

IL FUTURO DEL DIABETE TIPO 1

Marina Valenzano
SSD Diabetologia – ASL TO4



Congresso Congiunto AMD-SID Piemonte e Valle d'Aosta - 11-12 ottobre 2024

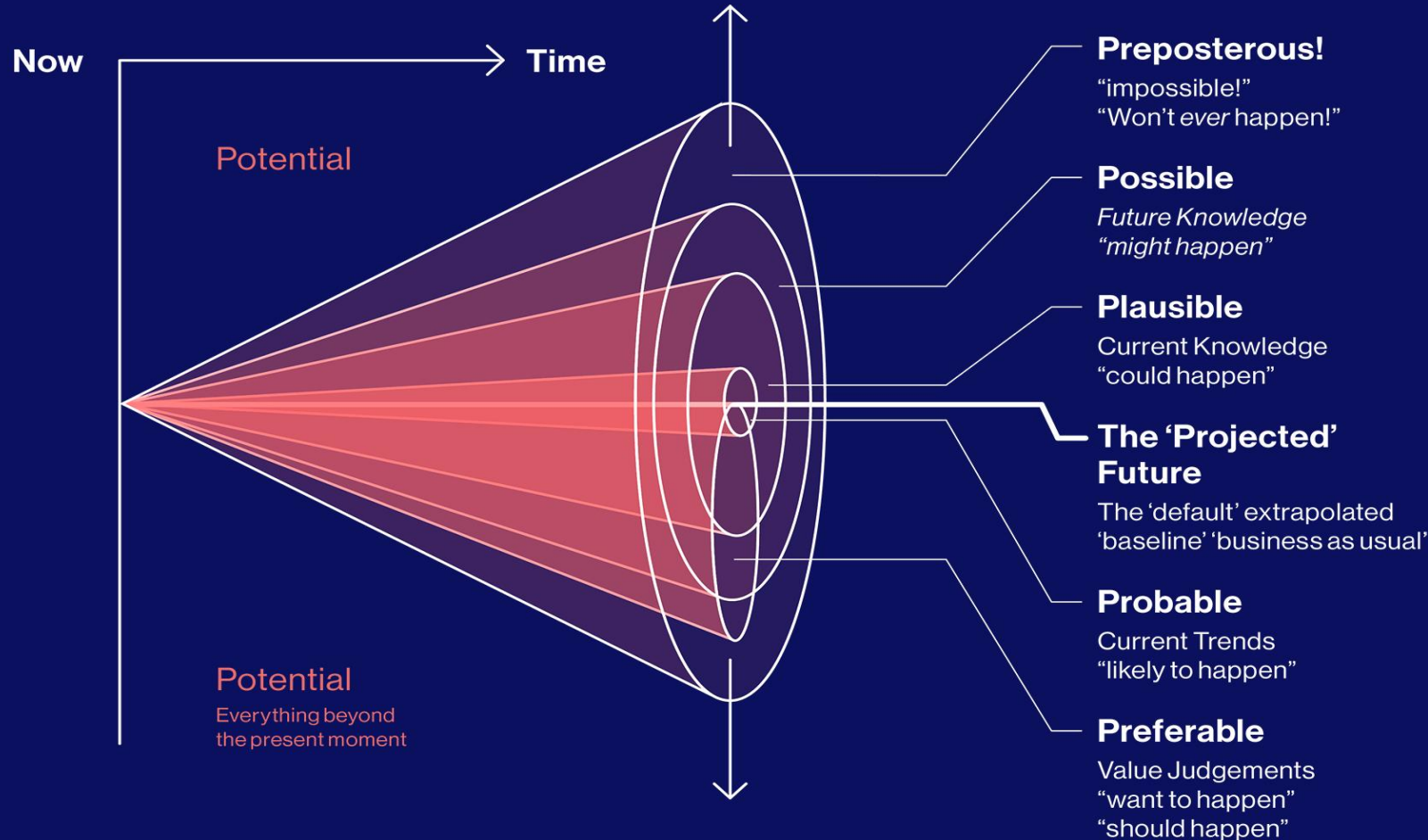
IL (?) futuro...



“Happy Birthday:”

Forever young

Innovazione farmacologica e tecnologica:
Il futuro della Diabetologia



Joseph Voros’s future cones
La varietà dei futuri potenziali

*...exploring the possible
analysing the probable
shaping the preferable...*

IL (?) tipo 1...

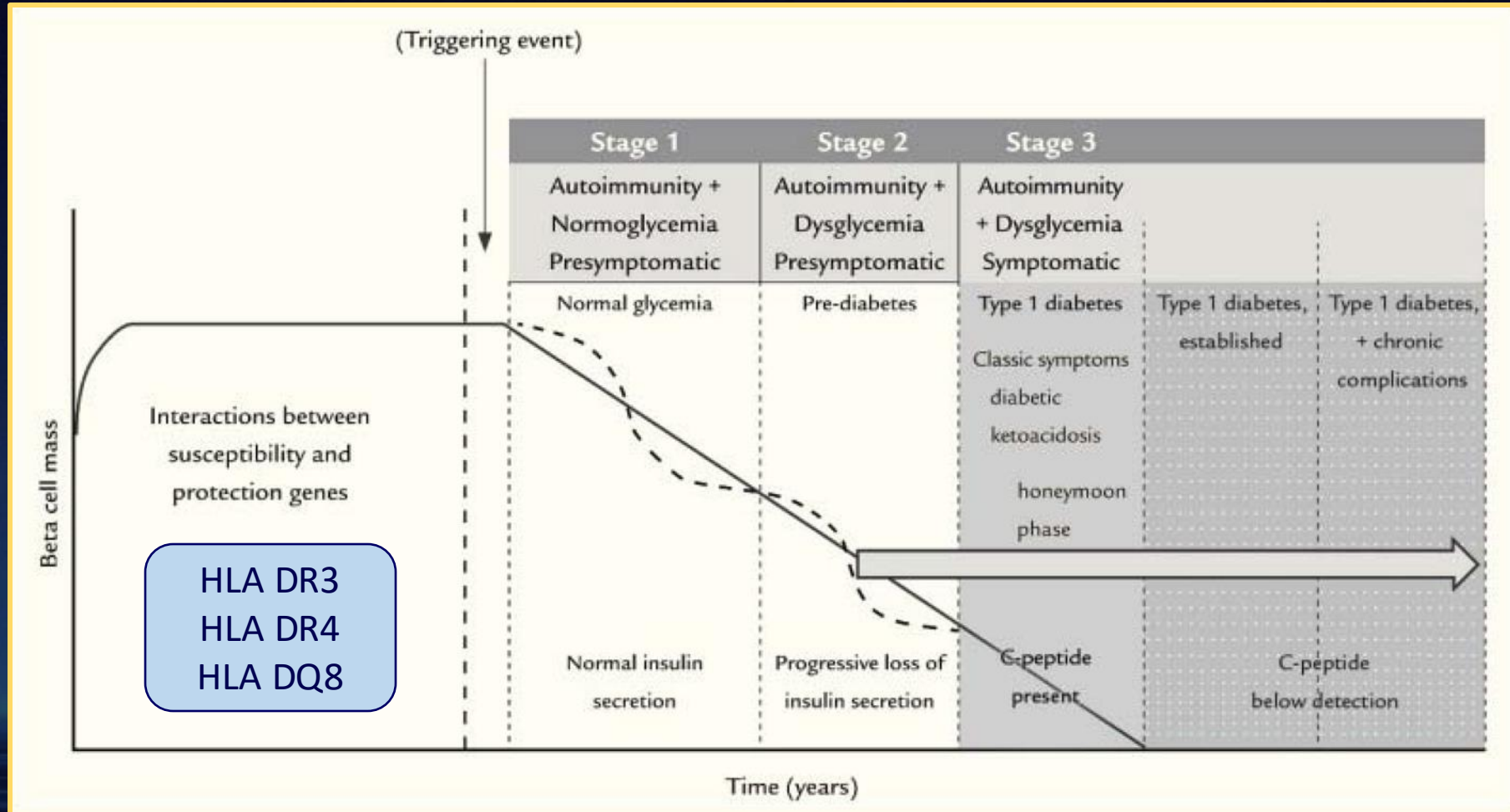
All forms of autoimmune β -cell destruction.
(Diabetes Care)

Malattia cronica progressiva, con tendenza degenerativa, dove presunti trigger ambientali scatenano, in soggetti geneticamente predisposti, una risposta autoimmune che si traduce in un danno alle cellule beta pancreatiche che ne compromette la funzione, fino ad arrivare alla completa distruzione cellulare.

“Happy Birthday:”

