

Università degli Studi di Napoli "Federico II"
Scuola di Medicina e Chirurgia



Dipartimento di Farmacia

Master di II Livello

in

Pharmaforward: Gli Orizzonti della Farmacia dei Servizi

**Il Diabete nell'Era Digitale: Innovazione
Tecnologica e Nuove Frontiere Terapeutiche**

Diabetes in the Digital Age: Technological Innovation and New
Therapeutic Frontiers

Relatore

Ch.ma Prof. ssa

ANNAPINA RUSSO

Candidato

FRANCESCA ANNECCHINO

Matr. KDD/000001

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

INDICE

INTRODUZIONE	1
Capitolo 1 – IL DIABETE MELLITO	3
1.1 Aspetti fisiopatologici e biochimici	3
1.2 Classificazione clinica del diabete	6
1.3 Sintomatologia	8
1.4 Criteri diagnostici e strategie di screening	9
Capitolo 2 – PREVENZIONE E GESTIONE TERAPEUTICA DEL DIABETE MELLITO.....	12
2.1 Educazione alimentare e interventi nutrizionali nelle fasi iniziali del diabete	12
2.2 Terapia nutrizionale specifica per pazienti con diabete mellito tipo 1 (DM1)	13
2.3 Terapia nutrizionale specifica per pazienti con diabete mellito tipo 2 (DM2)	13
2.4 Trattamento farmacologico del diabete	14
2.4.1 Terapia insulinica nel diabete mellito tipo 1	15
2.4.2 Strategie farmacologiche nel diabete mellito tipo 2	16
Capitolo 3 – TECNICHE DI PRODUZIONE DELL’INSULINA	17
3.1 Produzione biotecnologica dell’insulina	17
3.2 Analoghi avanzati e insuline “intelligenti”	18
3.3 L’insulina Icodec	19
Capitolo 4 – MONITORAGGIO DEL DIABETE	22
4.1 Il glucometro	22
4.2 Sistemi di monitoraggio continuo del glucosio (CGM)	24
4.2.1 Dispositivi minimamente invasivi	25
4.2.2 Dispositivi non invasivi.....	27
4.3 Microinfusori per insulina (CSII)	28
4.4 Terapia con microinfusore integrato a sensore (SAP)	30
4.5 Pancreas artificiale e bioartificiale: progressi e prospettive.....	31
4.5.1 Impatto sulla qualità della vita e limiti attuali	33

4.5.2 Il futuro del pancreas artificiale	33
4.6 Il pancreas bioartificiale e orizzonti futuri	34
CONCLUSIONI.....	35
BIBLIOGRAFIA.....	36
SITOGRAFIA.....	41

INTRODUZIONE

Questo lavoro di tesi ha come oggetto di studio il diabete, una delle patologie croniche più diffuse e complesse a livello globale, con importanti implicazioni cliniche, sociali ed economiche. Nel primo capitolo di questa tesi si approfondiscono gli aspetti fondamentali della malattia, a partire dalla sua fisiopatologia e dalla regolazione biochimica dell'omeostasi glucidica, fino alla classificazione clinica e diagnostica delle principali forme di diabete. Lo studio dei meccanismi molecolari alla base dell'insulino-resistenza e del deficit insulinico è essenziale per l'identificazione dei criteri diagnostici, dei sintomi e delle strategie di screening.

Il secondo capitolo affronta in modo approfondito le strategie di prevenzione e gestione terapeutica del diabete mellito, con particolare attenzione al ruolo centrale della terapia nutrizionale. Viene analizzata l'importanza dell'educazione alimentare nelle fasi iniziali della malattia e l'evoluzione degli approcci dietetici sia nel diabete di tipo 1 che in quello di tipo 2, evidenziando l'efficacia di piani nutrizionali personalizzati nel migliorare il controllo glicemico e ridurre le complicanze. Il capitolo si conclude con una panoramica sulle principali opzioni farmacologiche, inclusa la terapia insulinica.

Il terzo capitolo approfondisce l'evoluzione della terapia insulinica, analizzando i progressi nella produzione biotecnologica dell'insulina umana ricombinante e lo sviluppo di formulazioni avanzate a rilascio prolungato o intelligente. Vengono esaminate le nuove tecnologie, come le microsfere biodegradabili, sistemi a gelificazione e insuline sensibili al glucosio, che mirano a migliorare l'aderenza terapeutica, la stabilità glicemica e l'accessibilità globale al trattamento.

In continuità con questo tema, il quarto capitolo è dedicato alle tecnologie attualmente disponibili per il monitoraggio e la gestione del diabete, tra cui glucometri, sistemi di monitoraggio continuo della glicemia (CGM), microinfusori per insulina e dispositivi integrati che combinano somministrazione e rilevazione automatica (SAP). Viene analizzato l'impatto di questi strumenti sul controllo glicemico, sull'aderenza terapeutica e sulla qualità di vita dei pazienti, evidenziando il ruolo crescente dell'innovazione digitale nella pratica diabetologica quotidiana.

Infine, verranno illustrati sistemi più avanzati e futuristici, quali il pancreas artificiale e il pancreas bioartificiale. Questo capitolo rappresenta un ponte verso le prossime frontiere della gestione del diabete, dove la tecnologia potrebbe consentire un'autonomia terapeutica ancora più elevata e un controllo metabolico estremamente personalizzato.

Attraverso un'analisi integrata tra aspetti clinici e innovazioni tecnologiche, questa tesi intende fornire una panoramica aggiornata e concreta sull'evoluzione della cura del diabete nell'era digitale, con l'obiettivo di evidenziare come l'innovazione possa tradursi in reale beneficio per i pazienti e in nuove opportunità per la farmacia dei servizi.

Capitolo 1 – IL DIABETE MELLITO

1.1 Aspetti fisiopatologici e biochimici

Il diabete mellito è una malattia cronica del sistema endocrino pancreatico, caratterizzata da un'alterazione persistente dell'omeostasi glucidica, con conseguente iperglicemia cronica. Questo squilibrio metabolico può derivare da un deficit assoluto o relativo di insulina, oppure da una ridotta sensibilità dei tessuti periferici all'insulina (insulino-resistenza), o da una combinazione di entrambi i meccanismi.

Il glucosio rappresenta la principale fonte di energia per il nostro organismo e il suo livello di concentrazione nel sangue è finemente regolato da un complesso sistema ormonale, in cui il pancreas endocrino svolge un ruolo centrale. In particolare, le cellule β delle isole di Langerhans secernono insulina, mentre le cellule α producono glucagone. Questi due ormoni agiscono in maniera antagonista per mantenere i livelli plasmatici di glucosio entro un intervallo fisiologico compreso tra 70 e 180 mg/dL¹.

L'insulina è un ormone peptidico che viene rilasciato se i livelli di glucosio nel sangue sono troppo elevati così da favorire il trasporto del glucosio all'interno delle cellule, in particolare nei tessuti insulino-dipendenti come il muscolo scheletrico e il tessuto adiposo. La diffusione del glucosio all'interno delle cellule attraverso la membrana plasmatica è un processo altamente regolato, illustrato schematicamente nella figura 1. Questo meccanismo è mediato da una specifica famiglia di proteine di trasporto note come trasportatori del glucosio (GLUT), che facilitano il passaggio del glucosio lungo il suo gradiente di concentrazione. Tra questi, il trasportatore GLUT4 riveste un ruolo cruciale nei tessuti insulino-sensibili, come il muscolo scheletrico e il tessuto adiposo.

In condizioni basali, le proteine GLUT4 si trovano prevalentemente immagazzinate all'interno di vescicole citoplasmatiche. Tuttavia, in seguito al legame dell'insulina ai suoi recettori transmembrana specifici localizzati sulla superficie cellulare, si innesca una cascata di segnali intracellulari (tra cui l'attivazione della via PI3K-Akt) che culmina nella traslocazione delle vescicole contenenti GLUT4 verso la membrana plasmatica. La fusione di queste vescicole con la membrana permette l'esposizione dei trasportatori GLUT4 sulla superficie cellulare, rendendo possibile l'ingresso facilitato del glucosio nel citoplasma².

Questo sofisticato meccanismo consente una rapida ed efficiente captazione del glucosio in risposta alla stimolazione insulinica, contribuendo al mantenimento dell'omeostasi glicemica post-prandiale. Un'alterazione di questo processo, come avviene nei soggetti insulino-resistenti o diabetici, compromette la capacità delle cellule di assorbire il glucosio, contribuendo allo stato di iperglicemia cronica caratteristico del diabete mellito.

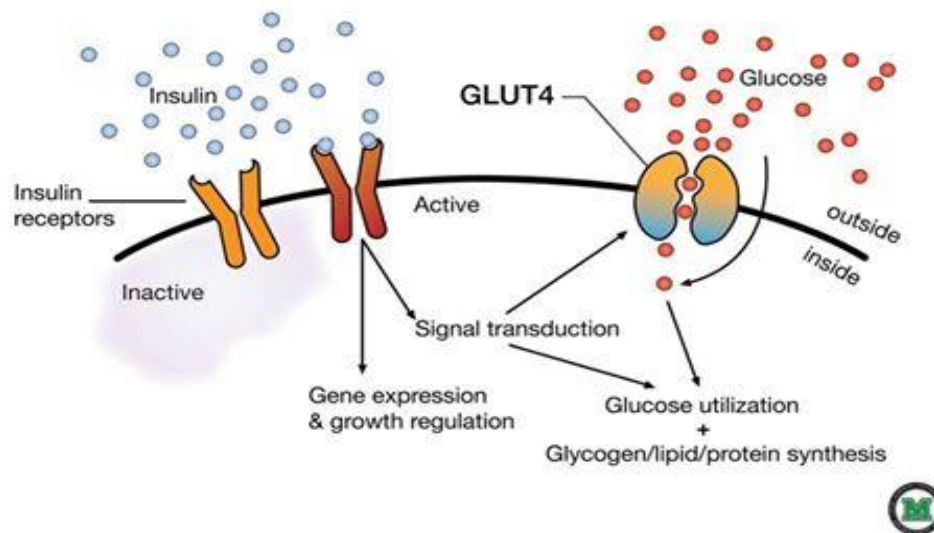


Figura 1. Meccanismo di diffusione del glucosio nelle cellule³.

Dal punto di vista biochimico, l'insulina stimola anche la glicogenosintesi (conversione del glucosio in glicogeno), la lipogenesi e la sintesi proteica, mentre inibisce la glicogenolisi, la gluconeogenesi e la lipolisi, contribuendo a un profilo metabolico anabolico. Al contrario, il glucagone promuove un assetto catabolico, stimolando la produzione endogena di glucosio (gluconeogenesi epatica) e la mobilizzazione di riserve energetiche, come il glicogeno e gli acidi grassi⁴.

Nel soggetto diabetico, l'incapacità di regolare efficacemente questi processi porta all'accumulo di glucosio nel plasma. L'iperglicemia cronica provoca la formazione di prodotti di glicazione avanzata (AGEs), lo stress ossidativo e l'attivazione di vie metaboliche alternative dannose, come la via dei polioli e la via dell'esosamina, che compromettono la funzione endoteliale e contribuiscono alle complicanze micro- e macrovascolari della malattia (retinopatia, nefropatia, neuropatia, malattia cardiovascolare).

