 somministrata giornalmente, come dimostrato dalle riduzioni rispetto al basale dell'HbA1c. Inoltre, i tassi di ipoglicemia di livello 2 (<3,0 mmol/L) o di livello 3 (alterazione dello stato di coscienza che richiede assistenza esterna) erano bassi e paragonabili nei due gruppi (52-53). In soggetti precedentemente trattati con analoghi insulinici basali, il passaggio da Icodec ha portato ad un controllo glicemico efficace senza un aumento del rischio di ipoglicemia clinicamente rilevante rispetto a Glargine U100 (54). Sulla base dei risultati promettenti degli studi di fase 2, ha preso il via il programma di sperimentazione clinica di fase 3a ONWARDS, da poco conclusosi, che ha valutato ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Icodec. Esso ha coinvolto popolazioni e scenari profondamente differenti e ci fornirà ulteriori importanti informazioni riguardo l'impiego di questo nuovo analogo, da traslare successivamente nella comune pratica clinica.

CONCLUSIONI

A poco più di cent'anni dalla sua scoperta, quant'è ancora importante l'insulina nella terapia del DMT2? Sicuramente tanto. Lo dimostra la moltitudine di pazienti che

ancora ne necessitano per contrastare l'iperglicemia, in cronico ma anche in acuto, così come è degna di nota la straordinaria versatilità dell'insulina stessa nell'affiancare le moderne terapie farmacologiche e concorrere con esse alla riduzione del rischio cardiovascolare. Infatti, le nuove terapie potrebbero costituire, paradossalmente, una grande opportunità per permettere l'uscita dall'insulina dal ghetto "dell'ultima spiaggia" e candidarsi a farmaco "del bisogno", non più gravato dalla demonizzazione che la accompagnava e che spesso la accompagna ancora.

Coerentemente al profondo cambiamento che ha coinvolto la diabetologia negli ultimi tempi, anche la terapia insulinica va evolvendosi in molteplici aspetti: molecole, devices, ma anche le modalità di impiego nella comune pratica clinica. A tal proposito, le associazioni pre-costituite insulina basale/GLP-1 RA e il prossimo arrivo dell'insulina basale settimanale costituiscono due ulteriori passaggi fondamentali per una terapia insulinica più semplice ed efficace.

È quindi compito e, insieme, sfida stimolante per il diabetologo moderno comprendere il timing e le modalità terapeutiche più adeguate a permettere alla persona con DMT2 di godere al massimo dei vantaggi di questo prezioso e potente strumento.

BIBLIOGRAFIA

- Falcetta P, Aragona M, Bertolotto A, Bianchi C, Campi F, Garofolo M, Del Prato S. Insulin discovery: A pivotal point in medical history. *Metabolism*. 2022; 127. doi:10.1016/J.METABOL.2021.154941.
- Home P. The evolution of insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021; 175. doi:10.1016/J.DIABRES.2021.108816.
- https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf.
- Basu S, Yudkin JS, Kehlenbrink S, Davies JI, Wild SH, Lipska KJ, Sussman JB, Beran D. Estimation of global insulin use for type 2 diabetes, 2018-30: a microsimulation analysis. *lancet. Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(1):25-33.
- <https://www.epicentro.iss.it/diabete/epidemiologia-italia>.
- https://www.diabete.com/wp-content/uploads/2020/10/Annali-nuova-versione-2020_3ok_DT2-min.pdf.
- Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes-2015 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 2015; 33(2):97.
- Davies MJ, Drexel H, Jornayvaz FR, Pataky Z, Seferović PM, Wanner C. Cardiovascular outcomes trials: a paradigm shift in the current management of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2022; 21(1). doi:10.1186/S12933-022-01575-9.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022; 45(11):2753-2786.
- Mannucci E, Candido R, Monache L delle, Gallo M, Giaccari A, Masini ML, Mazzone A, Medea G, Pintaudi B, Targher G, Trento M, Turchetti G, Lorenzoni V, Monami M. Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2022; 59(5):579-622.
- Mannucci E, Candido R, Monache L delle, Gallo M, Giaccari A, Masini ML, Mazzone A, Medea G, Pintaudi B, Targher G, Trento M, Turchetti G, Lorenzoni V, Monami M. 2023 update on italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2023; 60(8): 1119-1151.
- ORIGIN Trial Investigators; Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012; 367(4):319-328.
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Frandsen KB, Rabøl R, Buse JB. Design of DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec vs Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events) - DEVOTE 1. *Am Heart J*. 2016; 179:175-183.
- Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med*. 2012; 29(5):682-689.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. 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*. 2018; 41(12):2669-2701.

16. El Sayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Cusi K, Das SR, Gibbons CH, Giurini JH, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Kosiborod M, Leon J, Lyons SK, Murdock L, Perry ML, Prahald P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Sun JK, Woodward CC, Young-Hyman D, Gabbay R; on behalf of the American Diabetes Association. Standard of care in Diabetes, Pharmacological approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care*. 2023; 46(Suppl 1):S140-157.
17. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 Years' Therapy of Type II Diabetes: A Progressive Disease. *Perspect Diabetes*. 1995; 44:1249-1258.
18. Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, Hu Y, Zhou Z, Yan X, Tian H, Ran X, Luo Z, Xian J, Yan L, Li F, Zeng L, Chen Y, Yang L, Yan S, Liu J, Li M, Fu Z, Cheng H. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet (London, England)* 2008; 371(9626):1753-1760.
19. <https://www.ema.europa.eu/en/non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing-recombinant-human>.
20. Sørensen LP, Brock B, Mengel A, Rungby J, Møller N, Nielsen S, Vølund A, Schmitz O. Similarity of pharmacodynamic effects of a single injection of insulin glargine, insulin detemir and NPH insulin on glucose metabolism assessed by 24-h euglycaemic clamp studies in healthy humans. *Diabet Med*. 2010; 27(7):830-837.
21. Porcellati F, Lucidi P, Candeloro P, Cioli P, Andreoli AM, Curti G, Bolli GB, Fanelli CG. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Modulation of Hepatic Glucose Production With Insulin Glargine U300 and Glargine U100 at Steady State With Individualized Clinical Doses in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019; 42(1):85-92.
22. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care*. 2014; 37(10):2755-2762.
23. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Maroccia M, Riddle MC. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes. Obes Metab*. 2015; 17(12):1142-1149.
24. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemien M, Sestakauskas K, Goyeau H, Home PD. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes. Obes Metab*. 2015; 17(4):386-394.
25. Lucidi P, Candeloro P, Cioli P, Marinelli Andreoli A, Pascucci C, Gambelunghe A, Bolli GB, Fanelli CG, Porcellati F. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Head-to-Head Comparison of Clinical, Equivalent Doses of Insulin Glargine 300 units · mL⁻¹ and Insulin Degludec 100 units · mL⁻¹ in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021; 44(1):125-132.
26. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, Sieber J, Stella P, Wang X, Frías JP, Roussel R, Bolli GB. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care* 2018; 41(10):2147-2154.
27. Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, Bajaj HS, Leiter LA, Hansen M V, Troelsen LN, Ladelund S, Heller S, Pieber TR. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. *Diabetologia*. 2020; 63(4):698-710.
28. Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, Damgaard LH, Buse JB, NN9068-3697 (DUAL-1) trial investigators. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomized, 26-weeks, treat-to-target trial In insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(11):885-93.
29. Philis-Tsimikas A, Billings LK, Busch R, Morales Portillo C, Sahay R, Halladin N, Eggert S, Begtrup K, Harris S. Superior efficacy of insulin degludec/liraglutide versus glargine U100 as add-on to sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor therapy: a randomized clinical trial in people with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metabol*. 2019; 21:1399-1408.

30. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes. Obes Metab.* 2012; 14(9):780-788.
31. Heise T, Stender-Petersen K, Hövelmann U, Jacobsen JB, Nosek L, Zijlstra E, Haahr H. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Faster-Acting Insulin Aspart versus Insulin Aspart Across a Clinically Relevant Dose Range in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet.* 2017; 56(6):649-660.
32. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller SR, Mathieu C, Philis-Tsimikas A, Rose L, Woo VC, Østerskov AB, Graungaard T, Bergenstal RM. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1). *Diabetes Care* 2017; 40(7):943-950.
33. Bowering K, Case C, Harvey J, Reeves M, Sampson M, Strzinek R, Bretler DM, Bang RB, Bode BW. Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial. *Diabetes Care.* 2017; 40(7):951-957.
34. Tamborlane W V, Pfeiffer KM, Brod M, Nikolajsen A, Sandberg A, Peters AL, Van Name M. Understanding bolus insulin dose timing: the characteristics and experiences of people with diabetes who take bolus insulin. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33(4):639-645.
35. Riddle MC, Bolli GB, Home PD, Bergenstal RM, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, Wardecki M, Vinet L, Jeandidier N, Yki-Järvinen H. Efficacy and Safety of Flexible Versus Fixed Dosing Intervals of Insulin Glargine 300 U/mL in People with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2016; 18(4):252-257.
36. Willis WD, Diago-Cabezudo JI, Madec-Hily A, Aslam A. Medical resource use, disturbance of daily life and burden of hypoglycemia in insulin-treated patients with diabetes: results from a European online survey. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2013; 13(1):123-130.
37. Ji L, Zhang P, Zhu D, Li X, Ji J, Lu J, Guo X, Jia W, Weng J, Wu Y, Yang W, Zou D, Zhou Z, Pan C, Gao Y, Garg SK. Observational Registry of Basal Insulin Treatment (ORBIT) in patients with type 2 diabetes uncontrolled with oral antihyperglycaemic drugs: Real-life use of basal insulin in China. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(6):822-830.
38. Elliott L, Fidler C, Ditchfield A, Stissing T. Hypoglycemia Event Rates: A Comparison Between Real-World Data and Randomized Controlled Trial Populations in Insulin-Treated Diabetes. *Diabetes Ther.* 2016; 7(1):45-60.
39. Lammert M, Hammer M, Frier BM. Management of severe hypoglycaemia: cultural similarities, differences and resource consumption in three European countries. *J Med Econ.* 2009; 12(4):269-280.
40. Fadini GP, Disoteco O, Candido R, Di Bartolo P, Laviola L, Consoli A. Delphi-Based Consensus on Treatment Intensification in Type 2 Diabetes Subjects Failing Basal Insulin Supported Oral Treatment: Focus on Basal Insulin + GLP-1 Receptor Agonist Combination Therapies. *Diabetes Ther.* 2021; 12(3):781-800.
41. Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F. GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019; 35(1). doi:10.1002/DMRR.3082.
42. Gough SCL, Bode BW, Woo VC, Rodbard HW, Linjawi S, Zacho M, Reiter PD, Buse JB. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17(10):965-973.
43. Price H, Blüher M, Prager R, Phan TM, Thorsted BL, Schultes B. Use and effectiveness of a fixed-ratio combination of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in a real-world population with type 2 diabetes: Results from a European, multicentre, retrospective chart review study. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(4):954-962.
44. Gough SCL, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, Damgaard LH, Buse JB. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *lancet. Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(11):885-893.
45. Harris SB, Kocsis G, Prager R, Ridge T, Chandarana K, Halladin N, Jabbour S. Safety and efficacy of IDegLira titrated once weekly versus twice weekly in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs: DUAL VI randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(6):858-865.
46. Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, Grøn R, Halladin N, Jodar E. Efficacy and

- Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018; 41(5):1009-1016.
47. Melzer-Cohen C, Chodick G, Naftelberg S, Shehadeh N, Karasik A. Metabolic Control and Adherence to Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Using IDegLira in a Real-World Setting. *Diabetes Ther*. 2020; 11(1):185-196.
 48. Fadini GP, Buzzetti R, Fittipaldi MR, D'Incau F, Da Porto A, Girelli A, Simoni L, Lastoria G, Consoli A, Iazzetta N, Di Giovanni G, Carbonara O, Aragiusto C, Carleo D, Da Rosa N, Martedì E, Landolfi L, Marracino M, Tortora A, De Morelli G, Casarsa V, Maddaloni E, Siena A, Pitocco D, Tartaglione L, Rizzi A, Leonetti F, Fasolo M, Morsello G, Bulzomì R, Ruga G, Bianconi A, Torre E, Rebora A, Cecoli F, Monti E, Bonfadini S, Dotti S, Madaschi S, Trevisan R, Albizzi M, Bellante R, Corsi A, Scaranna C, De Cata P, Liboà F, Ghilotti S, Tortato E, Lanari L, Turchi F, Gabellieri E, Lamacchia O, Colucci C, Mileti G, Coluzzi S, Carrieri F, Rossetti P, Anzaldi M, Di Benedetto A, Ruggeri D, Scatena A, Ranchelli A, Ragusa I, Gregori G, Crisci I, Mori M, Baccetti F, Anichini R, Salutini E, Vinci C, Colletti I, Zanon MS, Altomari A, Bonora BM. IDegLira for the Real-World Treatment of Type 2 Diabetes in Italy: Protocol and Interim Results from the REX Observational Study. *Diabetes Ther*. 2022; 13(8):1483-1497.
 49. Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Bruhn D, Best JH. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13(2):144-149.
 50. Rosenstock J, Del Prato S. Basal weekly insulins: the way of the future! *Metabolism*. 2022; 126. doi:10.1016/J.METABOL.2021.154924.
 51. Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, Hansen BF, Hubálek F, Kjeldsen T, Kristensen NR, Lützen A, Lyby K, Madsen P, Pedersen TÅ, Ribøl-Madsen R, Stidsen CE, Haahr H. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ open diabetes Res care*. 2021; 9(1). doi:10.1136/BMJDR-2021-002301.
 52. Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A, Silver R, Begtrup K, Hansen M V, Jia T, Goldenberg R. Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. *N Engl J Med*. 2020; 383(22):2107-2116.
 53. Lingvay I, Buse JB, Franek E, Hansen M V, Koefoed MM, Mathieu C, Pettus J, Stachlewska K, Rosenstock J. A Randomized, Open-Label Comparison of Once-Weekly Insulin Icodec Titration Strategies Versus Once-Daily Insulin Glargine U100. *Diabetes Care*. 2021; 44(7):1595-1603.
 54. Bajaj HS, Bergenstal RM, Christoffersen A, Davies MJ, Gowda A, Isendahl J, Lingvay I, Senior PA, Silver RJ, Trevisan R, Rosenstock J. Switching to Once-Weekly Insulin Icodec Versus Once-Daily Insulin Glargine U100 in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Daily Basal Insulin: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2021; 44(7):1586-1594.

Evoluzione tecnologica della terapia insulinica: la connettività delle penne

Technological evolution of insulin therapy: insulin pens' connectivity

Alessio Mazzieri^{1*}, Silvia Peralice^{2*}, Daria Albini³, Chiara Bima⁴, Cinzia Colucci⁵,
Filippo Egalini⁴, Elisa Lazzaroni^{6,7}, Elisabetta Rinaldi⁸

¹Medicina e Chirurgia Traslazionale, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia; ²Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma; ³S.S. Diabete Mellito e Malattie del Metabolismo, Azienda Sanitaria Friuli Occidentale Spilimbergo; ⁴Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino; ⁵UOC Endocrinologia Universitaria, Policlinico Riuniti, Foggia; ⁶Endocrinologia, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano; ⁷Centro per il Diabete di tipo 1, Centro di Ricerca Clinica Pediatrica Romeo ed Enrica Invernizzi, DIBIC, Università degli Studi di Milano; ⁸Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Università degli Studi di Verona

*First author equal contribution

Coordinatore del gruppo: Ernesto Maddaloni²

ABSTRACT

Smart pens and smart caps have the potential to solve problems such as poor insulin adherence, incorrect insulin initiation and titration.

These devices record timing of insulin doses, track insulin-on-board and suggest dosing, facilitating patient's empowerment. By a wireless communication with a mobile app and a continuous glucose monitoring, produces reports for health care professionals.

Smart pens and smart caps offer a potential for better adherence and quality of care. Nonetheless, more studies are needed to demonstrate their long-term clinical benefits and cost-effectiveness.

KEYWORDS

Smart insulin pen, smart caps, diabetes management, insulin adherence.

EPIDEMIOLOGIA

La diffusione del diabete nel mondo è un problema in costante crescita. Nel 2019 circa 463 milioni di soggetti tra i 20 e i 79 anni erano affetti da diabete, e questo numero è destinato a crescere a 700 milioni nel 2045 (1). L'International Diabetes Federation (IDF) ha stimato che attualmente 537 milioni di soggetti vivono con diabete mellito (3). Il 96.5% delle persone con diabete sono affet-

ti da diabete di tipo 2, e di questi circa il 10% necessita di trattamento insulinico (2). Attualmente circa 150-200 milioni di soggetti con diabete sono trattati con insulina nel mondo (4) e ci si aspetta che la necessità di terapia insulinica cresca più del 20% tra il 2018 e il 2030 (2). Tra i soggetti che fanno uso di insulina, il 60% utilizza penne insuliniche (5-6), che quindi costituiscono la modalità di somministrazione dell'insulina più diffusa.

In Italia i casi noti di diabete erano circa 1,5 milioni nel 1985 (7) e si avvicinano ora ai 4 milioni (8), risultando quindi più che raddoppiati in 30 anni. L'incidenza è di un caso ogni 16 residenti. Oltre ai casi noti, si stima che siano 1 milione gli italiani con malattia misconosciuta. In totale, quindi, circa 5 milioni di persone in Italia ha il diabete, pari ad 1 caso ogni 12 residenti. Si stima che tale numero è destinato a crescere a 7 milioni fra 15-20 anni. I dati epidemiologici italiani suggeriscono circa 250.000 nuove diagnosi di diabete tipo 2 e circa 25.000 nuove diagnosi di diabete tipo 1 ogni anno (9). Secondo i dati dell'Osservatorio ARNO, il 63% dei pazienti con diabete mellito viene trattato con farmaci ipoglicemizzanti, il 6.5% con ipoglicemizzanti+insulina, l'11% con insulina. Quest'ultima forma di terapia è praticata da oltre il 75% dei casi di diabete con età inferiore a 19 anni (10).

CENNI STORICI

La storia della terapia insulinica è contraddistinta da continui avanzamenti tecnologici rivolti a rendere tale trattamento sempre più maneggevole e sicuro. L'insulina, inizialmente prodotta dal 1922 mediante la tecnica di estrazione e purificazione, iniziò ad essere realizzata tramite la tecnologia del DNA ricombinante dal 1979. Questo ha permesso la commercializzazione, a partire degli anni 1990-2000, degli analoghi insulinici a lunga e rapida durata d'azione e successivamente, dal 2015, degli analoghi "ultra-lenti" e "ultra-rapidi". Essi sono caratterizzati da una modifica delle proprietà farmacocinetiche della molecola, in modo da renderla più idonea a mimare il fisiologico profilo di secrezione insulinica endogena.