Forever young

Innovazione farmacologica e tecnologica:
Il futuro della Diabetologia



Futuro proiettabile



PREVALENZA DEL DIABETE TIPO 1

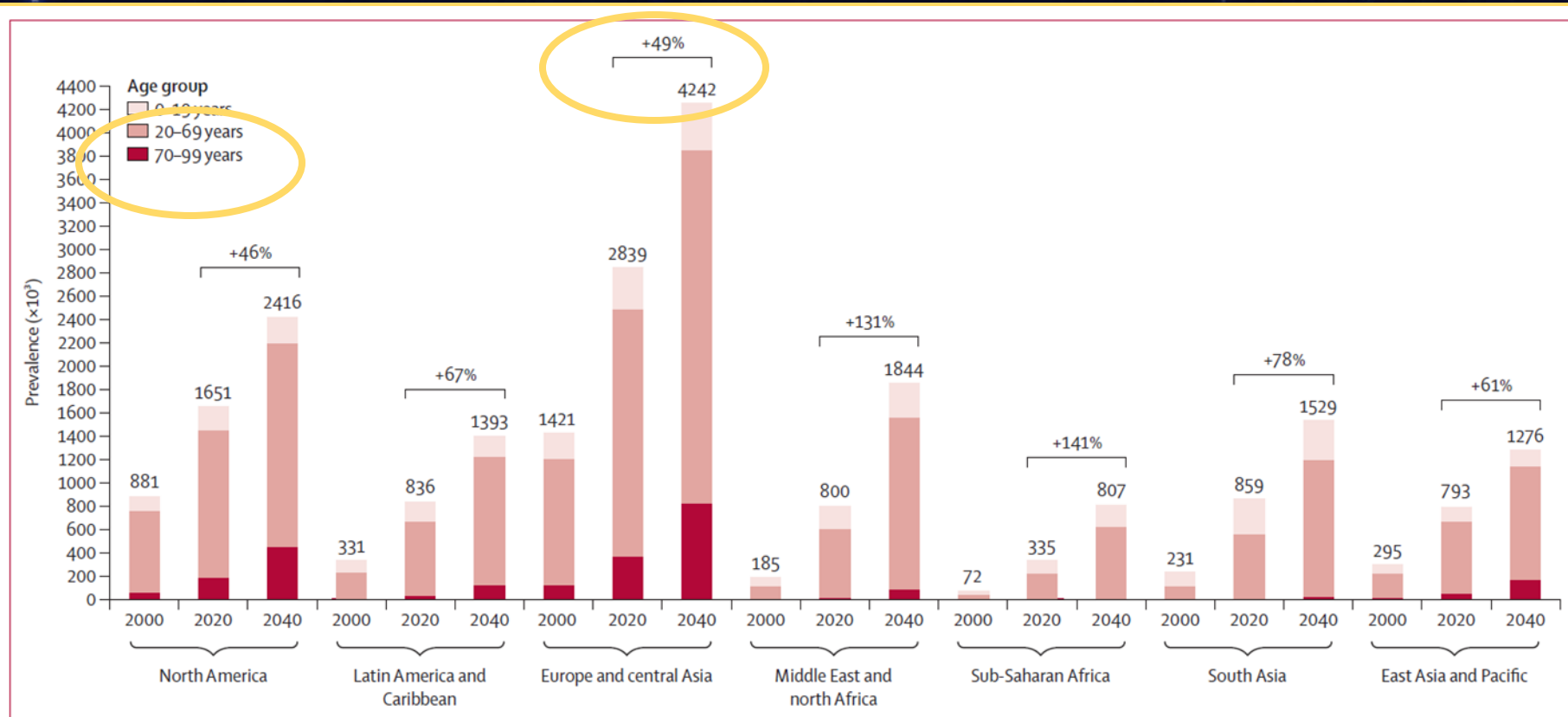
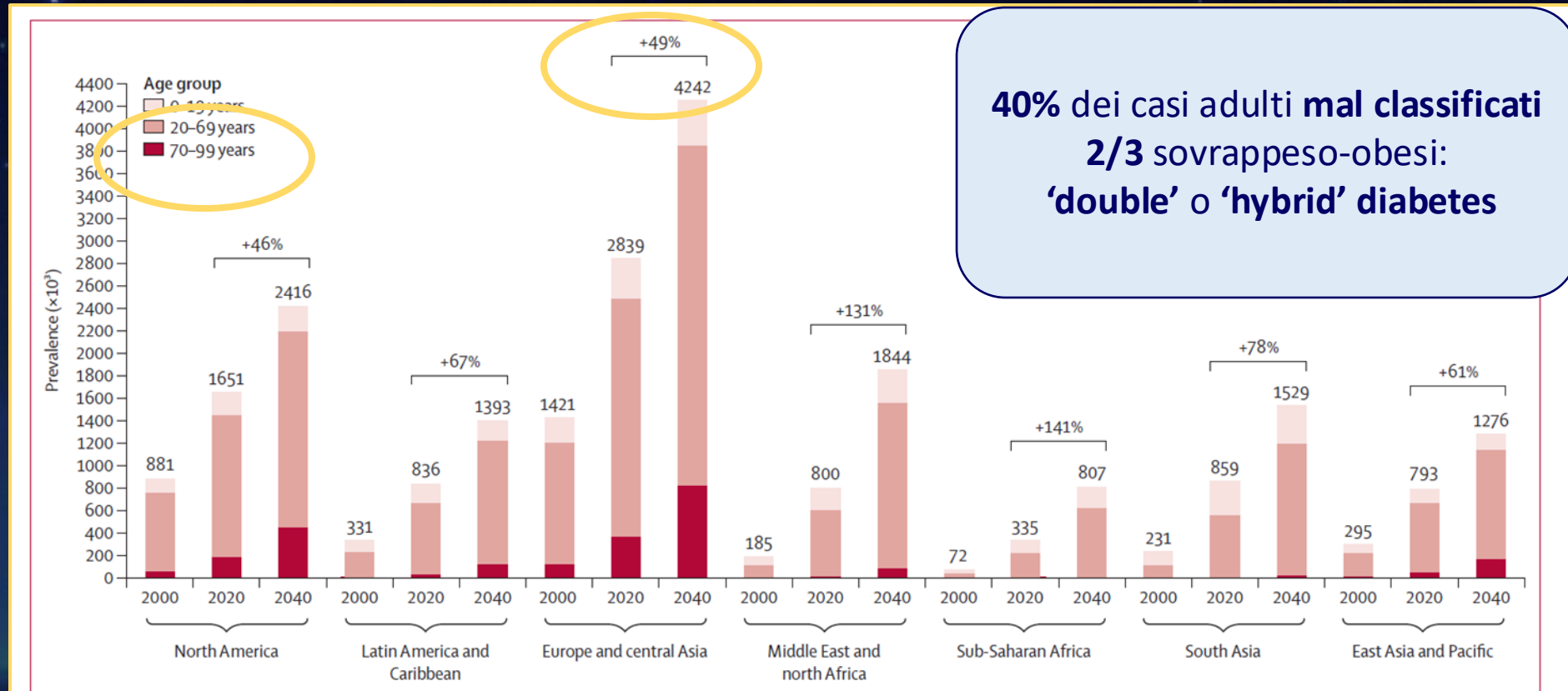


Figure 5: Prevalence of type 1 diabetes in people aged 0-99 years by world region in 2000, 2020, and 2040
Data are ($\times 10^3$) based on conservative scenario.

PREVALENZA DEL DIABETE TIPO 1



40% dei casi adulti mal classificati
2/3 sovrappeso-obesi:
'double' o 'hybrid' diabetes

Figure 5: Prevalence of type 1 diabetes in people aged 0-99 years by world region in 2000, 2020, and 2040
Data are ($\times 10^3$) based on conservative scenario.

SCREENING DEL DIABETE TIPO 1

In Europa:

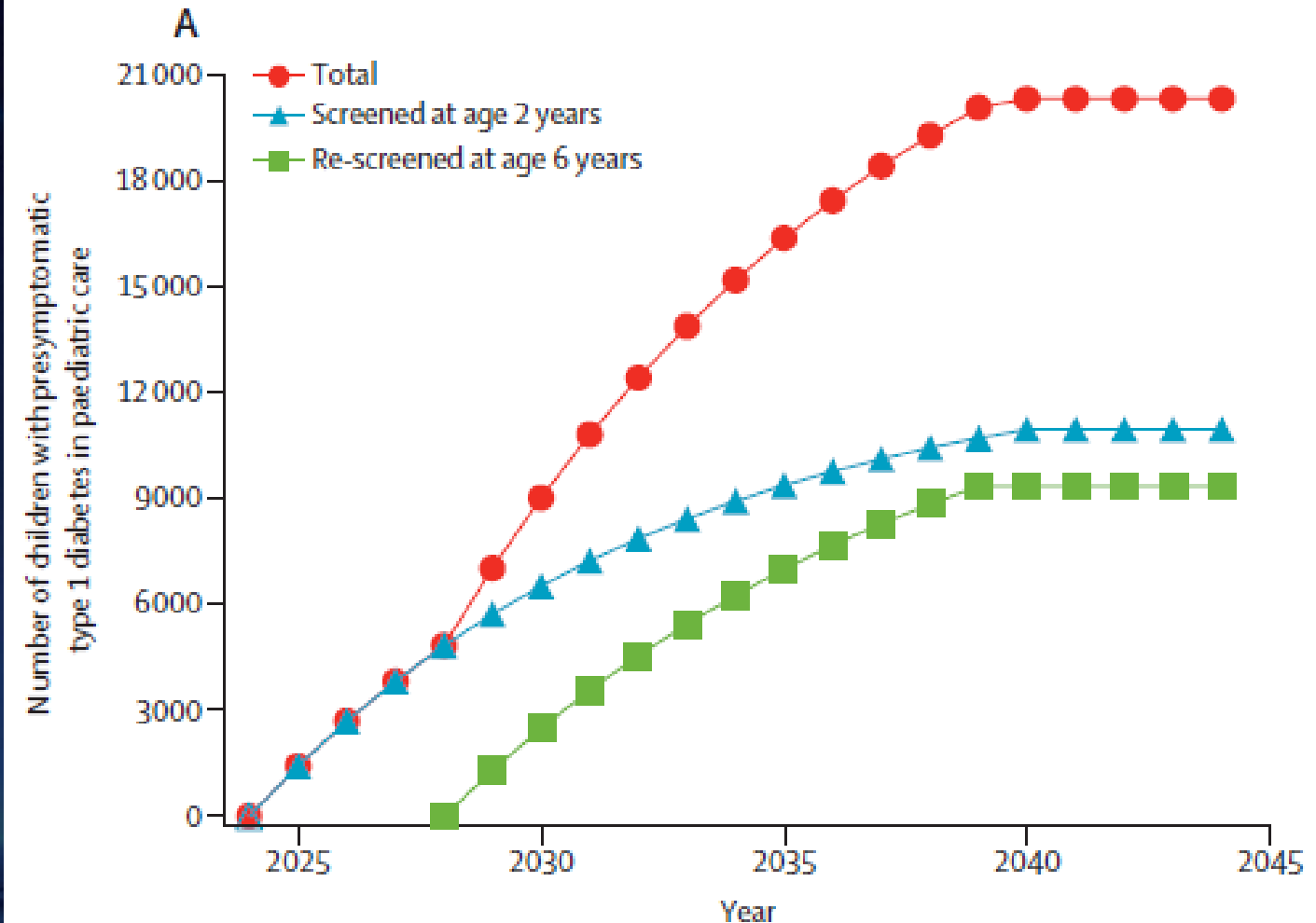
Studio di fattibilità EDENT1FI

Dimostra che lo screening
è fattibile e accettabile

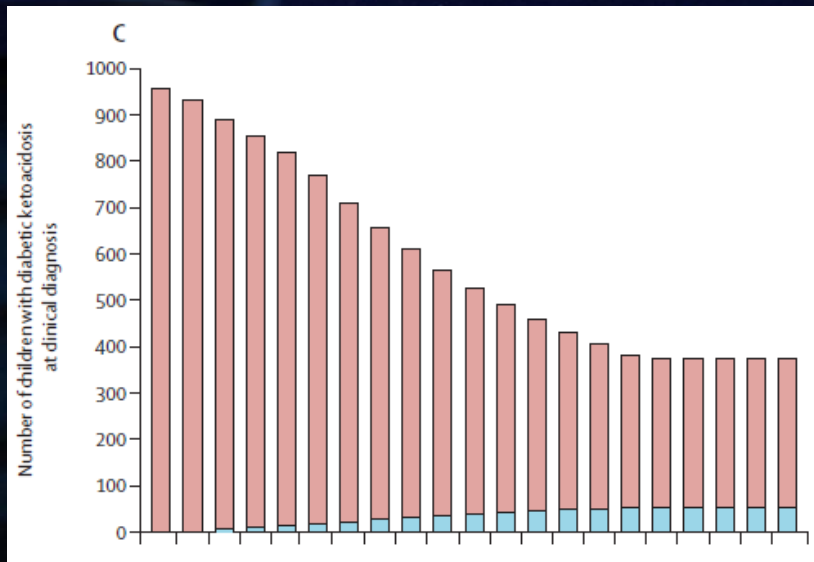
In Italia:

Legge n° 130 del 15/09/2023

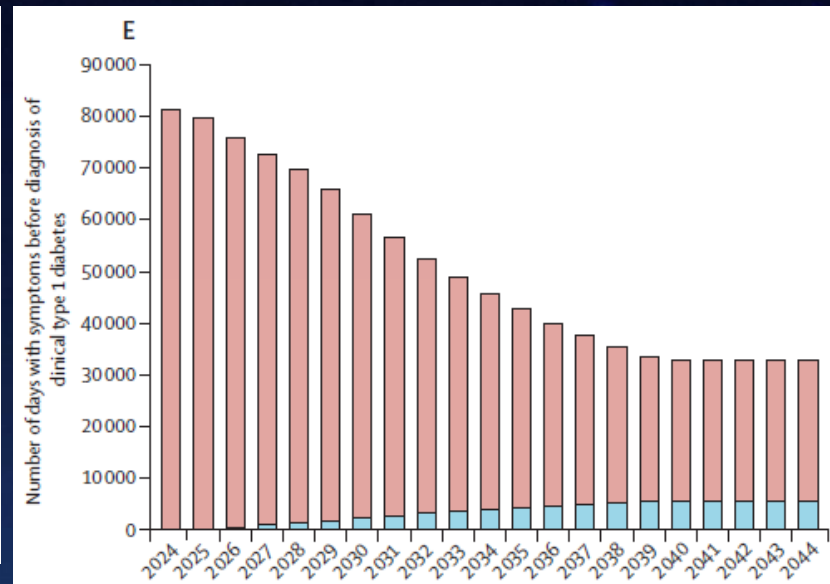
A decorrere dall'anno 2024



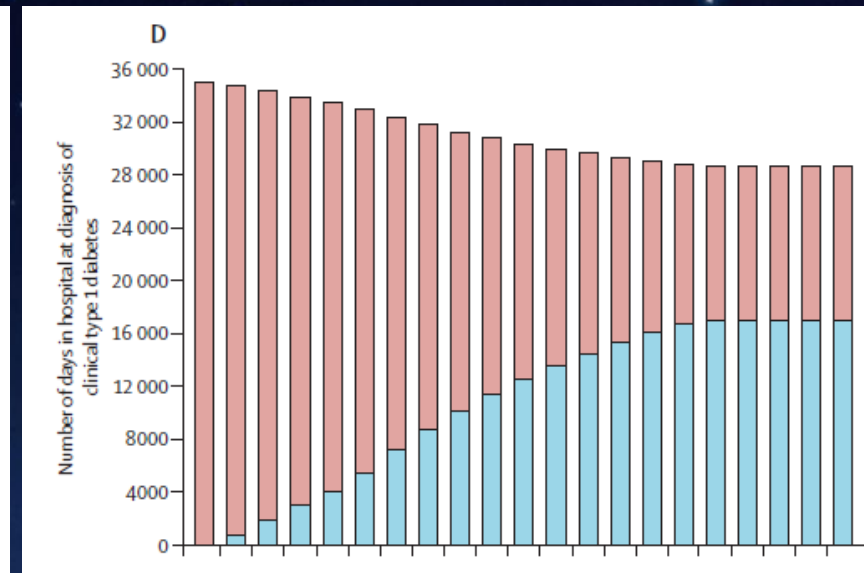
BENEFICI SCREENING DEL DIABETE TIPO 1



-30% DKA



-60% sintomi

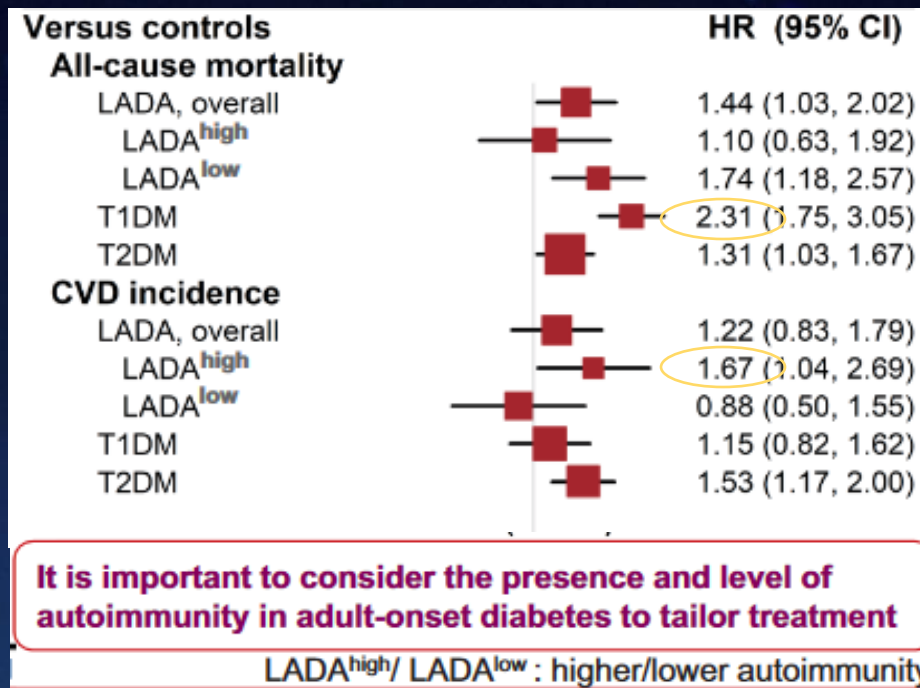


-18% ospedalizzazioni

Tuttavia...La diagnosi precoce e le cure che ritardano progressione prolungheranno il follow-up

ECCESSO DI MORTALITÀ e COMPLICANZE CV

ESTRID Study
DIACAM1 Study



DIACAM1 Study

1465 DM1 > 16 anni di età

Osservazione 2010-2020

Multicentrico (Castilla-La Mancha)

sponsor società scientifiche

4,03% decessi (1/25)

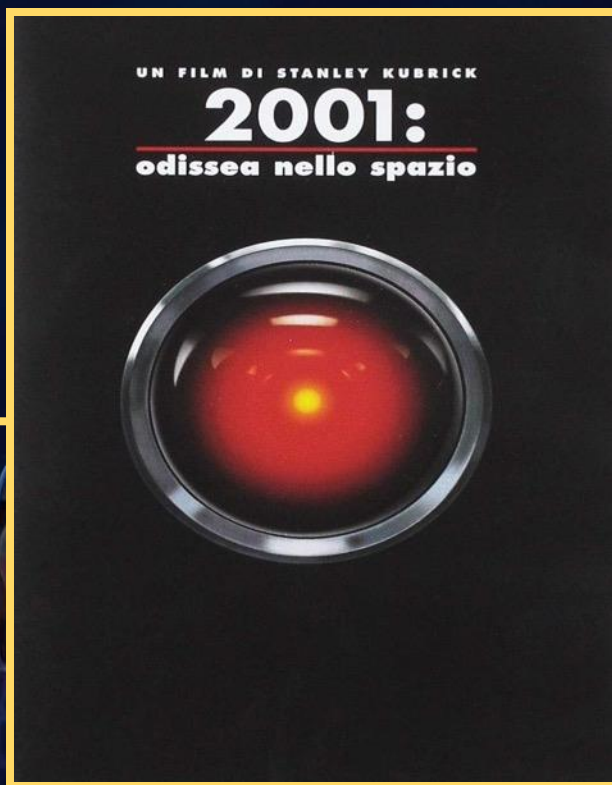
40,70% mortalità cardiovascolare

Per approfondire:

https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2016/09/03_AMD_Piemonte_Torino24_Ponziani.pdf

Wei Y et al., All-Cause Mortality and Cardiovascular and Microvascular Diseases in Latent Autoimmune Diabetes in Adults. Diab Care 2023

All-cause mortality and risk factors in patients with type 1 diabetes in Castilla-La Mancha, Spain. DIACAM1 2010–2020 study. Rprimary care diab 2024



Futuro probabile

“Happy Birthday:”

Forever young

Innovazione farmacologica e tecnologica:
Il futuro della Diabetologia

In **1874** Kussmaul describes the
air hunger of ketoacidosis

In **1924** First attempt to graft
pancreatic tissue to cure
diabetes by the English
surgeon Frederick Charles
Pybus



In **1964** Arnold Kadish of Los
Angeles designed and tested
the first insulin pump
to be worn

60 anni!!!