Secondo i dati dell'International Diabetes Federation, oltre 400 milioni di persone nel mondo convivono con il diabete. In Italia, le rilevazioni ISTAT del 2016 (figura 2) indicano che più di 3,2 milioni di persone sono affette da questa patologia, pari al 5,3% della popolazione, con una prevalenza che sale al 16,5% tra gli over 65. Negli ultimi trent'anni, la prevalenza è quasi raddoppiata, e il Mezzogiorno presenta una mortalità più elevata rispetto al Nord del Paese¹.

I principali fattori di rischio per il diabete di tipo 2 includono obesità, sedentarietà, dieta ipercalorica e predisposizione genetica. Tra i soggetti di età compresa tra i 45 e i 64 anni, circa il 30% delle persone obese è diabetico, con una maggiore incidenza tra le donne. Inoltre, una percentuale significativa dei diabetici in questa fascia d'età non svolge alcuna attività fisica regolare (circa il 64% delle donne e il 47% degli uomini)⁵.

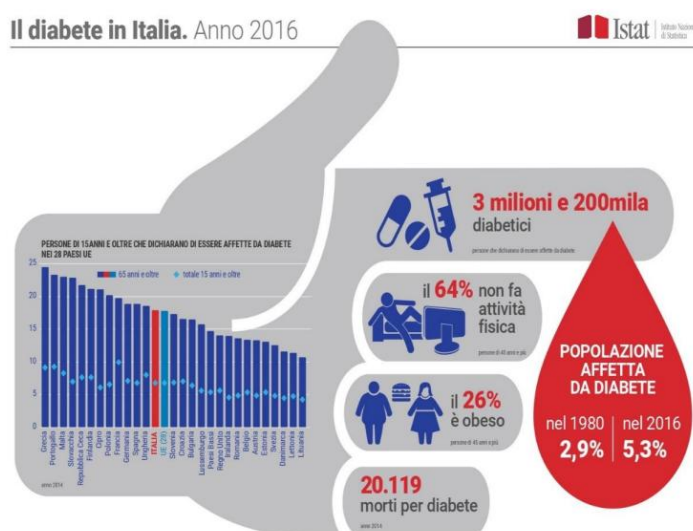


Figura 2. Dati ISTAT: il diabete in Italia¹¹.

La transizione economica e culturale dei paesi in via di sviluppo, come Cina e India, ha portato all'adozione di uno stile di vita occidentale, con diete ricche di zuccheri semplici, grassi saturi e una crescente inattività fisica, contribuendo a un'esplosione dei casi di diabete e obesità anche in queste popolazioni. Nei paesi ad alto reddito, l'insorgenza del diabete tende a manifestarsi in età più avanzata, mentre nei paesi in transizione si osserva un abbassamento dell'età di insorgenza, legato all'obesità giovanile.

Dal punto di vista epidemiologico, si segnala un preoccupante aumento dell'obesità infantile e adolescenziale a partire dagli anni '80, che rappresenta un potente predittore dello sviluppo precoce del diabete di tipo 2, alterando significativamente la traiettoria di salute delle nuove generazioni⁶.

1.2 Classificazione clinica del diabete

Il diabete mellito è una patologia eterogenea che comprende diverse forme cliniche, ciascuna con una diversa eziopatogenesi. Le principali categorie diagnostiche, secondo l'American Diabetes Association (ADA) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), sono:

Diabete di tipo 1 (Type 1 Diabetes Mellitus)

È di natura autoimmune (circa il 5-10% dei casi) ed è caratterizzato dalla distruzione selettiva delle cellule β pancreatiche, mediata da autoanticorpi (anti-GAD, IA-2, anti-insulina), con conseguente deficit assoluto di insulina⁷. Si manifesta generalmente in età pediatrica o adolescenziale, ma può insorgere anche in età adulta (forma LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults).

Dal punto di vista biochimico, l'assenza di insulina impedisce la captazione del glucosio nelle cellule insulino-dipendenti, determinando una rapida insorgenza dei sintomi quali poliuria, polidipsia, perdita di peso, perdita della vista, iperglicemia acuta e rischio di chetoacidosi diabetica.

Il principale approccio terapeutico al diabete di tipo 1 consiste nella somministrazione di insulina esogena. Tuttavia, questa strategia non riesce a garantire un controllo glicemico ottimale in una parte significativa dei pazienti⁸.

Diabete di tipo 2 (Type 2 Diabetes Mellitus)

Rappresenta circa il 90-95% dei casi ed è caratterizzato da insulino-resistenza periferica associata a un progressivo deficit funzionale delle cellule β . Insorge in maniera graduale e spesso in modo asintomatico nelle fasi iniziali. Si manifesta più frequentemente in età adulta, ma la crescente incidenza di obesità infantile ne ha anticipato l'esordio anche nei giovani. Le anomalie biochimiche principali comprendono una ridotta espressione/attività

dei recettori insulinici, alterata fosforilazione delle proteine IRS (Insulin Receptor Substrates), disfunzione mitocondriale e accumulo di lipidi intracellulari (lipotossicità).

Tra i principali fattori di rischio per questa patologia si annoverano l'iperglicemia, l'obesità, l'elevata concentrazione di trigliceridi nel sangue, un'alimentazione scorretta, la sedentarietà, l'età avanzata, la familiarità con il diabete, lo stress, l'ansia e la depressione⁹. Per trattare e gestire efficacemente il diabete di tipo 2 è spesso necessaria una combinazione di terapia insulinica, metformina e altri farmaci ipoglicemizzanti¹⁰.

Diabete gestazionale (Gestational Diabetes Mellitus)

Forma transitoria che si manifesta durante la gravidanza, di solito nel secondo o terzo trimestre, a causa della combinazione tra insulino-resistenza indotta dagli ormoni placentari e inadeguata risposta insulinica¹¹. Aumenta il rischio di complicanze ostetriche e può predisporre la madre e il neonato allo sviluppo di diabete di tipo 2 nel corso della vita. Questo disturbo può essere gestito utilizzando due strategie: la terapia insulinica e la modifica dello stile di vita, inclusa la terapia nutrizionale¹².

Altri tipi specifici di diabete:

Oltre alle forme più comuni di diabete mellito di tipo 1, tipo 2 e gestazionale, esistono altre forme specifiche di diabete, meno frequenti ma clinicamente rilevanti, spesso associate a condizioni patologiche ben definite. Tra queste, un ruolo di rilievo è svolto dal diabete su base genetica monogenica, come il MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young), causato da mutazioni in geni che regolano la funzione delle cellule β pancreatiche.

Altre forme includono il diabete secondario a malattie del pancreas esocrino (ad esempio pancreatite cronica o neoplasie), a disordini ormonali (endocrinopatie quali la sindrome di Cushing o l'acromegalia), a infezioni, o all'uso di farmaci diabetogeni come glucocorticoidi, antipsicotici e immunosoppressori. Anche anomalie genetiche che compromettono l'azione dell'insulina possono contribuire allo sviluppo di queste forme particolari di diabete¹³.

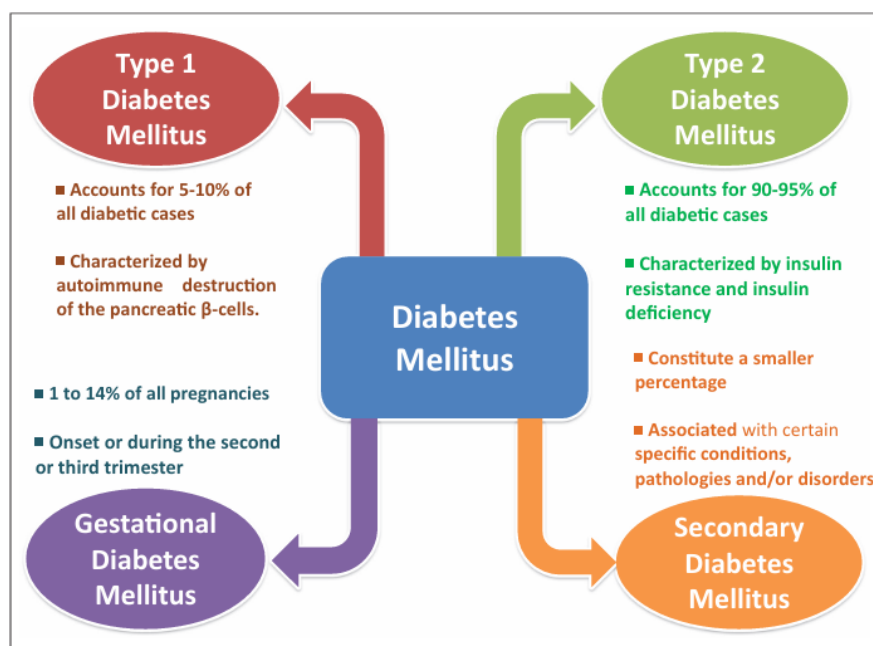


Figura 3. Tipi di diabete mellito¹⁴.

Ciascuna forma di diabete presenta peculiarità cliniche, terapeutiche e prognostiche, ed è pertanto fondamentale una diagnosi differenziale accurata, supportata da esami laboratoristici (dosaggio di insulina e C-peptide, autoanticorpi, test genetici) per impostare un trattamento personalizzato.

1.3 Sintomatologia

La sintomatologia del diabete mellito può presentare una notevole variabilità in relazione alla tipologia della patologia e allo stadio evolutivo della stessa. Nel diabete mellito di tipo 1 (T1DM), forma autoimmune caratterizzata da un deficit assoluto di insulina dovuto alla distruzione delle cellule β pancreatiche, l'esordio è tipicamente acuto e sintomatico.

Il quadro clinico classico, in assenza di trattamento, comprende la cosiddetta triade diabetica¹⁵:

- poliuria, causata dalla glicosuria osmotica che ostacola il riassorbimento tubulare renale dell'acqua;
- polidipsia, espressione di uno stimolo intenso alla sete secondario alla disidratazione indotta dalla diuresi osmotica;
- polifagia, dovuta all'incapacità delle cellule di utilizzare il glucosio come fonte energetica, nonostante l'iperglicemia.

A questi sintomi è associata spesso una rapida perdita di peso legata all'assenza dell'effetto anabolico dell'insulina, con conseguente mobilitazione delle riserve lipidiche e proteiche per la produzione energetica.

Questo processo può culminare in chetoacidosi diabetica, complicanza acuta potenzialmente fatale, caratterizzata da acidosi metabolica, chetonemia e disidratazione severa.

Diversamente, il diabete mellito di tipo 2 (T2DM), legato a una condizione di insulino-resistenza associata a una produzione insulinica parzialmente compromessa, tende a manifestarsi in modo silente e progressivo. L'iperglicemia si instaura in modo graduale e può rimanere asintomatica per anni, con la diagnosi spesso posta solo in fase avanzata o in seguito all'insorgenza di complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia, neuropatia) o macrovascolari (malattia cardiovascolare). Questa latenza sintomatica rende cruciale l'implementazione di programmi di screening glicemico mirati, specialmente nei soggetti con fattori di rischio predisponenti come obesità, familiarità, sedentarietà e sindrome metabolica^{III}.