Accanto a tale evoluzione tecnologica è fondamentale sottolineare anche la progressiva innovazione dei device per la somministrazione dell'insulina e della tecnologia applicata. Per diverse decenni la terapia insulinica è stata praticata solamente tramite fiale e siringhe, con numerose criticità sia per il disagio psicologico legato all'utilizzo di tale dispositivo, sia per le difficoltà nel somministrare con accuratezza la dose corretta. La successiva introduzione delle penne da insulina rappresentò una rivoluzione nel trattamento del diabete mellito, comportando significativi vantaggi in termini di facilità di utilizzo, accuratezza, nonché soddisfazione del paziente, con conseguente miglioramento della *compliance* terapeutica e della qualità di vita (11-12). La prima penna da insulina riutilizzabile venne introdotta da Novo Nordisk nel 1985 e fu chiamata *NovoPen* (13). Tale device era in grado di combinare il contenitore da insulina e la siringa in un unico dispositivo riutilizzabile che utilizza cartucce di insulina. La prima penna da insulina pre-riempita, *NovoLet*, fu invece immessa in commercio a partire dal 1989. Successivamente furono realizzate nuove generazioni di penne da insulina, con sempre maggiori potenzialità. Novo Nordisk sviluppò, rispettivamente nel 1992 e nel 1999, *NovoPen 3*, la prima penna insulinica con proprietà di *reset* della dose e *NovoPen 3 Demi*, caratterizzata dalla possibilità di incremento di dose di 0,5 UI (14). I dati di letteratura documentano che la terapia insulinica mediante penne comporta, a confronto con i regimi terapeutici che implicano l'utilizzo di siringhe, benefici in termini di efficacia del mantenimento

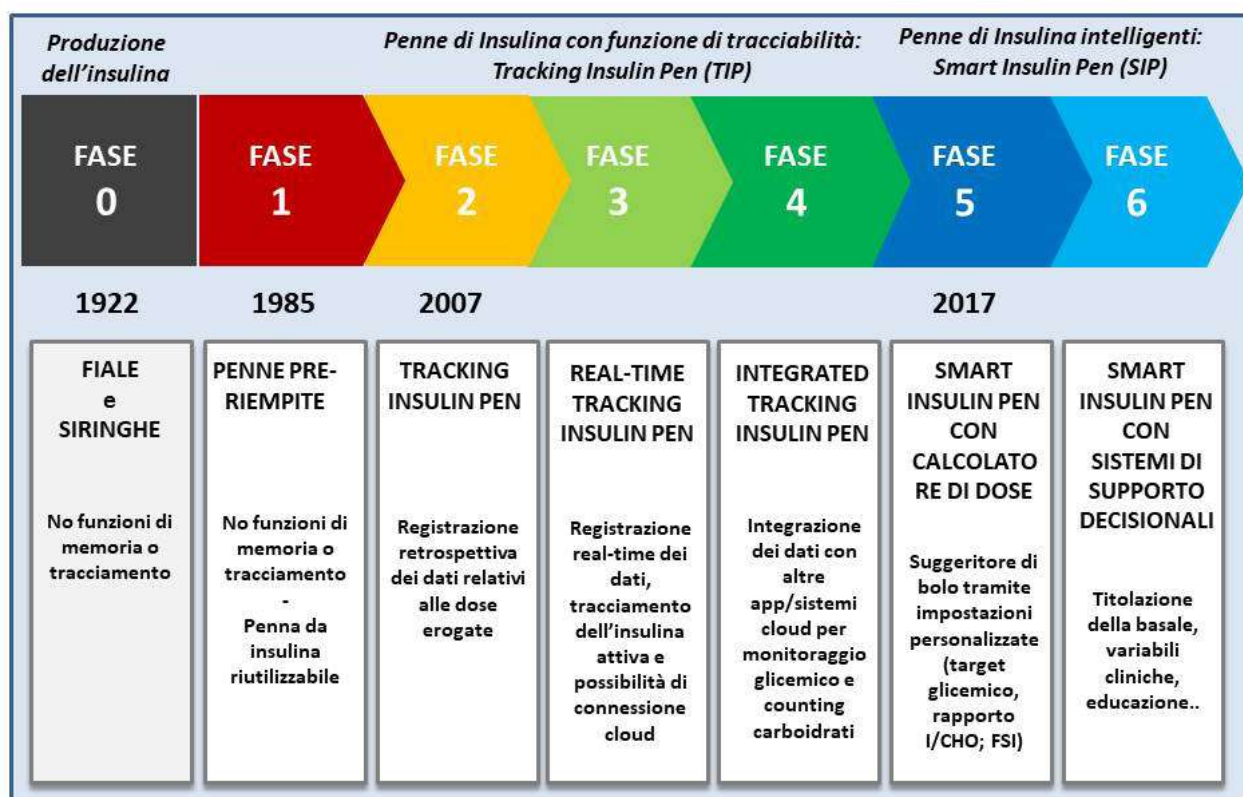
del controllo glicometabolico e di sicurezza con riduzione del rischio di ipoglicemia (15). Il successivo avanzamento tecnologico ha portato, partendo dalle siringhe/penne da insulina tradizionali, allo sviluppo di device sempre più sofisticati. Il primo step è rappresentato dalle *tracking insulin pen* ossia penne da insulina dotate di una funzione di tracciabilità (16). La penna *HumaPen Memoir*, commercializzata da Eli Lilly nel 2007, è la prima penna insulinica riutilizzabile elettronica con una funzione di memoria per dosi singole. Nel 2010 fu invece introdotta *CensuPen*, caratterizzata da un meccanismo automatico di grilletto laterale e di segnale luminoso indicante che l'erogazione della dose è andata a buon fine. L'ulteriore progresso tecnologico ha condotto all'elaborazione delle *smart insulin pen*, penne da insulina digitali dotate di memoria, che consentono, attraverso una connettività *real time* tramite sistema wireless un'acquisizione digitale della dose somministrata, fornendo pertanto un supporto terapeutico personalizzato (16). L'avanzamento tecnologico nell'ambito delle penne insuliniche ha consentito pertanto innumerevoli progressi, passando dal semplice dispositivo elaborato nel 1985 fino alle nuovissime smartpen digitali (11, 16) (Fig. 1).

COSA SONO LE SMARTPEN/SMARTCAPS

Le nuove smartpen possono essere considerate "penne intelligenti" in grado sia di migliorare il processo decisionale del paziente, sia supportare il medico nel processo di cura e rivalutazione terapeutica, grazie a una raccolta dati accurata e integrata.