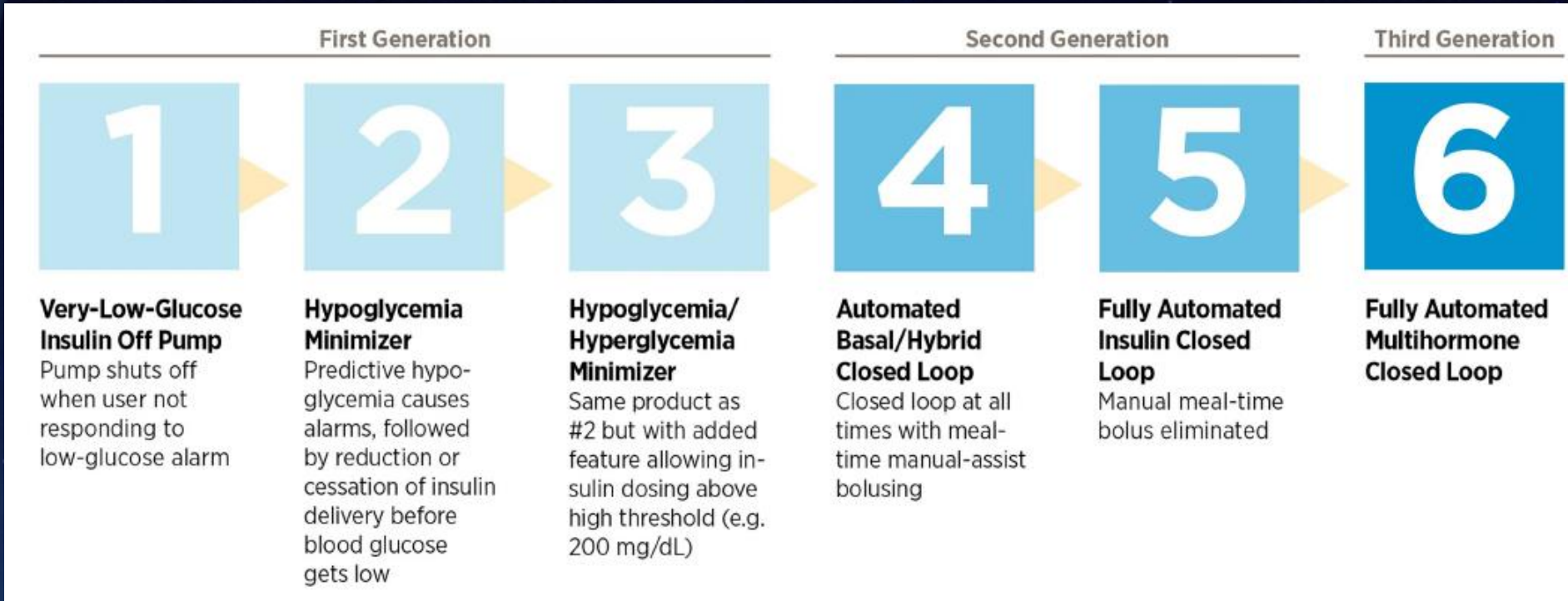
In **2004** Approval of Glulisine



“Happy Birthday:”

Forever young

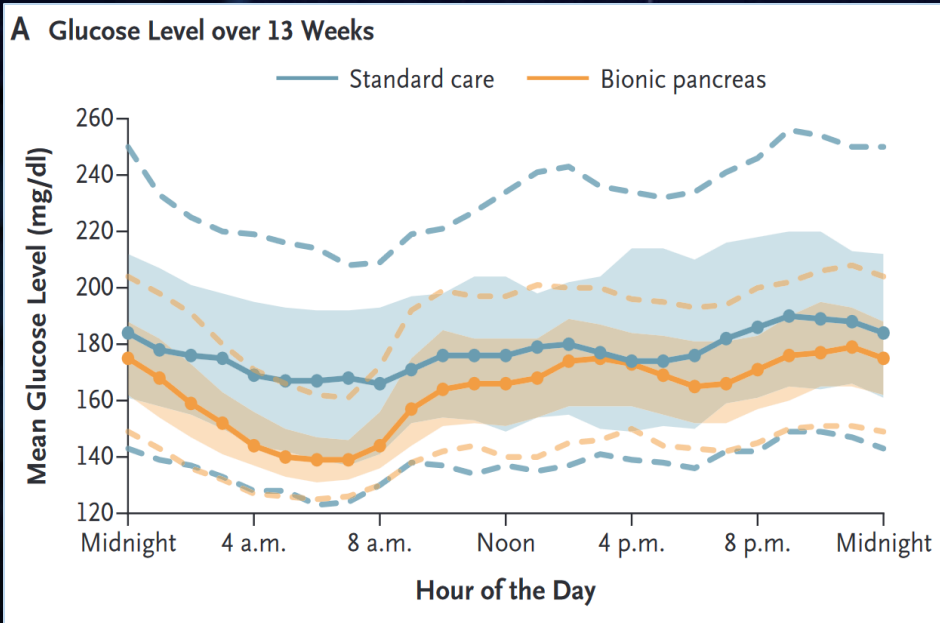
Innovazione farmacologica e tecnologica:
Il futuro della Diabetologia



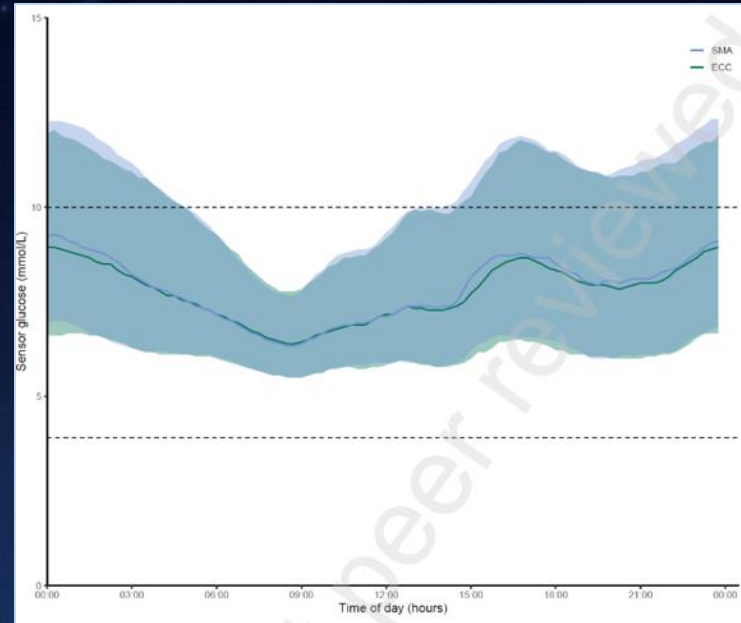
Limiti

- Insulina rapida non sufficientemente... rapida
- Carbocounting complesso e spesso comunque inaccurato

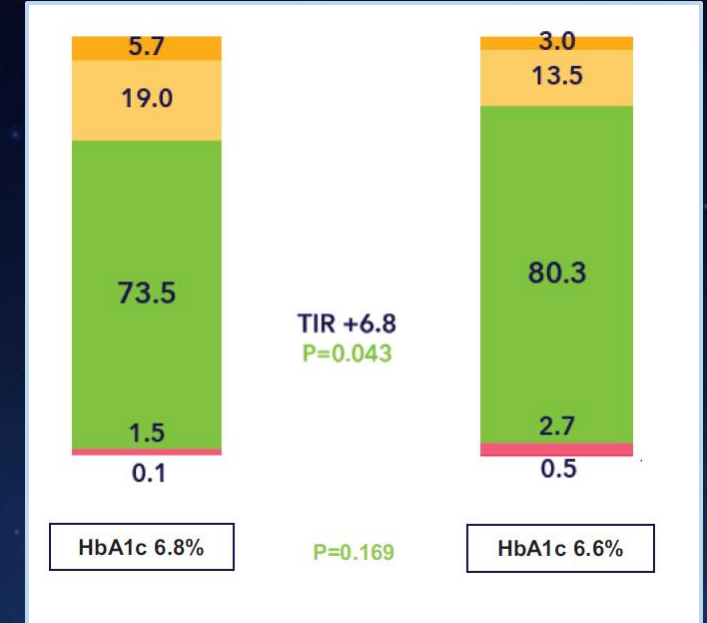
Closed loop con solo annuncio bolo



Usual, More than usual, Less than usual



Snack, Small, Medium, Large Meal



15-20g, 40-70g, 60-90g

Multicenter, Randomized Trial of a Bionic Pancreas in Type 1 Diabetes, NEJM 2022

Simplified meal Announcement study (SMASH) using Hybrid closed loop insulin delivery [...], Diab care 2023

Simplified Meal Announcement Vs Precise CHO Counting [...] Using the MiniMed 780G Advanced Hybrid Closed Loop System, Diab Care 2023

Closed loop biormonale: insulina+glucagone

Razionale

- Il glucagone previene l'ipoglicemia in modo migliore rispetto alla sospensione dell'insulina, ha effetto in 5 min (farmacocinetica più favorevole)
- La correzione delle iperglicemie può divenire più aggressiva

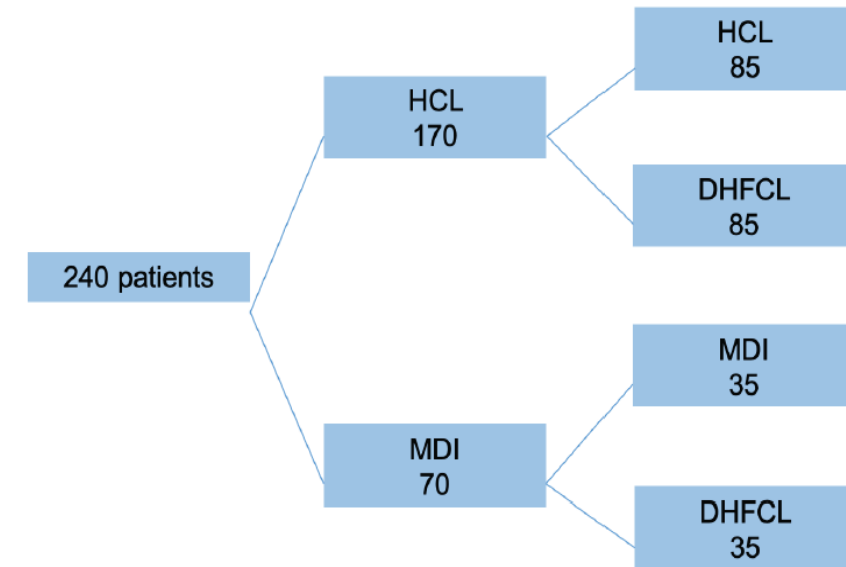
Trial DARE

- Reclutamento attivo (08/2023 – 02/2025)
- Danimarca, osservazione per 12 mesi
- DM1 adulti con HbA1c < 10,5% da MDI o HCL
- RCT 1:1

Jancev M, et al. *BMJ Open* 2023

Fully closed loop insulin delivery: are we nearly there yet? Boughton CK, 2021.