1.4 Criteri diagnostici e strategie di screening

La diagnosi del diabete mellito si basa su criteri clinici e biochimici ben definiti, caratterizzati dall'identificazione di alterazioni croniche dell'omeostasi glucidica, resi accessibili grazie a test di laboratorio standardizzati e di facile esecuzione.

Secondo le linee guida dell'American Diabetes Association (ADA) e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), i criteri diagnostici includono la determinazione della glicemia plasmatica a digiuno, la curva da carico orale di glucosio (OGTT) e il dosaggio dell'emoglobina glicata (HbA1c).

Il primo parametro di riferimento è la glicemia plasmatica a digiuno (FPG – *Fasting Plasma Glucose*), misurata dopo almeno 8 ore senza assunzione di cibo e consente una valutazione rapida dello stato metabolico del paziente.

Secondo i criteri internazionali, valori inferiori a 105 mg/dL sono indicativi di normoglicemia, mentre valori ≥ 126 mg/dL, confermati in almeno due occasioni, sono diagnostici per diabete mellito.

Un intervallo compreso tra 106 e 125 mg/dL definisce invece una condizione di alterata glicemia a digiuno (*Impaired Fasting Glucose*, IFG), suggerendo una disfunzione metabolica di tipo prediabetico.

Nei soggetti con glicemia a digiuno borderline o in presenza di fattori di rischio, si ricorre alla curva da carico orale di glucosio (OGTT – *Oral Glucose Tolerance Test*), che consiste nell'assunzione di 75 g di glucosio in soluzione seguita da misurazioni glicemiche a intervalli regolari fino a 120 minuti. Un valore ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) alla seconda ora conferma la diagnosi di diabete.

Un'alternativa pratica all'OGTT è rappresentata dal test della glicemia post-prandiale a 2 ore (2hr-PPG), effettuato dopo un pasto standardizzato o simulato, utile soprattutto nel monitoraggio della risposta glicemica in contesti clinici meno formali.

Un parametro ormai consolidato sia in fase diagnostica sia nel monitoraggio della malattia è l'emoglobina glicata (HbA1c), che riflette l'esposizione media dell'emoglobina al glucosio nel corso dei 2–3 mesi precedenti.

Il valore soglia diagnostico per il diabete è pari o superiore al 6,5%, a condizione che il test sia effettuato mediante metodi certificati e standardizzati secondo i criteri del NGSP¹⁶. L'HbA1c presenta il vantaggio di non essere influenzata da variazioni acute della glicemia e non richiede il digiuno, ma può risultare meno affidabile in presenza di condizioni che alterano il turnover eritrocitario (anemie, emoglobinopatie, malattie renali croniche)⁴.

Negli ultimi anni, il dosaggio dell'HbA1c è divenuto sempre più accessibile grazie alla diffusione di sistemi di analisi rapida anche in ambito extraospedaliero. Numerose farmacie, infatti, hanno integrato questo test nei servizi di prevenzione e screening del diabete, in linea con i principi della sanità territoriale e della promozione della diagnosi precoce.

Questa evoluzione è sostenuta anche dalle politiche sanitarie nazionali e regionali che mirano a potenziare l'assistenza di prossimità e l'aderenza ai percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) per il diabete. Il test dell'emoglobina glicata in farmacia rappresenta, infatti, una soluzione pratica e accessibile per il monitoraggio del diabete.

Grazie alla rapidità e alla facilità di esecuzione, consente ai pazienti di ottenere informazioni utili sul controllo glicemico, integrando efficacemente il percorso di cura in collaborazione con il medico curante.

Il riconoscimento precoce di tali condizioni è essenziale per l'attuazione di interventi preventivi mirati, focalizzati su modifiche dello stile di vita, alimentazione corretta, controllo del peso corporeo e aumento dell'attività fisica.

Capitolo 2 – PREVENZIONE E GESTIONE TERAPEUTICA DEL DIABETE MELLITO

2.1 Educazione alimentare e interventi nutrizionali nelle fasi iniziali del diabete

La gestione nutrizionale rappresenta un pilastro fondamentale nella prevenzione e nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DM2). La Terapia Medica Nutrizionale (TMN), soprattutto se combinata con interventi farmacologici e programmi educativi, si è dimostrata efficace nel migliorare il controllo glicemico, con riduzioni significative di emoglobina glicata (HbA1c) paragonabili a quelle ottenute con i soli farmaci ipoglicemizzanti¹⁷. Studi clinici come il Diabetes Prevention Program (DPP) hanno ulteriormente confermato che interventi intensivi sullo stile di vita, finalizzati alla perdita di peso mediante dieta ed esercizio fisico, riducono l'incidenza del diabete di tipo 2 del 58% in tre anni. L'evoluzione degli approcci dietetici ha progressivamente superato schemi rigidi, puntando invece a piani alimentari personalizzati che considerino il compenso glicometabolico, la funzionalità renale, il profilo lipidico, le terapie farmacologiche e il contesto socio-culturale del paziente, garantendo un corretto apporto di macronutrienti e micronutrienti¹⁸.

Parallelamente, i cambiamenti socio-culturali e la globalizzazione hanno favorito la diffusione di abitudini alimentari non salutari, caratterizzate da un eccessivo consumo di alimenti ipercalorici ricchi di grassi e zuccheri semplici, associati a una riduzione dell'attività fisica. Tali fattori inducono alterazioni metaboliche e disfunzioni dell'omeostasi energetica, promuovendo lo sviluppo di disordini glucidici e aumentando il rischio di insorgenza del DM2. La crescente prevalenza del DM2 è correlata a un aumento delle comorbidità associate alla sindrome metabolica, quali obesità, dislipidemia, ipertensione e complicanze micro- e macrovascolari, responsabili di un'elevata morbidità e mortalità cardiovascolare. Il controllo glicemico attraverso modifiche dietetiche, da sole o integrate con farmaci ipoglicemizzanti, risulta pertanto essenziale. Composizioni nutrizionali influenzano inoltre il profilo metabolico e la modulazione del microbiota intestinale, che svolge un ruolo cruciale nella regolazione sistemica del metabolismo glucidico.

Pertanto, un piano alimentare efficace nel contesto della prevenzione e gestione del diabete

mellito di tipo 2 deve garantire un apporto equilibrato e adeguato di macronutrienti — quali carboidrati, proteine e lipidi — nonché di micronutrienti essenziali, inclusi vitamine e sali minerali, al fine di ottimizzare il controllo glicometabolico e mitigare le complicanze associate alla patologia. Nonostante ciò, sono necessari ulteriori studi per chiarire le complesse interazioni tra dieta e metabolismo glicemico, al fine di sviluppare strategie nutrizionali mirate ed efficaci volte a prevenire e gestire il DM2.

2.2 Terapia nutrizionale specifica per pazienti con diabete mellito tipo 1 (DM1)

La Terapia Medica Nutrizionale (TMN) nel trattamento del diabete mellito tipo 1 (DM1) non richiede l'eliminazione di specifici alimenti, bensì un'attenta regolazione quantitativa dell'assunzione alimentare al fine di prevenire scompensi glicemici acuti o cronici. Tale approccio deve essere personalizzato e integrato con la terapia insulinica e l'attività fisica, tenendo in considerazione le esigenze individuali del paziente, la sua disponibilità ad adottare modifiche comportamentali, lo stile di vita e gli obiettivi metabolici specifici.

L'implementazione di programmi educativi specifici in ambito nutrizionale ha dimostrato di migliorare significativamente il controllo glicemico e di ridurre il rischio di ospedalizzazione nei pazienti con DM1¹⁹.

Nel dettaglio, è fondamentale che il paziente assuma quantità appropriate di carboidrati, privilegiando quelli integrali e a basso indice glicemico, oltre a un bilanciato apporto di lipidi e proteine. La gestione dell'assunzione di alcol deve avvenire preferibilmente durante i pasti, che includano carboidrati, per prevenire episodi di ipoglicemia notturna prolungata. Infine, i pazienti in terapia insulinica devono adattare i boli pre-prandiali in funzione del contenuto glucidico del pasto, in modo da ottimizzare la compensazione glicemica postprandiale e ridurre le oscillazioni glicemiche.

2.3 Terapia nutrizionale specifica per pazienti con diabete mellito tipo 2 (DM2)

La terapia medica nutrizionale rappresenta un intervento fondamentale nel trattamento del diabete mellito tipo 2 (DM2), contribuendo significativamente al miglioramento della qualità della vita e alla prevenzione delle complicanze acute e croniche, nonché delle

comorbidità associate alla patologia. Spesso il DM2 è correlato a condizioni di sovrappeso e obesità; pertanto, l'obiettivo primario dell'intervento nutrizionale consiste nella riduzione del peso corporeo attraverso modifiche dello stile di vita, che includano un decremento dell'apporto calorico e un incremento dell'attività fisica.

Diverse strategie dietetiche si sono dimostrate efficaci per il controllo ponderale, tra cui diete ipocaloriche, a basso contenuto di grassi e la dieta mediterranea, le quali possono essere adattate alle caratteristiche individuali del paziente^{IV}.

Per quanto concerne la composizione nutrizionale, si raccomanda l'assunzione di carboidrati a basso indice glicemico, privilegiando fonti quali frutta e verdura di stagione, legumi, cereali integrali e derivati. L'apporto lipidico dovrebbe orientarsi verso grassi insaturi, limitando i grassi saturi a meno del 10% delle calorie totali giornaliere, e riducendoli ulteriormente all'8% nei soggetti con livelli elevati di LDL. In tal senso, sono consigliati alimenti quali frutta secca oleosa e olio extravergine di oliva, mentre l'assunzione di colesterolo alimentare non dovrebbe superare i 300 mg/die, riducendosi a 200 mg/die in presenza di iperlipidemia.

Per quanto riguarda le proteine, nei pazienti con DM2 senza complicanze renali è indicata un'introiezione compresa tra 0,8 e 1,1 g/kg di peso corporeo, equivalente al 10-20% dell'apporto calorico totale. Nei soggetti con malattia renale cronica, invece, la dose proteica deve essere ridotta a 0,8 g/kg per limitare la progressione della nefropatia. Inoltre, per prevenire episodi ipoglicemici, soprattutto notturni, è sconsigliato un consumo eccessivo di proteine in quanto può indurre una risposta insulinica senza un adeguato aumento glicemico postprandiale. Si suggerisce inoltre la preferenza per carni bianche magre e latticini a basso contenuto di grassi, mentre il consumo di carni rosse dovrebbe essere moderato.

È infine raccomandata evitare specifiche categorie alimentari, tra cui i grassi trans contenuti in prodotti da forno industriali, i grassi saturi di origine animale come burro, panna, lardo e strutto, le bevande gassate e zuccherate ricche di zuccheri semplici, i prodotti raffinati e l'uso di edulcoranti.