La prima smartpen approvata da FDA fu lanciata dalla Companion Medical nel 2017 con il nome di *InPen*. La versione aggiornata fu poi promossa da Medtronic nel 2020, compatibile con insulina ultrarapida (dose massima erogabile 30 unità - dose minima erogabile 0.5 unità) - e con durata della batteria di 1 anno. *InPen* ha rappresentato il primo importante passo verso la digitalizzazione del paziente in terapia insulinica multi-iniettiva. Si tratta, infatti, di una penna dotata di memoria, in grado di registrare i dati relativi alla storia e alla tempistica delle dosi erogate. Caratteristiche fondamentali di *InPen* sono: connessione ad *app* personali tramite tecnologia bluetooth; visualizzazione dell'ultima dose erogata e quantità di insulina attiva, con avviso al paziente in caso di mancata somministrazione; monitoraggio della tempe-

Figura 1 ♦ La storia della penna da insulina. Mod. da (16)



ratura dell'insulina e avviso in caso di temperature inadeguate; creazione di report per i sanitari; condivisione dei dati in tempo reale con i *care-giver*. Tale *device* è inoltre in grado di connettersi a sistemi per il monitoraggio glicemico, con possibilità di impostare rapporto insulina/carboidrati, sensibilità insulinica, target glicemico e durata d'azione dell'insulina, supportando il paziente nel calcolo del bolo (17).

Dopo il lancio di *Inpen*, altre penne sono state sviluppate da Novo Nordisk, compatibili sia con insulina ultrarapida che ultralenta. Parliamo di *Novopen® 6* (dose massima erogabile di 60 unità con passaggi di singole unità) e *Novopen Echo Plus®* (dose massima erogabile 30 unità - dose minima erogabile 0,5 unità); anche queste smartpen sono in grado di registrare automaticamente i dati, trasferirli e integrarli con app specifiche per il monitoraggio glicemico, tramite tecnologia Near Field Communication (NFC). Offrono inoltre il vantaggio di visualizzare direttamente sul proprio display il tempo trascorso dall'ultimo bolo erogato e avere una batteria di durata maggiore (5 anni) (18-19).

Se le smartpen appaiono più adatte a un soggetto giovane e digitalmente attivo, altri sistemi innovativi e *user-friendly* sono stati ideati per un altro tipo di utente.

Esiste infatti un'altra tecnologia con intenti affini, tuttora in evoluzione: quella delle smartcaps (20), ovvero cappucci o altri dispositivi che possono essere fissati sulla penna d'insulina. Anche le smartcaps sono in grado di inviare informazioni sulle dosi di insulina a un app mobile o a un display interattivo sul device stesso, e sono in grado, inoltre, di consigliare dosi grazie a un'integrazione con CGM. Nella seguente sezione analizzeremo alcuni tra i modelli esistenti di smartcap.

Il device *GoCap* lanciato dalla Common Sensing è compatibile con i principali modelli di penna da insulina oggi disponibili sul mercato. Quando applicato ad una penna, *GoCap* utilizza un metodo di rilevamento ottico per misurare il volume di insulina contenuto in essa, oltre che la temperatura dell'insulina. Possiede uno schermo digitale sul quale mostra la quantità di insulina residua dopo una somministrazione e il tempo d'azione della dose. Può, inoltre, confermare la corretta somministra-

zione della stessa e attivare degli allarmi che informano l'utente su quando è prevista la prossima iniezione. Il device è collegato tramite bluetooth con un app disponibile sia per iPhone che Android. L'app conserva la memoria del tipo di insulina e del tempo trascorso dall'ultima somministrazione e permette all'utente di inserire dati e informazioni circa il livello di glicemia rilevato dal glucometro e i pasti consumati. Tutte queste informazioni possono essere condivise tramite cloud con familiari e operatori sanitari.

Il device *Timesuline* è una nuova smartcap progettata dalla Bigfoot Biomedical nel 2010 e approvato dal FDA nel 202, in grado di indicare quanto tempo è trascorso dall'ultima iniezione d'insulina, con l'obiettivo di evitare di dimenticarsi dell'iniezione o effettuare per errore una doppia somministrazione.

Dukada trio è una smartcap dotata di un'impugnatura flessibile per una migliore presa della penna, di un timer che si attiva dall'ultima iniezione somministrata e di una luce per migliorare la visibilità (21).

Un altro esempio più recente di smartcap è *Dialog*, sviluppato da Novo Nordisk, compatibile con il device *FlexTouch*. Una volta fissato alla penna, *Dialog* è in grado di registrare informazioni riguardanti ogni iniezione: il tipo di farmaco, la dose somministrata (numero di unità), l'orario e la data della somministrazione, memorizzando dati fino a 3 mesi per un massimo di 1200 iniezioni. Dura circa due anni. Tramite bluetooth trasferisce tali informazioni a una app creando un report integrato con i dati sull'andamento delle glicemie che può essere condiviso anche con l'operatore sanitario fornendo una vista dettagliata delle abitudini del paziente circa dosaggio e somministrazione d'insulina e come questi vadano a influenzare i livelli di glucosio nel sangue, per una cura più mirata e personalizzata (22).

VANTAGGI DELLE SMARTPEN

Le smartpen rientrano a pieno diritto nell'ambito della *Digital Health*. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce questo termine come l'uso di tecnologie informatiche e di telecomunicazione a vantaggio della salute umana (23). La salute digitale applicata in senso stretto al campo diabetologico comprende oltre alle smartpen tutti gli avanzamenti tecnologici (CGM, FGM, microinfusori, web app per la dieta e l'attività fisica) in

grado di migliorare le possibilità terapeutiche e la qualità di vita dei pazienti diabetici (24). Nello specifico, i principali vantaggi delle smartpen si esplicano in una migliore continuità di cura e nello stesso tempo in una riduzione dei rischi relati alla terapia insulinica. La connettività delle penne e la interoperabilità delle stesse con sistemi CGM o FGM permette infatti di instaurare nel paziente un processo di auto-apprendimento e al contempo di generare report utili per i sanitari, in modo da combattere l'inerzia terapeutica da entrambi i lati. Le capacità intrinseche delle smartpen garantiscono inoltre una maggiore sicurezza grazie alla riduzione della possibilità di *overlap* di boli insulinici nei tentativi di correzione, tramite la segnalazione del timing di somministrazione, alla minore probabilità di eseguire dosi eccessive grazie al calcolatore di bolo ed al lettore dell'insulina *on board*, e riduzione dell'incidenza di dosi mancate grazie ai *reminders* sulle app collegate (25-26).