Closed loop insulin Delivery system: Past, Present and Future directions. Templer S, *Front. Endocrinol.*, 2022.



“Happy Birthday:”

Forever young

Innovazione farmacologica e tecnologica:
Il futuro della Diabetologia

INREDA AP

79 pazienti DM1 adulti

Lispro + Glucagen

Multicentrico, prospettico, single-arm

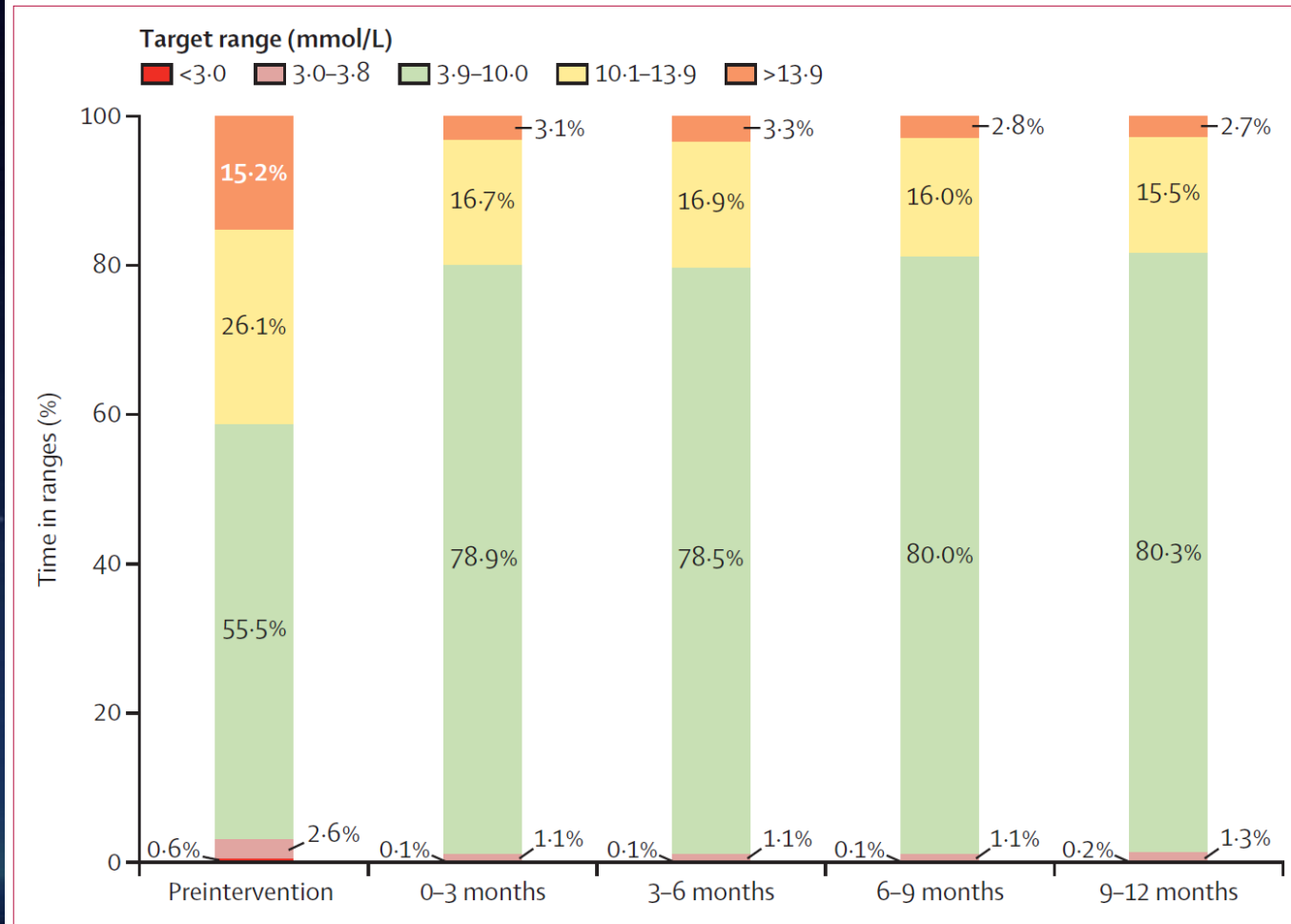
1 anno di osservazione

Continuation rate 87%

25% revisione terapia > 2 volte/trimestre

Eventi avversi da glucagone in riduzione dal
3° mese in poi:

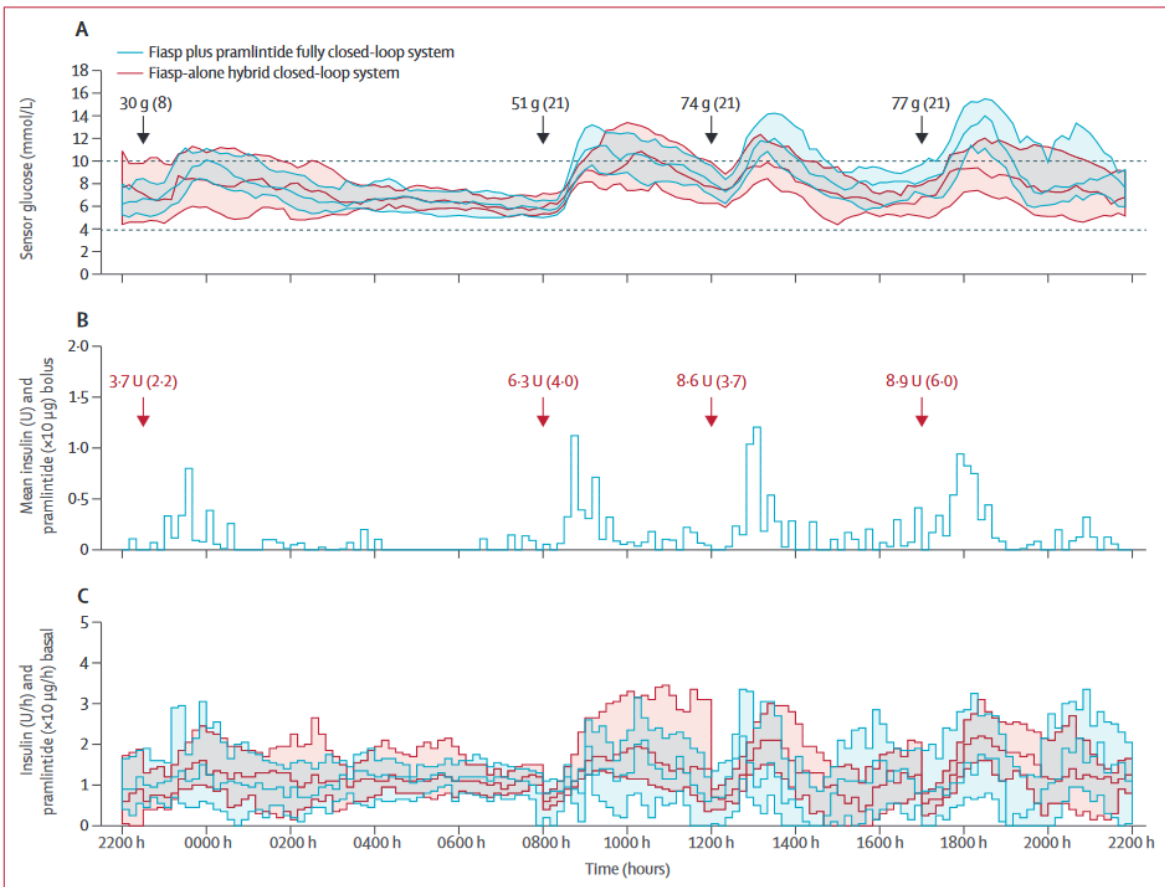
- Reazione nel sito di iniezione (27→17%)
- Nausea (26→12%)



C vanBon, Lancet Digit Health 2024

Fully closed loop insulin delivery: are we nearly there yet? Boughton CK, 2021.

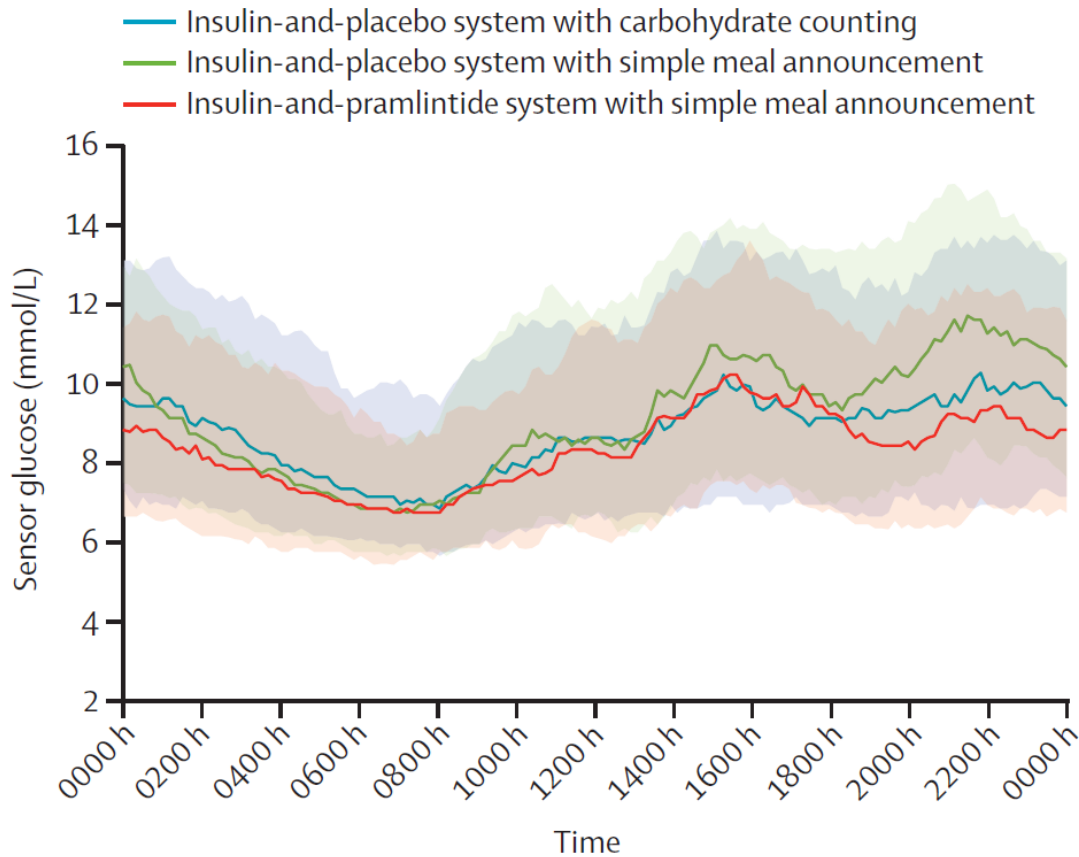
Closed loop insulin Delivery system: Past, Present and Future directions. Templer S, Front. Endocrinol., 2022.