2.4 Trattamento farmacologico del diabete

Nonostante l'efficacia della prevenzione nutrizionale, in molti pazienti (soprattutto nel DM1 per la natura della malattia autoimmune e in una percentuale significativa di soggetti

con DM2 che sviluppano resistenza insulinica avanzata) risulta necessario integrare o sostituire il solo approccio dietetico con un trattamento farmacologico. Pertanto, oltre le modifiche dello stile di vita e dai corretti piani nutrizionali—elementi cardine della prevenzione e del controllo iniziale—si rende necessario ricorrere a terapie mirate che compensino direttamente il difetto insulinico o ne facilitino l'efficacia.

2.4.1 Terapia insulinica nel diabete mellito tipo 1

La terapia farmacologica del DM1 si basa imprescindibilmente sulla somministrazione esogena di insulina, necessaria per compensare il deficit assoluto dell'ormone insulinosintetico dovuto alla distruzione autoimmune delle cellule β pancreatiche. Le innovazioni tecnologiche e farmacologiche hanno progressivamente migliorato la qualità di vita dei pazienti, favorendo una maggiore aderenza terapeutica e un controllo glicemico più stabile. L'introduzione dell'insulina biosintetica, ottenuta mediante tecnologie di DNA ricombinante, ha ridotto la frequenza di reazioni avverse locali²⁰. Parallelamente, il miglioramento dei dispositivi di somministrazione – aghi sottili, penne pre-riempite e microinfusori – ha reso più agevole e meno dolorosa la terapia quotidiana²¹.

Il trattamento insulinico mira a mantenere i valori glicemici pre-prandiali tra 70–130 mg/dl, post-prandiali ≤ 180 mg/dl e livelli di HbA1c $\leq 7,0\%$, secondo le raccomandazioni ADA. Le formulazioni insuliniche attualmente disponibili sono classificate in base alla loro farmacocinetica in insuline prandiali (ultra-rapide, rapide, a breve durata) e basali (intermedie, a lunga e ultra-lunga durata).



Figura 4. *Iniezione di insulina tramite iniettore a penna^V.*

Recenti sviluppi includono l'insulina inalabile e i microinfusori dotati di algoritmi intelligenti capaci di regolare autonomamente l'infusione in base al monitoraggio glicemico continuo (CGM), avvicinandosi a un sistema di pancreas artificiale²².

La somministrazione sottocutanea deve seguire regole precise per garantire l'assorbimento ottimale dell'ormone: rotazione dei siti, scelta di sedi corporee con spessore adeguato del tessuto sottocutaneo e attenzione alla formazione di lipodistrofie, che possono compromettere la farmacodinamica insulinica.

2.4.2 Strategie farmacologiche nel diabete mellito tipo 2

Nel DM2 la strategia terapeutica iniziale comprende interventi nutrizionali e modifiche comportamentali, ma spesso è necessario ricorrere alla farmacoterapia per ottenere un adeguato controllo metabolico. Tra i principali agenti ipoglicemizzanti si distinguono: le sulfoniluree (secretagoghi), che stimolano la secrezione insulinica agendo sui canali K⁺ ATP-dipendenti delle cellule β ; gli analoghi dell'incrina, come gli agonisti del GLP-1, che potenziano la secrezione insulinica postprandiale; e la metformina, insulino-sensibilizzante che agisce sul metabolismo epatico e periferico del glucosio tramite attivazione dell'AMPK, migliorando la captazione di glucosio e riducendone la produzione epatica²³. In presenza di un deficit insulinico assoluto, anche nel DM2 si rende necessaria la somministrazione di insulina, preferibilmente in combinazione con farmaci orali.

Capitolo 3 – TECNICHE DI PRODUZIONE DELL'INSULINA

Negli ultimi decenni, la terapia insulinica ha subito trasformazioni radicali, favorite da progressi biotecnologici e da un'evoluzione delle esigenze cliniche nei pazienti affetti da diabete mellito, in particolare nei casi insulino-dipendenti. Se un tempo il trattamento si basava esclusivamente su insulina di origine animale, oggi la produzione si fonda prevalentemente su insulina umana ricombinante, ottenuta mediante microrganismi geneticamente modificati²⁴.

A questa rivoluzione si affianca lo sviluppo di analoghi insulinici sempre più avanzati, concepiti per migliorarne la stabilità, l'efficacia, la durata d'azione e la praticità d'uso. Le nuove formulazioni non solo migliorano il controllo glicemico, ma offrono una maggiore flessibilità terapeutica, riducendo il numero di somministrazioni giornaliere e aumentando l'aderenza dei pazienti al trattamento²⁵.

3.1 Produzione biotecnologica dell'insulina

L'introduzione dell'insulina umana ricombinante (rhI), avvenuta nei primi anni '80, ha rappresentato un punto di svolta nella terapia del diabete. L'utilizzo di microrganismi come *Escherichia coli* o lieviti del genere *Saccharomyces cerevisiae*, geneticamente modificati per esprimere il gene umano dell'insulina, ha permesso una produzione su larga scala, sicura, standardizzata e priva dei rischi immunologici associati alle forme animali²⁶.

Con il tempo, la ricerca ha sperimentato nuove piattaforme produttive, tra cui cellule vegetali e animali coltivate in bioreattori, piante transgeniche, sistemi cell-free e approcci basati su cellule staminali²⁷. Queste soluzioni offrono vantaggi significativi in termini di flessibilità, costi di produzione e accessibilità globale, soprattutto nei Paesi a basso reddito²⁸. Parallelamente, la progettazione razionale degli analoghi insulinici ha introdotto molecole modificate per rispondere meglio alle dinamiche fisiologiche del paziente, ottimizzando l'assorbimento e prolungando l'effetto terapeutico²⁹.

3.2 Analoghi avanzati e insuline “intelligenti”

L'introduzione degli analoghi dell'insulina ha rappresentato una tappa fondamentale nell'evoluzione della terapia insulinica, permettendo di superare molti dei limiti associati all'insulina umana regolare. Grazie alla modificazione della struttura molecolare, è stato possibile progettare insuline con profili farmacocinetici e farmacodinamici ottimizzati, in grado di adattarsi meglio alle esigenze fisiologiche e terapeutiche del paziente³⁰.

Gli analoghi dell'insulina si suddividono principalmente in tre categorie:

- Insuline a breve durata d'azione: progettate per agire immediatamente dopo la somministrazione, ideali per il controllo della glicemia post-prandiale. Tra queste figurano l'insulina lispro (Humalog®), aspart (NovoRapid®), o glulisina (Apidra®). Agiscono rapidamente (entro 15 minuti) e hanno una durata di circa 3-5 ore³¹.
- Insuline a durata intermedia: come l'insulina NPH (Humulin N®), che presenta un picco d'azione intermedio e una durata fino a 16 ore. Questo tipo di formulazione viene spesso utilizzato in combinazione con insuline a breve durata nei regimi terapeutici basal-bolus³²;
- Insuline a lunga durata: come glargine (Lantus®, Toujeo®), detemir (Levemir®) e degludec (Tresiba®), che forniscono un rilascio basale stabile fino a 24-36 ore³³.

Alcuni analoghi di ultima generazione, come degludec o glargine U300, presentano un rilascio ancora più stabile e continuo, riducendo le variazioni glicemiche e il rischio di ipoglicemia notturna.

La degludec, in particolare, rappresenta un'evoluzione significativa: grazie alla formazione di multi-esameri solubili nel tessuto sottocutaneo e al legame con l'albumina, consente un rilascio uniforme e duraturo fino a 42 ore, offrendo maggiore flessibilità nel timing di somministrazione.

Un'area in continua espansione è quella delle formulazioni a rilascio controllato, dette anche “insuline intelligenti”. Queste tecnologie mirano a ridurre la frequenza di somministrazione, a minimizzare le fluttuazioni glicemiche e a imitare il più fedelmente possibile il profilo di secrezione fisiologica dell'insulina.

Tra le soluzioni più promettenti si segnalano:

- Microsfere biodegradabili (es. basate su PLGA): incapsulano l'insulina e la rilasciano gradualmente nel tempo.
- Sistemi iniettabili a gelificazione in situ, che diventano solidi nel tessuto sottocutaneo, prolungando l'effetto senza bisogno di frequenti iniezioni.
- Sistemi glucosio-sensibili, che rilascino insulina in risposta a concentrazioni elevate di glucosio, imitando il comportamento fisiologico del pancreas. Alcuni dispositivi usano enzimi (come la glucosio ossidasi), altri polimeri intelligenti o microaghi a rilascio selettivo³⁴.

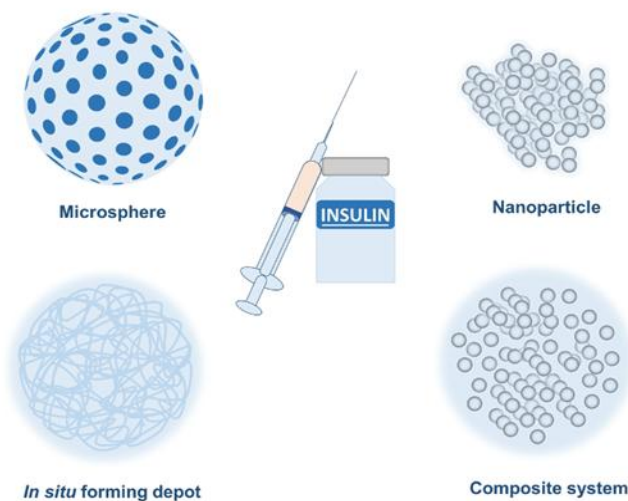


Figura 5. Formulazioni di insuline “intelligenti” ^{VI}.

In fase di studio vi sono anche formulazioni a somministrazione settimanale o addirittura mensile, come l'insulina Icodec, che potrebbero rivoluzionare l'approccio alla terapia insulinica³⁵.

3.3 L'insulina Icodec

L'introduzione sul mercato dell'insulina Icodec rappresenta un'importante innovazione nella terapia del diabete mellito, in quanto consente la somministrazione settimanale di insulina basale, riducendo significativamente il numero di iniezioni rispetto ai tradizionali

analoghi giornalieri. Prodotta da Novo Nordisk e approvata per la prima volta in Svizzera nel marzo 2024 con il nome commerciale Awiqli, Icodec si distingue per la sua lunga durata d'azione, ottenuta attraverso modifiche strutturali che ne aumentano l'affinità per l'albumina e ne rallentano la clearance recettoriale³⁶. Questo meccanismo permette un rilascio graduale e costante del principio attivo, mantenendo un controllo glicemico efficace per l'intera settimana. Gli studi clinici ne hanno dimostrato l'efficacia comparabile – e in alcuni casi superiore – agli analoghi a lunga durata d'azione già presenti sul mercato, come Glargine e Degludec, soprattutto nei pazienti con diabete di tipo 2. In questo gruppo di pazienti, Icodec ha mostrato di migliorare l'aderenza terapeutica e il mantenimento dell'equilibrio glicemico.

Nei soggetti con diabete di tipo 1, invece, sono emerse alcune criticità, tra cui una maggiore incidenza di ipoglicemia lieve e una difficoltà iniziale nell'adattamento al nuovo schema terapeutico settimanale, sebbene la sua efficacia si sia confermata paragonabile agli altri analoghi basali. Complessivamente, l'insulina Icodec si propone come una valida alternativa per il futuro della terapia insulinica, con il potenziale di semplificare la gestione del diabete e migliorare la qualità di vita dei pazienti³⁷.