Le evidenze in letteratura sulle capacità delle smartpen sono ancora limitate, se pur promettenti in considerazione degli esiti raggiunti. Uno studio di socioeconomia è stato condotto da J. Jendle et al. con l'affascinante intenzione di dimostrare, tramite un'analisi probabilistica, i possibili impatti futuri di una maggiore diffusione delle smartpen. Questo studio parte da dati reali circa variazioni in termini di aspettativa e qualità di vita, costi diretti e indiretti rispetto alla terapia insulinica *standard of care*, ottenuti su 94 pazienti con diabete di tipo 1, in terapia insulinica impostata con *Novopen 6* e con monitoraggio glicemico domiciliare tramite CGM, seguiti nel follow-up per un totale di 5 visite (mediana di circa 7 mesi). Da questi dati il gruppo di ricercatori ha sviluppato una coorte simulata di 1000 pazienti seguiti per un arco temporale di oltre 60 anni (fino a fine vita). Le diversità rilevate nel piccolo studio reale risultavano a favore dell'utilizzo delle smartpen anche nella simulazione di maggiore durata temporale. Nello specifico si riscontrava: aspettativa di vita superiore di ≈ 1 anno (per la minore incidenza di complicanze a lungo termine); qualità della vita migliore (un punteggio superiore di 1,15 punti); riduzione dei costi diretti (spese di produzione, ecc.) e indiretti (ricoveri ospedalieri, ecc.) di circa 45.000 euro a paziente (27).

Oltre ai dati esposti finora, in letteratura sono rintracciabili altri studi che suggeriscono dei benefici derivanti dalla digitalizzazione della terapia insulinica.

Uno studio eseguito sempre con *Novopen 6* è stato condotto da Adolfson et al. in una popolazione pediatrica con diabete mellito di tipo 1 e CGM. I 39 pazienti arruolati hanno mostrato, a un anno dal termine del follow-up, una riduzione rispetto al basale degli eventi ipoglicemici giornalieri (-31,4%) e notturni (-24,4%) (28).

Oltre agli studi relativi alle smartpen, degni di interesse sono quelli riguardanti l'uso delle smartcap. A questo proposito vanno citati due studi che hanno valutato l'impatto clinico di Insulclock sul controllo glicometabolico, la variabilità glicemica e l'aderenza al trattamento. In entrambi i progetti, i pazienti sono stati suddivisi in un braccio attivo e in un braccio di controllo, a seconda della possibilità di sfruttare o meno completamente le capacità di questo device (promemoria e allarmi). Lo studio condotto da F. Gomez-Peralta et al ha arruolato 16 pazienti (10 nel gruppo attivo e 6 in quello di controllo) che hanno dimostrato complessivamente dopo 4 settimane: un aumento di +7% del TIR (Time in range, proporzione di tempo con glicemia interstiziale compresa fra 70-180 mg/dl) una riduzione di 3,9 dosi perse/mese, un aumentato punteggio al questionario sulla soddisfazione al trattamento (29).

D'altro canto, lo studio di R. Galindo et al ha valutato 80 pazienti con diabete di tipo 2 in terapia *basal-oral* (randomizzati in modalità cross-over in fase attiva e fase di controllo), dimostrando come l'uso completo del device comportava un impatto sulla glicemia giornaliera media, sulla soddisfazione al trattamento e sulla emoglobina glicata rispetto al basale (-0,98%) (30).

Riassumendo, le smartpen riflettono gli stessi benefici della salute digitale. Come si evince da diverse revisioni sistematiche rivolte alle migliori tecnologiche avvenute in campo sanitario, queste solitamente si accomunano per efficacia d'azione, soddisfazione nell'utilizzo, espansione e semplificazione dei processi di cura (31-32).

SVANTAGGI DELLE SMARTPEN

L'utilizzo di questa nuova tecnologia è al momento limitato dal numero esiguo di studi finora pubblicati in letteratura e dalla loro qualità dal punto di vista metodologico.

La maggior parte dei lavori sull'argomento sono infatti di tipo osservazionale e coinvolgono un ridotto numero di partecipanti, un periodo di follow-up limitato e non sempre è presente un gruppo di controllo.

Gli studi finora condotti si sono concentrati principalmente sull'impatto di questa nuova tecnologia sulle preferenze e sull'aderenza del paziente alla terapia, ma ad oggi mancano dati solidi sull'impatto clinico, aspetto che è ovviamente imprescindibile quando si tratta di introdurre un nuovo regime terapeutico.

Infatti, gli unici due studi comparativi presenti in letteratura che hanno confrontato le smartpen con la terapia insulinica multiniettiva convenzionale non hanno dimostrato un vantaggio né in termini di compenso glicometabolico (valutato tramite l'emoglobina glicata), né in termini di riduzione della frequenza delle ipoglicemie (33-34).

Alla carenza di dati solidi sugli outcomes clinici si aggiungono, tra gli svantaggi, la possibile difficoltà nell'utilizzo del device.

Risulta fondamentale, per sfruttare appieno le potenzialità dello strumento, che il paziente sia motivato e che venga istruito al corretto utilizzo della smartpen, al periodico scarico dei dati relativi al suo utilizzo e alla successiva condivisione degli stessi con il team diabetologico di riferimento. In alcune categorie di pazienti meno confidenti con la tecnologia, questo potrebbe rappresentare una barriera all'utilizzo di questi nuovi strumenti e quindi costituire un importante limite alla sua prescrizione.

D'altro canto, anche il medico dovrebbe essere a sua volta motivato ed istruito all'interpretazione dei dati e, soprattutto, dovrebbero essere forniti software ospedalieri adeguati alla loro lettura.

Esistono poi smartpen non integrabili con sistema CGM quali *ESYSTA BT Pen* e *Pendiq 2.0* rendendo complicata e meno pratica l'interpretazione e l'integrazione dell'enorme mole di dati che si possono ottenere con questi sistemi (35).