Closed loop biormonale: insulina+pramlintide

Razionale

- Pramlintide è un analogo dell'amilina
- Dose stimata per pasto (30-60 mcg nel DM1), bolo dopo 45'
- Effetti: ritarda lo svuotamento gastrico, rallenta l'assorbimento degli zuccheri, inibisce la secrezione di glucagone e dà senso di sazietà
- Inoltre, riduce il peso corporeo ed ha un profilo favorevole su rischio CV
- Effetti collaterali GI (ripienezza, nausea) vs carbostress

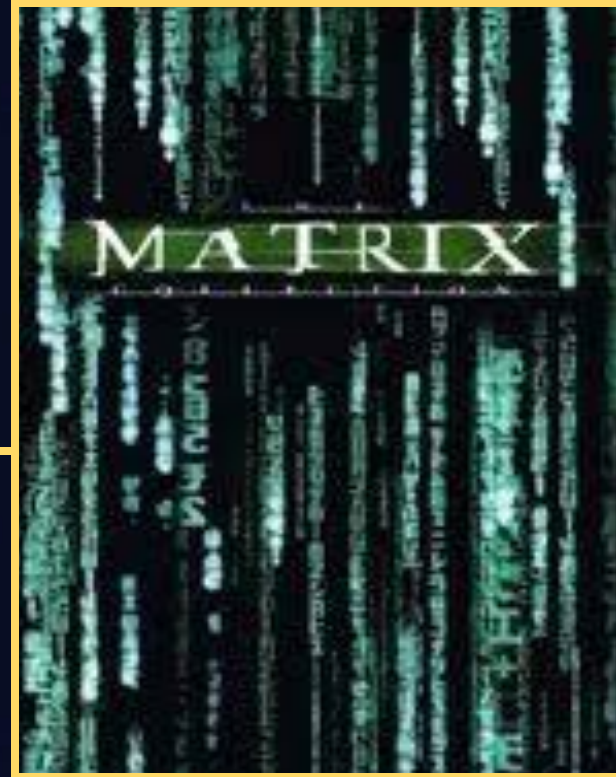


Closed loop biormonale: insulina+pramlintide

Razionale

- Pramlintide è un analogo dell'amilina
- Dose stimata per pasto (30-60 mcg nel DM1), bolo dopo 45'
- Effetti: ritarda lo svuotamento gastrico, rallenta l'assorbimento degli zuccheri, inibisce la secrezione di glucagone e dà senso di sazietà
- Inoltre, riduce il peso corporeo ed ha un profilo favorevole su rischio CV.
- Effetti collaterali GI (ripienezza, nausea) vs carbostress

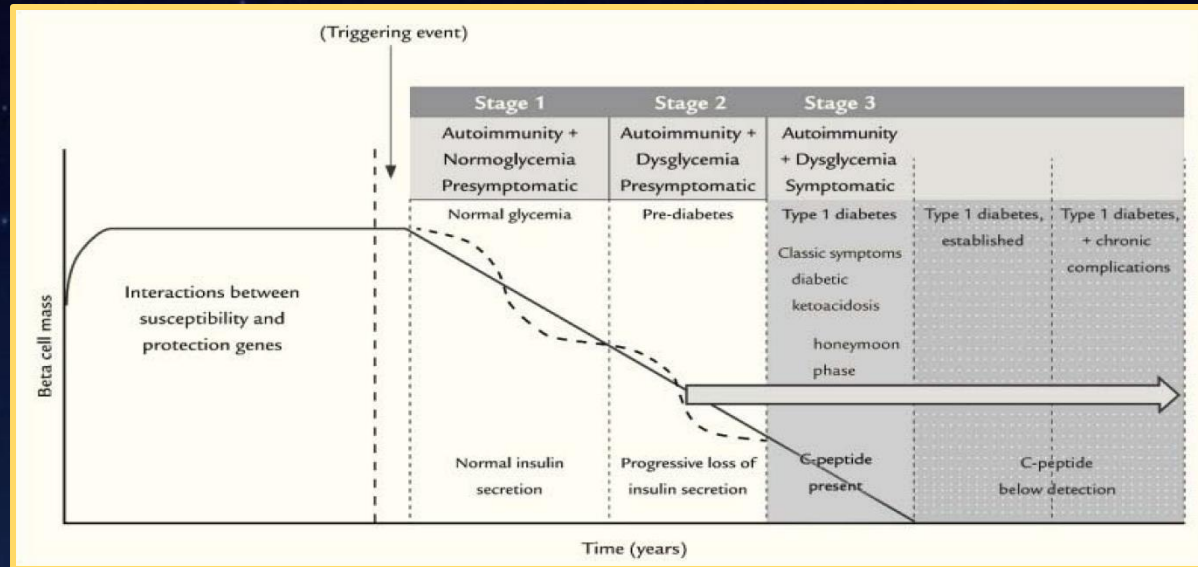
Futuro plausibile



“Happy Birthday:”

Forever young

Innovazione farmacologica e tecnologica:
Il futuro della Diabetologia



STADIO	Autoimmunità	OGTT	HbA1c	CGM (10 giorni)	Sintomi	Terapia
1	≥ 2 Auto Ab	Normoglicemia	≤ 5,7%	-	Assenti	sperimentali
2	≥ 2 Auto Ab	IFG ± IGT	5,7-6,4%	> 140 mg/dl > 10% del tempo	Assenti	sperimentali teplizumab*
3	≥ 1 Auto Ab	DM	≥ 6,4%	> 140 mg/dl > 20% del tempo	A volte presenti	Insulina

“ *Happy Birthday:* ”

Forever young

Innovazione farmacologica e tecnologica:
Il futuro della Diabetologia

DISEASE MODIFYING DRUGS... anche per il DM1?

In base al MOMENTO

- Prevenzione primordiale
- Prevenzione primaria
- Prevenzione secondaria
- Prevenzione terziaria

Probabilità di progressione:

2 Auto Ab → 70%

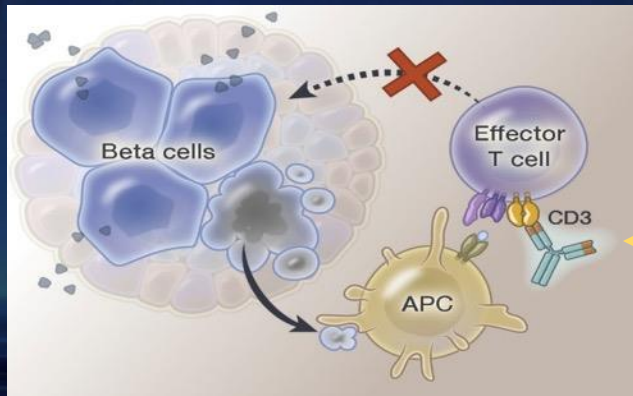
1 Auto Ab → 15%

0 Auto Ab → < 1%

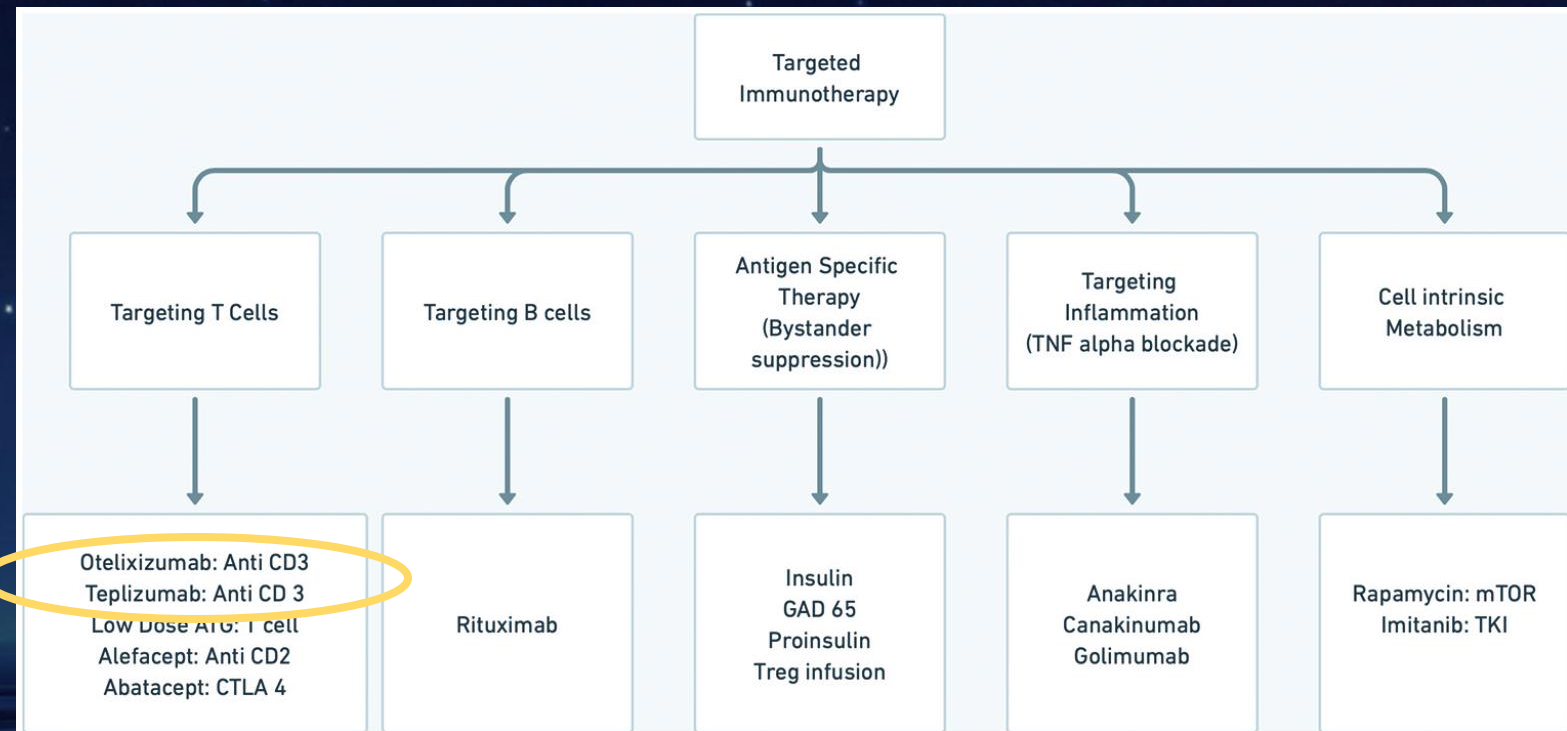
DISEASE MODIFYING DRUGS... anche per il DM1?