Dal punto di vista farmacocinetico e farmacodinamico, Icodec è il risultato di un'evoluta ingegnerizzazione molecolare, che ha permesso di prolungarne significativamente l'emivita rispetto agli analoghi tradizionali.

Le modifiche strutturali introdotte, tra cui la sostituzione di alcuni amminoacidi e la coniugazione con una lunga catena laterale, determinano una minore affinità per il recettore insulinico e una maggiore affinità per l'albumina plasmatica. Questo si traduce in un rilascio lento e continuo del farmaco nel circolo sistemico, contribuendo a un controllo glicemico più stabile e prevedibile. Nonostante la ridotta potenza recettoriale osservata in vitro, Icodec mantiene una piena efficacia clinica, dimostrando un profilo metabolico e mitogeno simile a quello dell'insulina umana. Il lento assorbimento e la distribuzione “a goccia” del principio attivo permettono di evitare picchi insulinici e riducono il rischio di ipoglicemia grave, rendendolo particolarmente adatto a pazienti con scarsa aderenza alla terapia quotidiana o con difficoltà nella gestione di regimi complessi. Inoltre, l'elevata concentrazione della formulazione consente la somministrazione di un volume ridotto, migliorando la tollerabilità e riducendo gli effetti locali al sito di iniezione. L'insieme di questi fattori rende Icodec una soluzione innovativa, potenzialmente destinata a ridefinire l'approccio terapeutico all'insulina basale, soprattutto in popolazioni selezionate e in

contesti clinici in cui semplificazione e continuità terapeutica rappresentano obiettivi primari. In quest'ottica, l'impiego di Icodec potrebbe rappresentare un passo decisivo verso una maggiore personalizzazione della terapia insulinica, contribuendo a migliorare l'aderenza e gli esiti clinici in pazienti con esigenze terapeutiche complesse o con ridotta tolleranza alle terapie convenzionali.

Questa innovazione potrebbe apportare significativi benefici soprattutto per i pazienti anziani, pediatrici o con difficoltà nella gestione quotidiana delle somministrazioni. Tuttavia, l'impiego in soggetti con diabete di tipo 1 è ancora oggetto di discussione a causa del rischio di ipoglicemia associato al lungo intervallo tra le dosi³⁸.

Capitolo 4 – MONITORAGGIO DEL DIABETE

4.1 Il glucometro

In ambito diabetologico, i sistemi di autogestione della glicemia (Self Monitoring Blood Glucose, SMBG) rappresentano da decenni uno strumento essenziale per il controllo metabolico sia nel DM1 che nel DM2. I primi glucometri, sviluppati agli inizi degli anni '80, si basavano su strisce reattive contenenti glucosio-ossidasi, le quali cambiavano colore in funzione della concentrazione di glucosio ematico: a tempo stabilito era necessario lavare la striscia e confrontarne la tonalità con una scala colorimetrica predeterminata. Tuttavia, i dispositivi attuali—sempre di piccole dimensioni e portatili—permettono di misurare la glicemia su sangue intero capillare ottenuto tramite un semplice pungi-dito; la goccia di sangue viene applicata su una striscia reattiva inserita nel glucometro, che ne quantifica istantaneamente il valore glicemico in pochi secondi. Questi test si basano su reazioni enzimatiche di ossidazione del glucosio (mediante glucosio-ossidasi, glucosio-deidrogenasi o esochinasi) rilevate con metodi riflettometrici—ossia misurando l'intensità cromatica sviluppata dal cromogeno—o con tecniche impedenzometriche, che sfruttano la variazione di conducibilità elettrica indotta dalla reazione stessa³⁹.



Figura 6. Glucometro tradizionale.

I moderni glucometri “no wipe” consentono di effettuare la lettura senza procedure ausiliarie di asciugatura del campione, offrendo maggiore semplicità d’uso. Inoltre, molti dispositivi integrano memorie interne per conservare le letture glicemiche nel tempo e dispongono di interfacce per il collegamento a computer o smartphone, facilitando il telemonitoraggio e l’analisi retrospettiva dei dati⁴⁰.

Sebbene molti modelli offrano sensibilità e riproducibilità ritenute soddisfacenti per l’automonitoraggio—con un’accuratezza ottimale nel range glicemico 50–250 mg/dL e valori accettabili fino a 40–500 mg/dL—l’errore analitico può variare dal 4% al 20% (coefficiente di variazione) per concentrazioni comprese tra 130 e 350 mg/dL. Pertanto, sebbene affidabili per le decisioni terapeutiche immediate (regolazione della dose insulinica, valutazione di ipoglicemie o iperglicemie in corso di terapia), i glucometri non sono al momento raccomandati per la diagnosi di diabete, alterata glicemia a digiuno (IFG) o ridotta tolleranza al glucosio (IGT)⁴¹.

Nel contesto del DM1, il paziente è generalmente istruito a eseguire misurazioni puntuali almeno quattro volte al giorno—prima dei pasti principali e della somministrazione di insulina basale, prima degli spuntini, prima e dopo l’attività fisica, nonché in caso di sintomi ipoglicemici e successivamente al trattamento dell’ipoglicemia—al fine di ottimizzare la terapia insulinica prandiale e basale. Analogamente, nel DM2, l’SMBG supporta la regolazione farmacologica, specie nei soggetti in terapia insulinica o con farmaci ipoglicemizanti a rischio di ipoglicemia. Tuttavia, il monitoraggio intermittente non consente di cogliere le fluttuazioni glicemiche che possono verificarsi nell’arco della giornata in relazione a pasti, esercizio fisico o variazioni farmacologiche.

Queste limitazioni, insieme all’invasività del prelievo capillare ripetuto, hanno spinto allo sviluppo, a partire dagli anni 2000, di sistemi di monitoraggio continuo della glicemia (CGM), i quali permettono di raccogliere dati glicemici quasi ininterrottamente, riducendo il peso diagnostico dell’SMBG e offrendo un quadro completo delle escursioni glicemiche⁴².

In conclusione, i glucometri SMBG hanno costituito per decenni la pietra angolare del monitoraggio domiciliare della glicemia in pazienti diabetici, grazie al loro effettivo bilanciamento tra rapidità di lettura, semplicità d’uso e adeguata accuratezza nel range clinicamente rilevante. Tuttavia, il loro impiego deve essere integrato da una formazione adeguata del paziente per evitare un utilizzo eccessivo e per interpretare correttamente i

risultati, tenendo presente le potenziali fonti di errore (variazioni di ematocrito, altitudine, temperatura, umidità, ipossiemia, ipertrigliceridemia) e la loro natura di misurazioni puntuali e non continue.

4.2 Sistemi di monitoraggio continuo del glucosio (CGM)

I sistemi CGM rappresentano un'importante evoluzione tecnologica nel controllo del diabete, offrendo un'alternativa all'automonitoraggio tradizionale mediante glucometri e strisce reattive. Questi dispositivi sono in grado di rilevare i livelli di glucosio nel liquido interstiziale con frequenze elevate—tipicamente ogni 1-5 minuti—per un periodo di diversi giorni consecutivi, consentendo così una ricostruzione dettagliata dell'andamento glicemico con elevata risoluzione temporale. Nonostante l'elevato potenziale, il loro impiego nella pratica clinica quotidiana non ha ancora del tutto soppiantato i metodi classici di automonitoraggio (SMBG), anche a causa della necessità di una formazione approfondita sia per i pazienti che per gli operatori sanitari⁴³.

Una delle principali caratteristiche dei CGM è la capacità di identificare in modo tempestivo le variazioni glicemiche, in particolare gli episodi ipoglicemici, grazie all'integrazione con algoritmi predittivi e sistemi di allerta programmabili. Questi ultimi possono essere configurati per segnalare tempestivamente valori glicemici al di fuori dei range preimpostati o rapide fluttuazioni, permettendo interventi precoci al fine di evitare escursioni significative dalla normoglicemia. L'analisi retrospettiva dei dati, inoltre, consente un'ottimizzazione della terapia insulinica e un miglioramento del controllo metabolico globale.

L'uso dei CGM risulta particolarmente vantaggioso in alcune condizioni cliniche, come il diabete gestazionale, dove la precisione nel mantenimento della glicemia entro i limiti fisiologici è cruciale per ridurre le complicanze materno-fetali. L'impiego di questi dispositivi può facilitare l'inizio o l'adattamento della terapia insulinica e migliorare significativamente il profilo glicemico delle pazienti⁴⁴.

Dal punto di vista tecnologico, i CGM attualmente disponibili si suddividono in due categorie principali: dispositivi minimamente invasivi e non invasivi. Entrambi i sistemi eliminano il dolore e gli inconvenienti connessi al prelievo di sangue capillare.

4.2.1 Dispositivi minimamente invasivi

I sistemi minimamente invasivi misurano la concentrazione di glucosio nel fluido interstiziale—lo spazio extracellulare situato tra le cellule e i capillari—dove il glucosio diffonde dal circolo sanguigno prima di essere captato dalle cellule. Questi dispositivi sono generalmente costituiti da tre componenti principali:

- **Un sensore sottocutaneo**, solitamente posizionato nella regione addominale o nel braccio, composto da una piccola cannula contenente un elettrodo (di solito in platino) e un enzima, la glucosio-ossidasi. Quest’ultima catalizza una reazione con il glucosio in presenza di ossigeno, generando un segnale elettrico proporzionale alla concentrazione di glucosio. Il sensore è monouso e ha una durata media di circa 6-7 giorni.



Figura 7. Esempio di sensore “Dexcom Seven-Plus”.

- **Un trasmettitore**, applicato al sensore, incaricato di inviare in modalità wireless i dati glicemici raccolti a un dispositivo ricevente. A differenza del sensore, il trasmettitore è riutilizzabile e ha una durata che può raggiungere anche i sei mesi.



Figura 8. Esempio di trasmettitore “Dexcom Seven-Plus”.

- **Un monitor portatile**, spesso simile per dimensioni a uno smartphone, che riceve, elabora e visualizza i dati in tempo reale oppure li memorizza per analisi

retrospettive. Può essere comodamente trasportato in tasca o agganciato a una cintura, rendendone l'uso pratico e discreto nella vita quotidiana.



Figura 9. Esempio di monitor “Dexcom Seven-Plus”.

Questi strumenti, sebbene tecnologicamente complessi, offrono un approccio dinamico e proattivo alla gestione del diabete, migliorando la qualità di vita dei pazienti e fornendo informazioni cliniche preziose per l'ottimizzazione terapeutica.