L'utilizzo delle smartpen non elimina la necessità di prescrizione di aghi per insulina ed inoltre non tutti i tipi di insulina sono compatibili. Ad esempio, *InPen*, la smartpen rilasciata sul mercato dall'azienda Medtronic, è compatibile solo con alcune insuline ultrarapide e questo ne esclude quindi l'utilizzo con le insuline basali (36). Per quanto riguarda *Novopen Echo 6*, prodotta e lanciata da Novo Nordisk, essa è compatibile solo con le cartucce dello stesso marchio (37). Queste incompatibilità comportano la necessità di una eventuale sostituzione terapeutica e di una nuova prescrizione.

Per quanto concerne la farmaco-economia, al momento la spesa sanitaria per un regime terapeutico con insuli-

Tabella 1 ◆ **Confronto fra stiloiniettore classico e Smart Pen**

	STILOINIETTORE CLASSICO	SMART PEN
Precisione nella erogazione	Sì, (possibilità di mezze unità)	Sì, (possibilità di mezze unità)
Memoria nella quantità erogata	No	Sì
Memoria nella tempistica di somministrazione	No	Sì
Calcolatore di bolo	No	Sì
Tracciamento dell'insulina <i>on board</i>	No	Sì
Connessione con altri dispositivi	No	Comunicazione <i>wireless</i>
Creazione di report e statistiche	No	Tramite <i>software</i> dedicati
Possibilità di impostare allarmi	No	Tramite <i>App per smartphone</i>
Batterie	Assenti	Presenti (durata da 1 a 5 anni)
Impatto ambientale	Modalità usa e getta	Cartucce riutilizzabili
Costi	Contenuti	Sostenuti
Diffusione e disponibilità	Illimitata	Limitata

na tramite smartpen è sensibilmente più elevato rispetto alla terapia multiniettiva con le penne insuliniche tradizionali, ma risulta inferiore rispetto alla terapia insulinica tramite microinfusore (38).

Infine, un ulteriore limite all'utilizzo di questa promettente tecnologia è la sua limitata diffusione e disponibilità, che in parte è giustificata dalla sopracitata carenza di dati di outcomes clinici provenienti da studi di qualità adeguata (Tab. 1).

Le smartpen risentono pertanto delle stesse problematiche della salute digitale come la limitazione delle risorse finanziarie, i tempi di produzione e del mercato, il rischio di una iniqua distribuzione per motivi sociali, culturali ed economici (31-32).

CONCLUSIONI

Quando si parla di tecnologia applicata al diabete il primo pensiero va spesso ai nuovi sistemi integrati e ibridi di erogazione di insulina tramite microinfusore. Tuttavia anche nella cura del diabete insulino-trattato vige la regola non scritta del "one size doesn't fit all". Per fortuna, la ricerca biotecnologica nel diabete ha posto attenzione anche al paziente in terapia multi-iniettiva, offrendo nel tempo opzioni terapeutiche sempre più vantaggiose. Ne è un esempio paradigmatico il passag-

gio dall'utilizzo di fiale e siringhe alle penne pre-riem-pite, ben più maneggevoli, in grado di ridurre gli errori nella somministrazione della dose di insulina e di favorire la *compliance* del paziente. È interessante sottolineare, ad ogni modo, che tale avanzamento tecnologico ha riguardato non solo la "meccanica" della somministrazione dell'insulina, ma anche la digitalizzazione dei dispositivi.

La digitalizzazione delle penne da insulina dimostra di garantirci un modello di cura più continuo e sicuro grazie alla possibilità di sfruttare sempre più dati in tempo reale e grazie alla riduzione dei rischi legati alla somministrazione insulinica, sebbene la letteratura pubblicata sulle smartpen per insulina sia limitata e risultino necessari studi di larga scala.

Questi dispositivi permettono di migliorare la soddisfazione del paziente, l'aderenza terapeutica e la sicurezza nella somministrazione della terapia insulinica, e quindi la qualità dell'assistenza. Inoltre le nuove penne intelligenti per insulina consentono di adottare un approccio terapeutico personalizzato e adattato alle singole esigenze della persona con diabete.

La salute digitale sta assumendo pertanto un ruolo sempre più crescente nella cura delle persone con diabete con il potenziale di semplificare il complesso processo di autogestione del diabete, anche tra bambini e adolescenti.

Tuttavia sono necessarie ulteriori ricerche per dimostrare il beneficio clinico a lungo termine e i costi legati all'uso della tecnologia nella gestione non solo del diabete di tipo 1 ma anche del diabete di tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