In base al MOMENTO

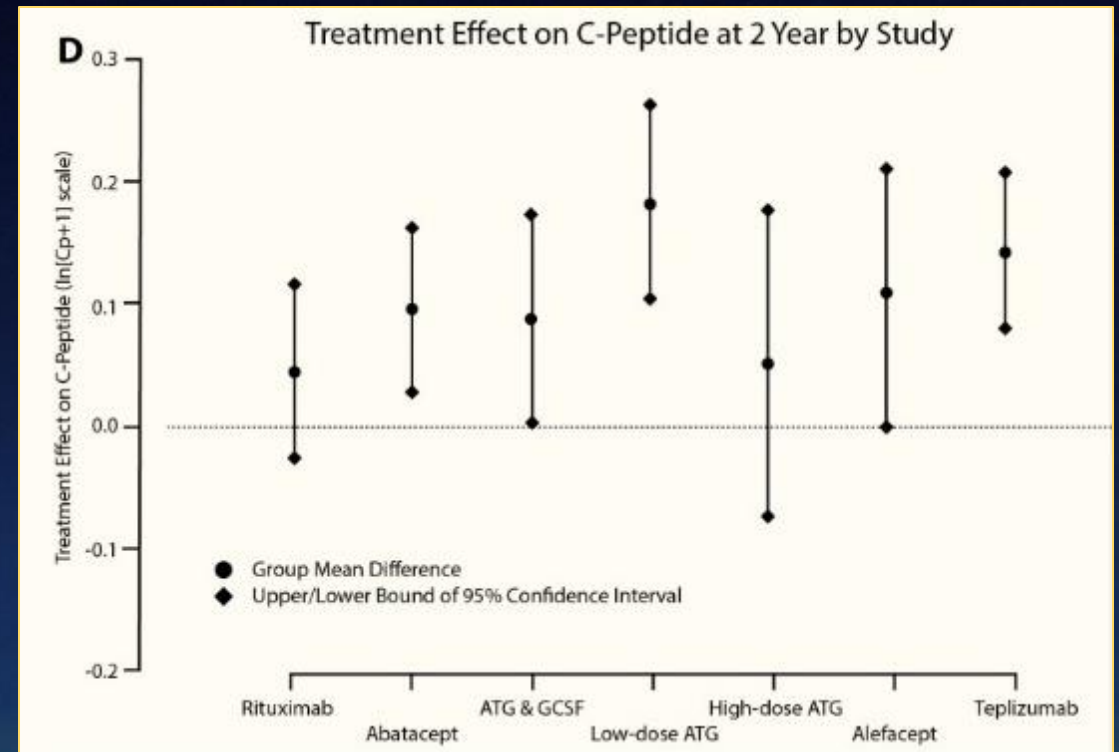
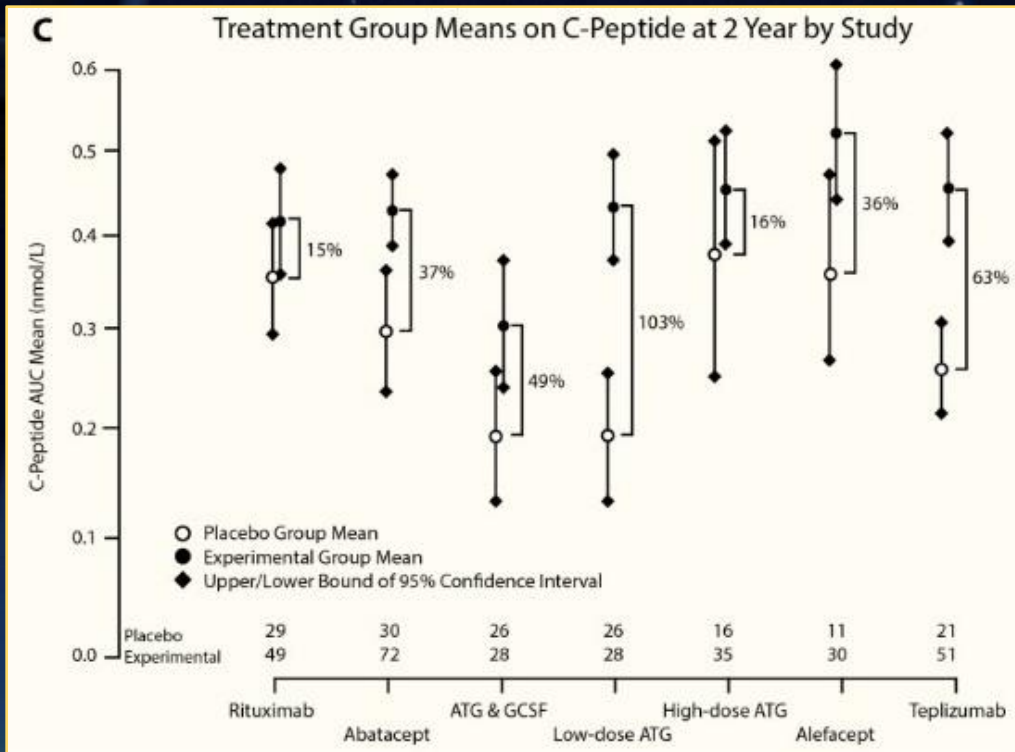
- Prevenzione primordiale
- Prevenzione primaria
- Prevenzione secondaria
- Prevenzione terziaria



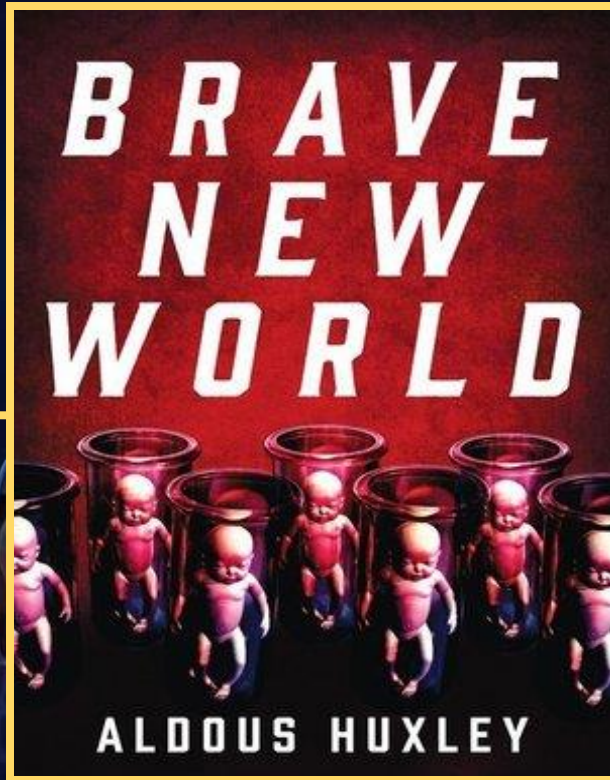
In base al TARGET di intervento



DISEASE MODIFYING DRUGS... anche per il DM1?