Alcuni esempi recentemente sviluppati di questi dispositivi sono:

- Il sistema Seven-Plus® (Dexcom, San Diego, CA), approvato dalla FDA nel febbraio 2009, è un dispositivo CGM composto dalle tre classiche unità – sensore, trasmettitore e monitor – a cui si aggiunge un software dedicato, il Dexcom Data Manager 3 (DM3). Questo programma consente di trasferire sul computer i dati rilevati dal sensore e di integrarli con informazioni aggiuntive relative ai pasti, all'attività fisica, alla somministrazione di insulina e alle condizioni generali di salute. In questo modo, il paziente può monitorare in modo più completo e personalizzato l'andamento della propria terapia. Il software consente inoltre di inserire i valori dell'emoglobina glicata (HbA1c) per un controllo continuo di questo parametro^{VII}.
- FreeStyle Navigator™ (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA), approvato dalla FDA nel marzo 2008, è un sistema di monitoraggio continuo della glicemia composto da un sensore sottocutaneo con una durata operativa massima di cinque giorni. Il dispositivo integra un algoritmo predittivo basato sull'extrapolazione lineare dei dati glicemici più recenti, permettendo così di anticipare l'andamento dei valori. Grazie a questa tecnologia, il FreeStyle Navigator è in grado di fornire in tempo reale informazioni sul trend glicemico, supportando il paziente e il clinico in una gestione più tempestiva e informata della terapia^{VIII}.

- FreeStyle Libre (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA), approvato con marchio CE nel settembre 2014, è un sistema innovativo di monitoraggio “Flash” del glucosio, che permette di ottenere un quadro dinamico e dettagliato dell’andamento glicemico. Il sistema è composto da un sensore e da un lettore portatile. Il sensore, di dimensioni contenute (35 mm x 5 mm), si applica sul retro del braccio mediante un adesivo. Dotato di un sottile filamento flessibile (5 mm) inserito nel tessuto sottocutaneo, rileva automaticamente i livelli di glucosio nei fluidi interstiziali 24 ore su 24 per un periodo massimo di 14 giorni. È resistente all’acqua fino a 1 metro di profondità per 30 minuti. Il lettore consente di ottenere, con una scansione rapida di un secondo, il valore attuale del glucosio, i dati delle ultime 8 ore e una freccia di tendenza che indica la direzione del cambiamento glicemico. I dati possono essere memorizzati fino a 90 giorni^{IX}.

Grazie al software Ambulatory Glucose Profile (AGP), è possibile generare un report dettagliato che aggrega i dati in una giornata tipo. Questo consente di visualizzare la glicemia media, le escursioni glicemiche nelle 24 ore e l’intervallo target personalizzato, facilitando l’identificazione dei momenti critici e supportando decisioni terapeutiche più mirate.

4.2.2 Dispositivi non invasivi

I dispositivi CGM non invasivi rappresentano una delle evoluzioni più promettenti nel campo del controllo glicemico. Attualmente ancora in fase di sviluppo e validazione clinica, richiederanno ulteriori anni di ricerca per garantire un’accuratezza e una affidabilità comparabili ai sistemi invasivi.

Questi dispositivi impiegano sensori applicati sulla superficie cutanea, attraverso i quali la misurazione della glicemia avviene mediante tecnologie transcutanee.



Figura 10. Esempio di dispositivo non invasivo “Pendra”⁴⁵.

Tra le principali metodiche utilizzate si annoverano: l’irradiazione del tessuto e l’analisi delle radiazioni assorbite o disperse (scatter), tecniche ottiche come la spettroscopia nel vicino infrarosso (NIR), la spettroscopia Raman, la polarimetria, la luce diffusa (light scatter) e la spettroscopia fotoacustica. Questi approcci permettono di stimare la concentrazione di glucosio in modo non invasivo, aprendo la strada a soluzioni meno fastidiose e più accessibili per i pazienti.

Tuttavia, nonostante i vantaggi informativi, i CGM non hanno ancora sostituito completamente il metodo pungi-dito, soprattutto a causa di limiti legati all’accuratezza dei sensori. Il contatto prolungato con i fluidi biologici può degradare la qualità del segnale, generando errori sistematici nella misurazione.

Per questo motivo, molti dispositivi richiedono calibrazioni periodiche, che consistono nel confrontare i valori rilevati dal CGM con quelli ottenuti tramite SMBG, idealmente in momenti in cui la glicemia è stabile. L’affidabilità del dato glicemico fornito dal sensore dipende in larga misura dalla correttezza e dal tempismo di questa fase di calibrazione.

4.3 Microinfusori per insulina (CSII)

La terapia con microinfusori per l’infusione sottocutanea continua di insulina (CSII – Continuous Subcutaneous Insulin Infusion), sviluppata negli anni ’60, è oggi una delle opzioni terapeutiche più utilizzate nella gestione DM1.

A differenza della terapia multiinieettiva, il microinfusore consente la somministrazione di insulina ad azione rapida o ultrarapida a una velocità basale preprogrammata, integrata da boli somministrati in corrispondenza dei pasti o per la correzione di iperglicemie

occasionali. La velocità di infusione basale può essere modulata nell'arco della giornata in funzione delle esigenze individuali del paziente ed è personalizzabile anche in occasione di particolari condizioni fisiologiche o comportamentali, quali i fine settimana, il ciclo mestruale, l'attività fisica o situazioni di stress e malattia⁴⁶. I microinfusori offrono diverse modalità di somministrazione del bolo insulinico, che può essere immediato, prolungato o combinato, in relazione alla composizione del pasto in termini di macronutrienti e alla velocità di assorbimento degli stessi. La determinazione della dose di insulina prandiale viene facilitata dall'impiego di calcolatori di bolo integrati nel dispositivo o nel relativo telecomando, che elaborano il dosaggio ottimale sulla base della glicemia rilevata e del contenuto di carboidrati del pasto. Questi dispositivi erogano insulina in modo costante nel tessuto sottocutaneo attraverso un piccolo catetere collegato a una cannula inserita, ad esempio, su addome, glutei o coscia. Il sistema comprende un serbatoio ricaricabile, che deve essere sostituito ogni 2-3 giorni insieme al set di infusione. Dispositivi di allarme integrati segnalano eventuali occlusioni del catetere o altri malfunzionamenti tecnici.

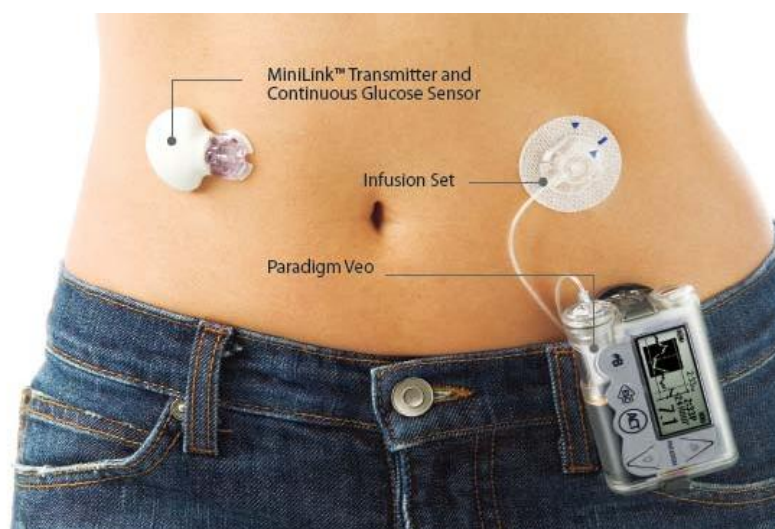


Figura 11. Microinfusore “MiniMed™ 640G” con relativo set di infusione (parte destra della figura) e sensore di monitoraggio della glicemia “Enlite™” (parte sinistra della figura)^X.

I microinfusori somministrano due tipi di insulina:

- Basale, rilasciata a basso dosaggio in modo continuo, per imitare la secrezione naturale del pancreas;
- Bolo, a rilascio rapido, da utilizzare prima dei pasti per compensare l'aumento glicemico post-prandiale.

Uno dei punti di forza dei microinfusori è che, grazie agli algoritmi intelligenti, la terapia è sempre più automatizzata e adattata al profilo glicemico del paziente.

Numerosi studi hanno evidenziato che il passaggio dalla terapia insulinica multi-iniettiva alla terapia con microinfusore comporta una riduzione dell'emoglobina glicata (HbA1c) compresa tra lo 0,3% e lo 0,6%, con un effetto particolarmente marcato nei pazienti che presentano un controllo glicemico iniziale meno ottimale⁴⁷.

Inoltre, è stato osservato un concomitante decremento del rischio di episodi ipoglicemici e di conseguenza un miglioramento sulla qualità della vita⁴⁸ con minor frequenza di retinopatia e neuropatia diabetica⁴⁹.

Tuttavia, l'utilizzo di questi dispositivi richiede una formazione specifica, sia per il paziente che per il team medico. Un uso scorretto può comportare rischi importanti, come chetoacidosi o iperglicemia in caso di malfunzionamento o ostruzione del catetere. Per questo motivo, è essenziale un frequente automonitoraggio e una costante educazione terapeutica.

4.4 Terapia con microinfusore integrato a sensore (SAP)

La terapia SAP (Sensor Augmented Pump) rappresenta un'evoluzione del trattamento insulinico che combina l'infusione continua di insulina tramite microinfusore (CSII) con il monitoraggio glicemico continuo in tempo reale (CGM). Questa integrazione tecnologica costituisce la base per lo sviluppo di sistemi sempre più automatizzati e per una gestione avanzata e personalizzata della terapia insulinica.

L'efficacia predittiva del trattamento insulinico può essere ostacolata da molteplici variabili, tra cui l'attività fisica e l'assunzione di carboidrati. Tuttavia, grazie alla rilevazione in tempo reale dei trend glicemici, il sistema può adattarsi dinamicamente, fornendo al microinfusore dati utili per ottimizzare la somministrazione insulinica in modo automatizzato e su misura per il singolo paziente.

Questi sistemi integrati offrono vantaggi significativi nella gestione del diabete, tra cui un miglior controllo delle ipoglicemie e un utilizzo più efficace del calcolatore di bolo. Studi clinici recenti – in particolare quelli condotti dal Diabetes Research in Children Network – hanno evidenziato una riduzione media dell'HbA1c di circa 0,7% nei pazienti che utilizzano questa tecnologia in modo continuativo.

Questo progresso è reso possibile dal monitoraggio costante offerto dal CGM, che consente lo sviluppo di algoritmi decisionali adattivi, gestiti direttamente dal paziente, sulla base dell'esperienza clinica individuale. Di conseguenza, l'educazione terapeutica riveste un ruolo centrale, promuovendo una maggiore autonomia nella gestione del diabete e rafforzando il coinvolgimento attivo del paziente nel proprio percorso di cura.

La terapia SAP migliora significativamente la gestione del diabete mellito di tipo 1 grazie all'integrazione tra microinfusore e monitoraggio glicemico continuo, che consente l'attivazione di alert personalizzati e di meccanismi automatici di sospensione dell'infusione insulinica in risposta a valori glicemici critici⁵⁰. I dispositivi più avanzati sono infatti equipaggiati con algoritmi di controllo capaci di interrompere temporaneamente la somministrazione di insulina in caso di ipoglicemia rilevata o imminente, riducendo così il rischio di eventi avversi.