- Saeedi et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th Edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019.
- Basu et al, Estimation of global insulin use for type 2 diabetes, 2018-30: a microsimulation analysis, *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018.
- Diabetes Atlas. Brussels, Belgium. 2021. <https://www.diabetesatlas.org> (Accessed January 30, 2022).
- Masierak et al. The Review of Insulin Pens—Past, Present, and Look to the Future, *Frontiers* 2022.
- Insulin delivery devices market analysis by product (insulin syringes, insulin pens, insulin pumps, insulin injectors), by end use (hospitals, homecare, assisted living centers, & nursing homes), and segment forecasts, 2014-2025; November 2016.
- Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, Krishnan G. Evolution of Insulin Delivery Devices: From Syringes, Pens, and Pumps to DIY Artificial Pancreas. *Diabetes Ther.* 2020; 11:1251-69. doi: 10.1007/s13300-020-00831-z.
- Vaccaro O, Bonora E, Bruno G, Garancini MP, Muntoni S (a cura di). *Il diabete in Italia*, Società Italiana di Diabetologia. Kurtis Editrice, Milano, 1996.
- CINECA e Società Italiana di Diabetologia - Osservatorio ARNO Diabete - Il profilo assistenziale della popolazione con diabete - Report 2015 - Collana Rapporti ARNO - vol. XXIII, CINECA, Bologna, 2015.
- ISTAT. *Annuario statistico italiano 2015*. <http://www.istat.it/it/archivio/171864>.
- Osservatorio ARNO diabete. *Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2015. Vol XXIII.*
- Masierak M, Nabrdalik K, Janota O, Kwiendacz H, Macherski M, Gumprecht J. The Review of Insulin Pens—Past, Present, and Look to the Future. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Mar 8; 13:827484.
- Selam JL. Evolution of Diabetes Insulin Delivery Devices. *J Diabetes Sci Technol.* 2010; 4(3):505-513.
- Berger AS, Saurbrey N, Kuhl C, Villumsen J. Clinical Experience With a New Device That Will Simplify Insulin Injection. *Diabetes Care.* 1985; 8:73-76.
- Hyllested-Winge J, Jensen KH, Rex J. A Review of 25 Years' Experience with the NovoPen Family of Insulin Pens in the Management of Diabetes Mellitus. *Clin Drug Investig.* 2010; 30(10):643-674.
- Lasalvia P, Barahona-Correa JE, Romero-Alvernia DM, Gil-Tamayo S, Castañeda-Cardona C, Bayona JG, et al. Pen Devices for Insulin Self-Administration Compared with Needle and Vial: Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. 2016 Jun 28; 10(4):959-966.
- Kompala T, Neinstein AB. Smart Insulin Pens: Advancing Digital Transformation and a Connected Diabetes Care Ecosystem. *J Diabetes Sci Technol.* 2022 May 1; 16(3):596-604.
- Kompala T, Neinstein AB. Smart Insulin Pens: Advancing Digital Transformation and a Connected Diabetes Care Ecosystem. *J Diabetes Sci Technol.* 2022 May; 16(3):596-604.
- Hyllested-Winge J, et al. NovoPen Echo® insulin delivery device. *Med Devices (Auckl).* 2016.
- Novo Nordisk. Smart pens. Smarter care. <https://www.novonordisk.com/our-products/smart-pens/novopen-6.html>. Published 2021.
- Valenzano M. Insulina: 100 anni e non sentirla! Una terapia capace di rinnovarsi. *JAMD.* 2022; 25:97-104.
- Nikhil A, Sangave TD. Smart Connected Insulin Pens, Caps, and Attachments: A Review of the Future of Diabetes Technology. *Diabetes Spectr.* 2019.
- Instructions for use Dialoq. (s.d.). <https://www.novonordisk.com/content/dam/nncorp/global/en/our-products/pdf/instructions-for-use/dialoq/Dialoq-IT.pdf>.
- Fatehi F, Samadbeik M, Kazemi A. What is Digital Health? Review of Definitions. *Stud Health Technol Inform.* 2020 Nov 23; 275:67-71. doi: 10.3233/SHTI200696. PMID: 33227742.
- Cahn A, Akirov A, Raz I. Digital health technology and diabetes management. *J Diabetes.* 2018 Jan; 10(1):10-17. doi: 10.1111/1753-0407.12606. Epub 2017 Nov 6. PMID: 28872765.
- Klonoff DC, Kerr D. Smart Pens Will Improve Insulin Therapy *J Diabetes Sci Technol.* 2018 May; 12(3):551-553. doi: 10.1177/1932296818759845. Epub 2018 Feb 7.
- Kompala T, Neinstein AB. Smart Insulin Pens: Advancing Digital Transformation and a Connected Diabetes Care Ecosystem *J Diabetes Sci Technol.* 2022 May; 16(3):596-604. doi: 10.1177/1932296820984490. Epub 2021 Jan 12.

27. Jendle J, Ericsson Å, Gundgaard J, Møller JB, Valentine WJ, Hunt B. Smart Insulin Pens are Associated with Improved Clinical Outcomes at Lower Cost Versus Standard-of-Care Treatment of Type 1 Diabetes in Sweden: A Cost-Effectiveness Analysis *Diabetes Ther.* 2021 Jan; 12(1):373-388. doi: 10.1007/s13300-020-00980-1. Epub 2020 Dec 11.
28. Adolfsson P, Björnsson V, Væver Hartvig N, Kaas A, Møller JB, Ogionwo Lange E. Improved Glycemic Control Observed in Children with Type 1 Diabetes Following the Introduction of Smart Insulin Pens: A Real-World Study *Diabetes Ther.* 2022 Jan; 13(1):43-56. doi: 10.1007/s13300-021-01177-w. Epub 2021 Nov 8.
29. Gomez-Peralta F, Abreu C, Gomez-Rodriguez S, Cruz-Bravo M, María-Sánchez C, Poza G, Ruiz-Valdepeñas L. Efficacy of Insulclock in Patients with Poorly Controlled Type 1 Diabetes Mellitus: A Pilot, Randomized Clinical Trial *Diabetes Technol Ther.* 2020 Sep; 22(9):686-690. doi: 10.1089/dia.2019.0427. Epub 2020 Mar 5.
30. Galindo RJ, Ramos C, Cardona S, Vellanki P, Davis GM, Oladejo O, Albury B, Dhruv N, Peng L, Umpierrez GE. Efficacy of a Smart Insulin Pen Cap for the Management of Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes: A Randomized Cross-Over Trial *Journal of Diabetes Science and Technology.* 2021; 17(1):201-207. doi: 10.1177/19322968211033837.
31. Baines R, Bradwell H, Edwards K, Stevens S, Prime S, Tredinnick-Rowe J, Sibley M, Chatterjee A. Meaningful patient and public involvement in digital health innovation, implementation and evaluation: A systematic review. *Health Expect.* 2022 Aug; 25(4):1232-1245. doi: 10.1111/hex.13506. Epub 2022 May 8. PMID: 35526274; PMCID: PMC9327849.
32. Brands MR, Gouw SC, Beestrum M, Cronin RM, Fijnvandraat K, Badawy SM. Patient-Centered Digital Health Records and Their Effects on Health Outcomes: Systematic Review. *J Med Internet Res.* 2022 Dec 22; 24(12):e43086. doi: 10.2196/43086. PMID: 36548034; PMCID: PMC9816956.
33. Danne T, Forst T, Deinhard J, Rose L, Moennig E, Haupt A. No effect of insulin pen with memory function on glycemic control in a patient cohort with poorly controlled type 1 diabetes: a randomized open-label study. *J Diabetes Sci Tech.* 2012; 6(6):1392-1397.
34. Venekamp WJ, Kerr L, Dowsett SA, et al. Functionality and acceptability of a new electronic insulin injection pen with a memory feature. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22(2):315-325.
35. Sy SL, Munshi MM, and Toschi E. Can Smart Pens Help Improve Diabetes Management? *J Diabetes Sci Technol.* 2022; 16(3):628-634.
36. <https://www.medtronicdiabetes.com/products/in-pen-smart-insulin-pen-system>.
37. <https://www.novonordisk.com/content/dam/nncorp/global/en/our-products/pdf/instructions-for-use/novopen-echo-plus/Novopen-echo-plus-CH-Italian.pdf>.
38. Heinemann L, Schnell O, Gehr B, Schloot NC, Görgens SW, Görgen C. Digital Diabetes Management: A Literature Review of Smart Insulin Pens *J Diabetes Sci Technol;* 2022 16(3):587-595.