La funzione Low Glucose Suspend (LGS) consente l'arresto automatico dell'infusione quando il sensore rileva valori glicemici inferiori a una soglia predefinita. L'erogazione viene ripristinata dopo un massimo di due ore, o anticipatamente su iniziativa dell'utente. Questa tecnologia ha dimostrato elevata sicurezza ed efficacia nella riduzione sia della frequenza sia della durata degli episodi ipoglicemici, anche nei pazienti affetti da ipoglicemia asintomatica.

In un'ottica di ulteriore prevenzione, è stata sviluppata la funzione Predictive Low Glucose Suspend (PLGS), in grado di prevedere un imminente calo glicemico entro i 30 minuti successivi e di sospendere preventivamente l'infusione insulinica. La somministrazione riprende automaticamente una volta che il rischio ipoglicemico è stato superato. I sistemi dotati di PLGS si sono dimostrati efficaci nella riduzione complessiva dell'ipoglicemia, in particolare di quella notturna, e nel contenimento degli eventi ipoglicemici moderati e severi nei soggetti ad alto rischio⁵¹.

4.5 Pancreas artificiale e bioartificiale: progressi e prospettive

Sebbene i microinfusori dotati di funzioni Low Glucose Suspend (LGS) e Predictive Low Glucose Suspend (PLGS) abbiano dimostrato una notevole efficacia nella prevenzione degli eventi ipoglicemici, essi non sono progettati per intervenire attivamente in caso di iperglicemia. Questi sistemi, infatti, operano esclusivamente in modalità di sospensione

dell'erogazione insulinica, senza alcuna capacità di aumentarla in risposta a un incremento dei livelli glicemici.

Per superare questa limitazione e garantire un controllo metabolico più equilibrato, è stato sviluppato il pancreas artificiale (PA), noto anche come sistema a circuito chiuso (*closed-loop system, CL*). Tale tecnologia rappresenta un'evoluzione significativa rispetto ai dispositivi precedenti, in quanto integra tre componenti fondamentali: un microinfusore per l'infusione sottocutanea continua di insulina, un sensore per il monitoraggio continuo della glicemia (CGM) e un algoritmo di controllo avanzato⁵².

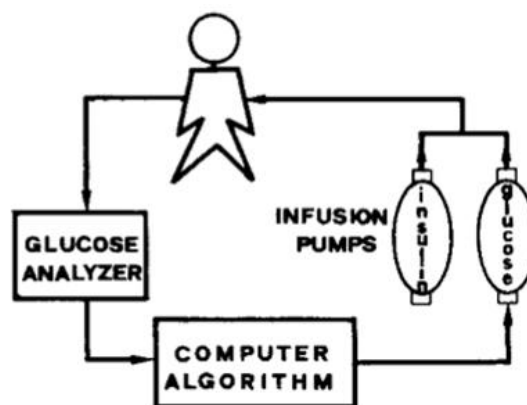


Figura 12. Schema a circuito chiuso del pancreas artificiale⁵³.

L'elemento distintivo di questi sistemi risiede nell'algoritmo, in grado di analizzare in tempo reale i dati glicemici e di regolare dinamicamente il dosaggio insulinico, sia aumentandolo sia riducendolo, al fine di mantenere la glicemia entro un intervallo target predefinito. L'algoritmo può essere incorporato nella pompa oppure essere inserito in un dispositivo separato, ad es. uno smartphone. Questo approccio automatizzato consente una gestione più precisa e reattiva del diabete, riducendo la variabilità glicemica e migliorando il compenso metabolico in maniera più completa rispetto ai sistemi SAP tradizionali.

Attualmente, tutti i sistemi di pancreas artificiale disponibili sul mercato sono sistemi ibridi a circuito chiuso, in cui l'erogazione insulinica è automatizzata durante la notte e tra i pasti, ma richiede l'intervento dell'utente in occasione dei pasti o dell'attività fisica.

I sistemi completamente automatizzati (Fully Closed Loop) sono ancora limitati da vari fattori: la cinetica lenta dell'insulina sottocutanea, l'affidabilità subottimale dei sensori in

condizioni estreme (esercizio fisico, ipoglicemie gravi), e l'impossibilità di prevedere con precisione l'introduzione di carboidrati.

4.5.1 Impatto sulla qualità della vita e limiti attuali

L'adozione del pancreas artificiale ha portato a significativi benefici nella qualità della vita dei pazienti, tra cui: maggiore libertà alimentare, miglioramento del sonno, e riduzione dello stress legato alla gestione del diabete.

Tuttavia, persistono alcune criticità: necessità di indossare dispositivi multipli, frequenti segnalazioni di allarme, problemi di connettività tra i componenti, e complessità di utilizzo, soprattutto nei bambini e negli adolescenti⁵⁴.

Studi osservazionali hanno riportato un certo tasso di abbandono precoce nei più giovani. Tuttavia, nei modelli di ultima generazione, il tempo in modalità automatica supera il 90% e il livello di soddisfazione risulta elevato⁵⁵.

Nonostante i progressi, il sistema closed loop rimane vulnerabile in caso di stress, malattia acuta, attività fisica intensa o mancata somministrazione del bolo prandiale. In tali contesti, è essenziale che il paziente possa intervenire manualmente e aggiornare periodicamente i parametri del dispositivo. Inoltre, la pompa insulinica continua a rappresentare il punto più critico, soprattutto per il rischio di occlusioni del set di infusione.

4.5.2 Il futuro del pancreas artificiale

Lo sviluppo futuro del pancreas artificiale sarà sostenuto dall'uso di modelli matematici avanzati e dalla simulazione computazionale. Negli ultimi decenni, sono stati proposti numerosi modelli per testare le performance degli algoritmi, ma la maggior parte è limitata alla simulazione della risposta metabolica media della popolazione.

La prossima sfida consiste nella creazione di simulatori in grado di rappresentare la variabilità metabolica interindividuale, requisito fondamentale per progettare algoritmi più affidabili e sicuri in condizioni reali.

4.6 Il pancreas bioartificiale e orizzonti futuri

Un altro approccio in fase di sviluppo è rappresentato dal pancreas bioartificiale, un dispositivo impiantabile che mira a replicare le funzioni endocrine del pancreas fisiologico. Esso si basa sull'incapsulamento delle isole di Langerhans all'interno di membrane semipermeabili, che ne consentono l'attività secretoria ma impediscono l'attacco da parte del sistema immunitario del ricevente⁵⁶.

Le isole pancreatiche, provenienti da donatori, vengono rivestite con materiali in grado di lasciar passare ossigeno, nutrienti e insulina, ma non cellule immunitarie o anticorpi. Studi preclinici condotti su modelli animali (ratti e cani) hanno dimostrato la fattibilità della microincapsulazione. Tuttavia, la limitata sopravvivenza delle isole e il rischio di ipossia rimangono ostacoli rilevanti alla traduzione clinica di questa tecnologia.

Sebbene i risultati preclinici siano promettenti, la ricerca sul pancreas bioartificiale non è ancora pronta per l'applicazione clinica umana. Restano da risolvere problemi relativi alla durata funzionale delle isole trapiantate e all'efficacia della protezione immunologica.

Anche qualora tali ostacoli vengano superati, si dovrà affrontare il problema della disponibilità limitata di donatori d'organo, che rappresenta una sfida strutturale all'adozione su larga scala di questa soluzione terapeutica.

CONCLUSIONI

Il diabete mellito, pur rappresentando una patologia cronica complessa e potenzialmente invalidante, può essere oggi affrontato con strumenti sempre più efficaci grazie ai progressi della scienza e della tecnologia. Dalla diagnosi precoce alla terapia personalizzata, passando per la gestione nutrizionale e farmacologica, l'approccio moderno alla malattia è sempre più integrato e orientato al paziente.

In particolare, l'evoluzione della terapia insulinica, che ha compiuto progressi significativi passando dalle prime insuline animali a quelle umane ricombinanti, fino a formulazioni avanzate a lunga durata d'azione. Tecnologie come le insuline incapsulate in microsfele, i sistemi a gelificazione in situ, gli iniettabili a rilascio controllato e le recenti insuline settimanali, come l'Icodec, stanno rivoluzionando l'aderenza terapeutica e semplificando la gestione quotidiana della malattia. Queste innovazioni non solo migliorano la stabilità del controllo glicemico, ma aprono la strada a soluzioni sempre più sostenibili, come le insuline mensili oggi in fase di studio.

A questi traguardi si affianca l'evoluzione dei dispositivi di monitoraggio glicemico e delle tecnologie per la somministrazione dell'insulina che ha reso possibile un controllo più preciso e tempestivo dei livelli glicemici, con un impatto diretto sulla riduzione delle complicanze e sul miglioramento della qualità della vita. L'introduzione del pancreas artificiale, e le prospettive legate al pancreas bioartificiale, aprono scenari inediti per una gestione automatizzata, sicura e autonoma del diabete, che fino a pochi anni fa sembravano irrealizzabili. Rimane fondamentale, tuttavia, il ruolo dell'educazione terapeutica e della personalizzazione dell'intervento, elementi imprescindibili per garantire un uso consapevole ed efficace delle tecnologie. L'alleanza tra ricerca scientifica, pratica clinica e coinvolgimento attivo del paziente rappresenta la chiave per affrontare il diabete in modo sempre più sostenibile ed efficiente, proiettando la farmacia dei servizi verso un futuro innovativo e centrato sulla persona.

BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Guyton, A. C., & Hall, J. E., *Trattato di fisiologia medica* (14^a ed.). Elsevier, 2021.
- ² Silverthorn Dee Unglaub. *Fisiologia Umana*, Pearson, 2013, pp. 788-801.
- ³ Longo, D. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Jameson, J. L., & Loscalzo, J. *Principi di medicina interna*, CEA, 2014, pp. 1735-1741; 2962-2973.
- ⁴ Murray, R. K., Bender, D. A., Botham, K. M., Kennelly, P. J., Rodwell, V. W., & Weil, P. A., *Biochimica illustrata di Harper* (31^a ed.), McGraw-Hill Education, 2022.
- ⁵ Italian Diabetes Epidemiology Group, *Rapporto Annuale sul Diabete in Italia*. Istituto Superiore di Sanità, 2023.
- ⁶ Simmonds, M., Llewellyn, A., Owen, C. G., & Woolacott, *Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis*. *Obesity Reviews*, 2016, 17(2), pp. 95–107.
- ⁷ American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes—2022* abridged for primary care providers. Clinical Diabetes, 2021.
- ⁸ Akil AAS, Yassin E, Al-Maraghi A, Aliyev E, Al-Malki K, Fakhro KA. *Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era*. *J. Transl. Med.* 2021; 19:137.
- ⁹ Kyrou I, Tsigos C, Mavrogianni C, Cardon G, Van Stappen V, Latomme J, et al. *Sociodemographic and lifestyle-related risk factors for identifying vulnerable groups for type 2 diabetes: a narrative review with emphasis on data from Europe*. *BMC Endocrine Disorders*, 2020; 20:134.
- ¹⁰ Bailey CJ, Day C. *Treatment of type 2 diabetes: future approaches*. *Br. Med. Bull.* 2019; 126(1); pp. 123–137.
- ¹¹ Li G, Wei T, Ni W, Zhang A, Zhang J, Xing Y, et al. *Incidence and risk factors of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study in Qingdao, China*. *Front. Endocrinol.* 2020; 11:636.
- ¹² Simjak P, Cinkajzlova A, AnderlovaK, Parízek A, Mraz M, Krsek M, et al. *The role of obesity and adipose tissue dysfunction in gestational diabetes mellitus*. *J. Endocrinol.* 2018; 238(2); pp. R63–7.
- ¹³ American Diabetes Association, *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—Diabetes Care*, 2024, pp. S19–S38.

-
- ¹⁴ American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes Mellitus. Diabetes Care*, 2014.
- ¹⁵ DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Zimmet, P., & Alberti, G., *International Textbook of Diabetes Mellitus* (4th ed.). Wiley-Blackwell, 2021.
- ¹⁶ International Expert Committee. *International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes*. Diabetes Care. 2009.
- ¹⁷ Evert, A. B., *Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. Diabetes care*, 2019; pp. 731–754.
- ¹⁸ Diabetologi, A. M., & Diabetologia, S. I., *Cura del diabete- Terapia medica nutrizionale. Standard italiani per la cura del diabete mellito*, 2018; pp. 63-69.
- ¹⁹ Diabetologi, A. M., & Diabetologia, S. I., *Cura del diabete- Terapia medica nutrizionale. Standard italiani per la cura del diabete mellito*, 2018; p. 71.
- ²⁰ Subramanian S, Baidal DA, *Management of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents*. Pediatric Clinics of North America, 2001.
- ²¹ Polonsky WH, *Emotional and quality-of-life aspects of diabetes management*. Current Diabetes Reports, 2012.
- ²² Sidi Italia (s.d.). *Linee guida per la somministrazione dell'insulina e gestione dei siti di iniezione*. S.d.
- ²³ Coppelli A, Del Prato S., *Pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: new options and strategies*. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2004.
- ²⁴ K. Abookazemi, J. Jalali, M. Mohebodini, A. Vaseghi, *Transfer of human proinsulin gene into cucumber (Cucumis sativus L.) via agrobacterium method*, Genetika, 2017, 49; pp. 717–728.
- ²⁵ H. Sun, P. Saeedi, S. Karuranga, M. Pinkepank, K. Ogurtsova, B.B. Duncan, C. Stein, A. Basit, J.C.N. Chan, J.C. Mbanya, M.E. Pavkov, A. Ramachandaran, S.H. Wild, S. James, W.H. Herman, P. Zhang, C. Bommer, S. Kuo, E.J. Boyko, D.J. Magliano, *Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045*, Diabetes Res. Clin. Pract, 2022.
- ²⁶ M. Akbarian, R. Yousefi, *Human α B-crystallin as fusion protein and molecular chaperone increases the expression and folding efficiency of recombinant insulin*, PloS One, 2018, 13.

-
- ²⁷ A.B. Jensen, F. Hub'alek, C.E. Stidsen, E. Johansson, F.K. Oberg, M. Skjøt, T. Kjeldsen, *Cell free protein synthesis versus yeast expression — a comparison using insulin as a model protein*, Protein Expr. Purif, 2021.
- ²⁸ D. Boyhan, H. Daniell, *Low-cost production of proinsulin in tobacco and lettuce chloroplasts for injectable or oral delivery of functional insulin and C-peptide*, Plant Biotechnol, 2011, pp. 585–598.
- ²⁹ C. Mathieu, P.-J. Martens, R. Vangoitsenhoven, *One hundred years of insulin therapy*, Nat. Rev. Endocrinol, 2021; pp. 715–725.
- ³⁰ Hirsch, I. B., *Insulin analogues*. New England Journal of Medicine, 2005; pp. 174–183.
- ³¹ R.H.A. Becker, *Insulin glulisine complementing basal insulins: a review of structure and activity*, Diabetes Technol, 2007; pp. 109–121.
- ³² A. American Diabetes, *Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers*, Clin. Diabetes: Publ. Am. Diabetes Assoc, 2015; pp. 97–111.
- ³³ H. Haahr, T. Heise, *A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance*, Clin. Pharmacokinet, 2014; pp. 787–800.
- ³⁴ A. American Diabetes, *Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers*, Clin. Diabetes: Publ. Am. Diabetes Assoc, 2015; pp. 97–111.
- ³⁵ T.B. Kjeldsen, F. Hub'alek, C.U. Hjørringgaard, T.M. Tagmose, E. Nishimura, C. E. Stidsen, T. Porsgaard, C. Fledelius, H.H.F. Refsgaard, S. Gram-Nielsen, H. Naver, L. Pridal, T. Hoeg-Jensen, C.B. Jeppesen, V. Manf' e, S. Ludvigsen, I. Lautrup-Larsen, P. Madsen, *Molecular engineering of insulin icodec, the first acylated insulin analog for once-weekly administration in humans*, J. Med. Chem, 2021; pp. 8942–8950.
- ³⁶ Heise, T., Mathieu, C., Laffel, L. M., Liebl, A., & Rosenstock, J, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Weekly insulin icodec in diabetes therapy: Pharmacological basis and clinical evidence, 2023; pp. 287–296.
- ³⁷ Lane, W., Bailey, T. S., & Østoft, S. H, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Once-weekly insulin icodec: Efficacy and safety in type 1 and type 2 diabetes, 2023; pp. 362–371
- ³⁸ Heise, T., Pieber, T. R., Danne, T., et al, *Insulin icodec for once-weekly treatment of type 2 diabetes: A double-blind, randomized, phase 2 trial*, The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2021; pp. 25–33.
- ³⁹ Cengiz, E., & Tamborlane, W. V, *Diabetes Technology & Therapeutics*, A tale of two compartments: Interstitial versus blood glucose monitoring, 2009; pp. S11–S16.

-
- ⁴⁰ A. Brambilla, R. Bonadonna, I. Cacciapuoti, M. C. Cimicchi, A. Dei Cas, P. Di Bartolo, S. Di Mario, V. Manicardi, R. Stara, *Linee di indirizzo regionali per un uso appropriato dei dispositivi medici per l'autocontrollo e l'autogestione nel diabete mellito*, Comitato di Indirizzo Regionale per la Malattia Diabetica, 2015.
- ⁴¹ P. Cavallo Perin, S. Lostia, A. Maldonato, N. Musacchio, F. Purrello, G. Vespasiani, *Raccomandazioni sull'uso dell'autocontrollo domiciliare della glicemia*, Associazione Medici Diabetologi – Società Italiana di Diabetologia, 2003.
- ⁴² E. Trifoglio, *Il monitoraggio continuo del glucosio: sviluppo di una metodologia per il confronto e l'ottimizzazione di algoritmi predittivi*, 2010.
- ⁴³ Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo. *Principi di medicina interna*, CEA editore, pp. 1735-1741, 2962-2973.
- ⁴⁴ A. Brambilla, R. Bonadonna, I. Cacciapuoti, M. C. Cimicchi, A. Dei Cas, P. Di Bartolo, S. Di Mario, V. Manicardi, R. Stara, *Linee di indirizzo regionali per un uso appropriato dei dispositivi medici per l'autocontrollo e l'autogestione nel diabete mellito*, Comitato di Indirizzo Regionale per la Malattia Diabetica, 2015.
- ⁴⁵ S. A. Weinzimer. *PENDRA: the once and future noninvasive continuous glucose monitoring device*. Diabetes Technology & Therapeutics, 2004; 6(4).
- ⁴⁶ L. Vignatelli, F. Trimaglio, M. Camerlingo, A. Negro, S. Maltoni, L. Ballini. *Dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio e l'infusione continua di insulina nel diabete mellito. Sintesi comparativa delle linee guida internazionali*. Agenzia sanitaria e sociale regionale, 2014.
- ⁴⁷ Pickup JC, Sutton AJ. *Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: metaanalysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion*. Diabet Med, 2008; 25, pp. 765-74.
- ⁴⁸ Bruttomesso D, Costa S, Baritussio A. *Continuous sub cutaneous insulin infusion (CSII) 30 years later: still the best option for insulin therapy*. Diabetes Metab Res Rev, 2009; 25, pp. 99-111.
- ⁴⁹ Zabeen B, Craig ME, Virk SA et al. *Insulin pump therapy is associated with lower rates of retinopathy and peripheral nerve abnormality*, 2016; pp. 1-10
- ⁵⁰ Danne, T., Nimri, R., Battelino, T., Bergenstal, R. M., Close, K. L., DeVries, J. H., ... & Phillip, M, *International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring*, Diabetes Care, 2021; pp. 1630–1642.

-
- ⁵¹ Steineck I, Ranjan A, Nørgaard K, et al. *Sensor-Augmented Insulin Pumps and Hypoglycemia Prevention in Type 1 Diabetes*. J Diabetes Sci Technol, 2017; 11, pp. 50-58.
- ⁵² C. Cobelli, E. Renard, B. Kovatchev, *Artificial Pancreas: Past, Present, Future*. Diabetes Journal, 2011; pp. 2672–2682.
- ⁵³ C. Cobelli, E. Renard, B. Kovatchev, *Artificial Pancreas: Past, Present, Future*, Diabetes Journal, 2011; pp. 2672–2682.
- ⁵⁴ . Barnard KD, Wysocki T, Ullery V, *Closing the loop in adults, children and adolescents with suboptimally controlled type 1 diabetes under free living conditions: a psychosocial substudy*. J Diabetes Sci Technol 2008; pp. 1080- 1088.
- ⁵⁵ . Boughton, C. K., Allen, J. M., & Hovorka, R, *Closed-loop insulin delivery systems: Past, present and future*. Diabetes Obesity and Metabolism, 2021.
- ⁵⁶ Roux, A., Gonelle-Gispert, C., Morel, P., Buhler, L. H., & Berney, T, *Pancreatology, Bioartificial pancreas: from concept to reality*, 2021; pp. 507–514.

SITOGRAFIA

^I <https://www.istat.it/it/archivio/202600>. Dati Istat sulla popolazione italiana affetta da diabete.

^{II} <https://www.istat.it/it/archivio/202600>. Dati Istat sulla popolazione italiana affetta da diabete.

^{III} https://www.msdmanuals.com/it/professionale/malattie-endocrine-e-metaboliche/diabete-mellito-e-disturbi-del-metabolismo-dei-carboidrati/diabete-mellito#Diagnosi_v988338_it.

^{IV} <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24910231/>

^V https://www.google.com/search?sca_

^{VI} <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X23004362?utm>

^{VII} <https://www.dexcom.com/media/dexcom-seven-plus> (estratto il 15/05/2019): Dexcom Seven-Plus®, Dexcom, scheda tecnica.

^{VIII} <https://freestylediabetes.co.uk/our-products/other-meters/freestyle-navigator-2> (estratto il 16/05/2019): FreeStyle Navigator™, Abbott Diabetes Care, scheda tecnica

^{IX} <http://www.freestylelibre.it> (estratto il 18/05/2019): FreeStyle Libre, Abbott Diabetes Care, scheda tecnica.

^X https://www.lenews.info/uno-studio-dimostra-benefici-del-microinfusore-dinsulina-medtronic-diabetici-tipo2/#google_vignette Medtronic, Guida introduttiva al Sistema MiniMed™ 640G. Depliant scheda tecnica.