MA...applicazione tardiva, Eterogeneità studi clinici, mancanza di precisione/metodo



Futuro possibile

Obiettivo: β cell replacement

Ad oggi consiste nel trapianto allogenico di **pancreas o di β cellule** (intraepatiche)

Indicato per **ipoglicemia severa non percepita** (unawareness), **diabete instabile**

Unica tipologia di trattamento riconosciuta in grado di liberare i pazienti dalla necessità di somministrare insulina esogena e, di conseguenza, migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita

Tuttavia solo una % di pazienti risponde e resta **insulino-indipendente per 5 anni** al massimo, a causa della risposta infiammatoria-immunitaria o della mancata vascolarizzazione (danno ipossico già 1-2 settimane dal graft)

97% dei pazienti lo desidera

Soluzioni: terapia cellulare, terapia genica, bioingegneria

“ *Happy Birthday:* ”

Forever young

Innovazione farmacologica e tecnologica:
Il futuro della Diabetologia

β cell replacement: 1) Trovare la materia prima

Cellule endocrine: 2% (di cui 50% β) nel pancreas umano

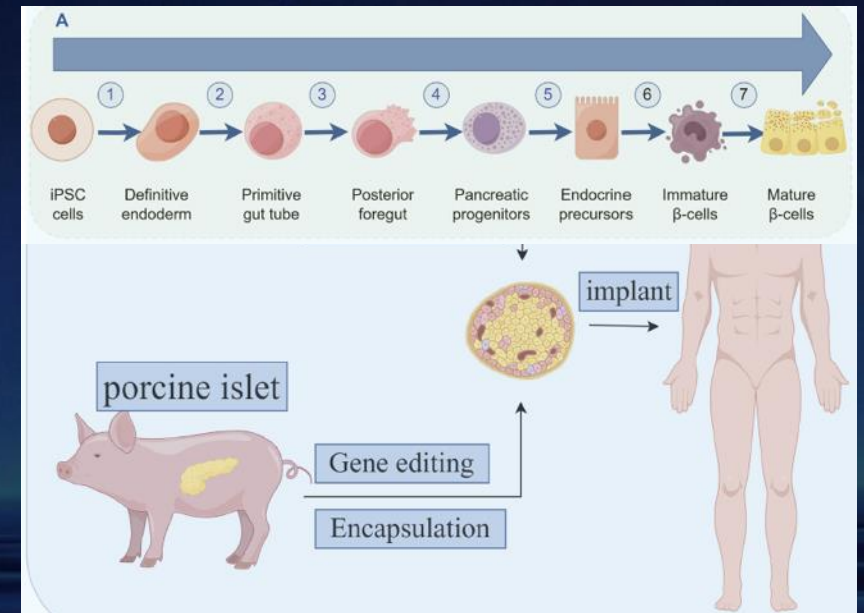
50-70% massa persa poche ore post-procedura
Necessarie 1000 cell/kg di peso (= 2-3 donatori)
Nei 2/3 donatori umani pancreas inutilizzabile

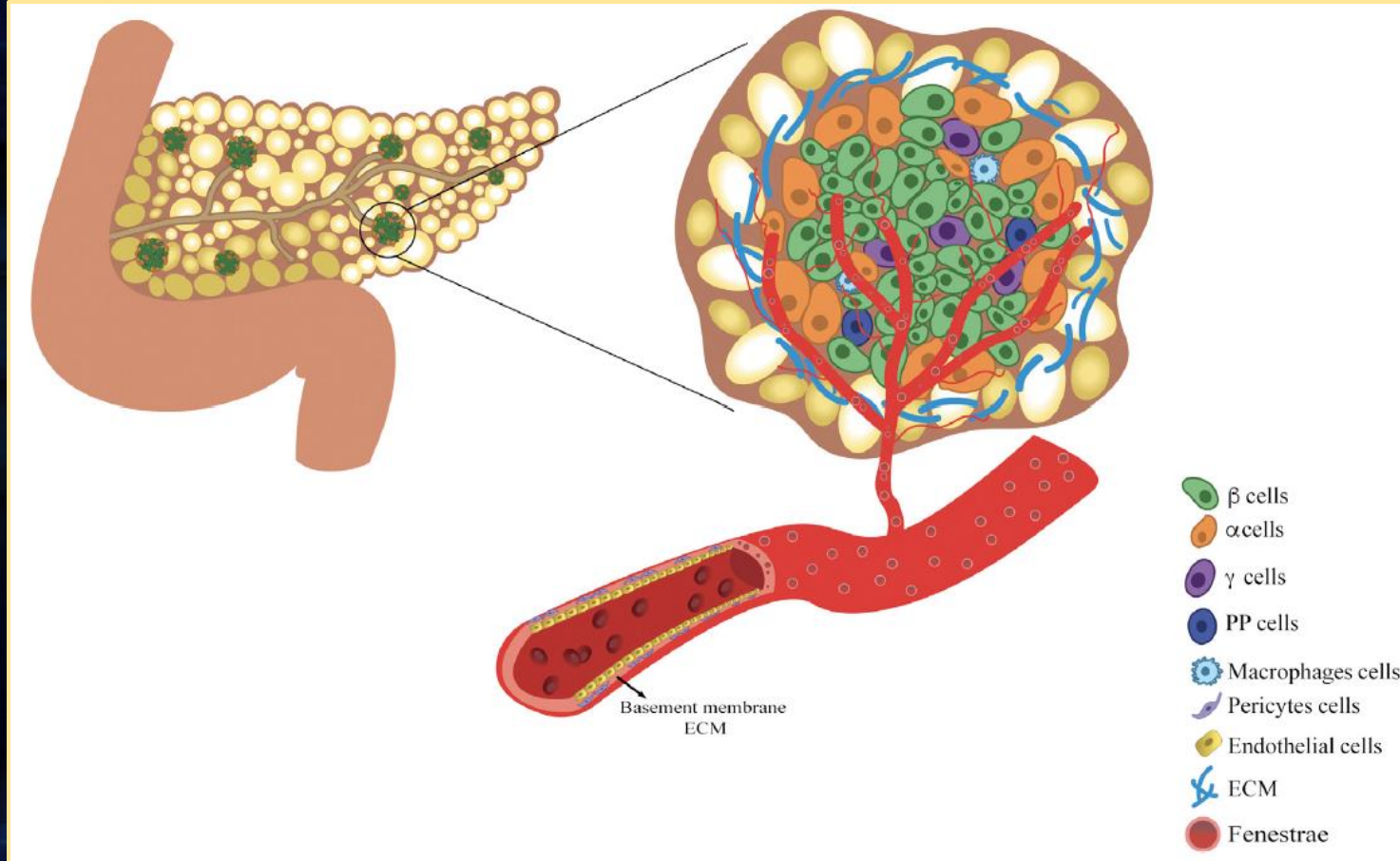
β cell replacement: 1) Trovare la materia prima

Cellule endocrine: 2% (di cui 50% β) nel pancreas umano

50-70% massa persa poche ore post-procedura
Necessarie 1000 cell/kg di peso (= 2-3 donatori)
Nei 2/3 donatori umani pancreas inutilizzabile

	Vantaggi	Svantaggi
Staminali	Modificabili con bioingegneria illimitatamente Produzione ‘industriale’ Incapsulabili	Difficoltà di coltivazione in vitro <u>Scarsa performance</u> Protocolli di produzioni Problemi etici
Suine	Materia prima ‘pronta’ <u>Buona performance</u> Incapsulabili	<u>Immunogenicità +++</u> Zoonosi (↓ se transgenici)





β cell replacement:

2) Ricreare la ‘nicchia’ (isola)
di sopravvivenza

Servono:

Cellule endocrine: 2% (di cui 50% β)

Ma anche:

Flusso ematico (15-20%) ‘glomerulare’
‘Room-mate’ (periciti, macrofagi...)
Network ECM 3D (non solo supporto
strutturale, ma anche reservoir di
fattori di crescita, anti-apoptotici e
stimolanti...)

Creazione di uno ‘scaffold’ con rete vascolare + microarchitettura

3D bioprinting (in fase esplorativa)

- Disposizione spaziale di cellule bioattive
- Incapsulamento con polimero naturale
- Architettura

Polimeri naturali

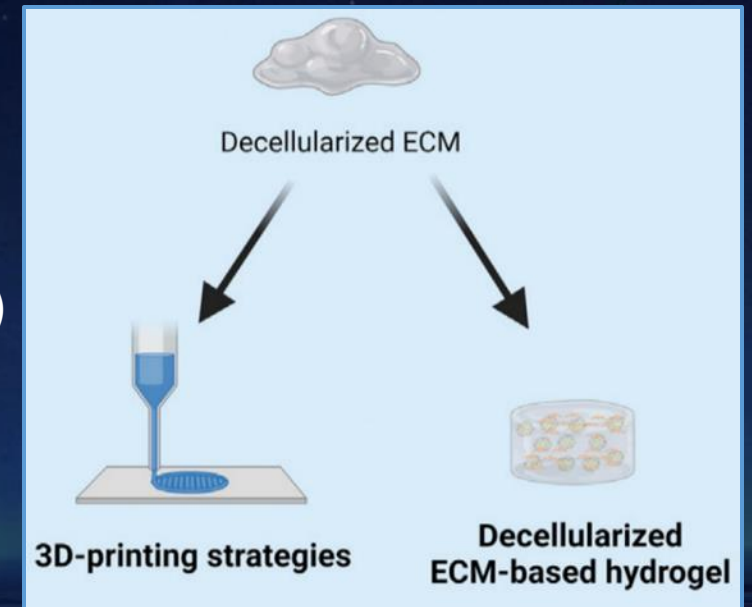
- CS@CMC, GelMA, HpfEMA, PTFE, hydrogel, silicone, PEG, PEGDA
- Permeabili
- Rilascio locale di immunosoppressori (mTOR, calcineurina, micofenolato)
- Rilascio locale di citochine e chemochine

Nuove sedi di trapianto

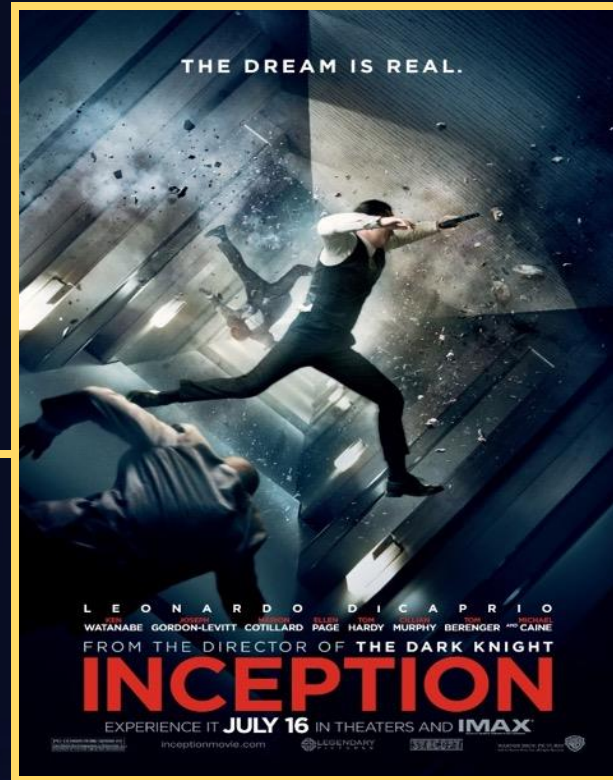
Sottocute, intramuscolo, omento, camera ant occhio

β cell replacement:

2) Ricreare la ‘nicchia’ (isola)
di sopravvivenza



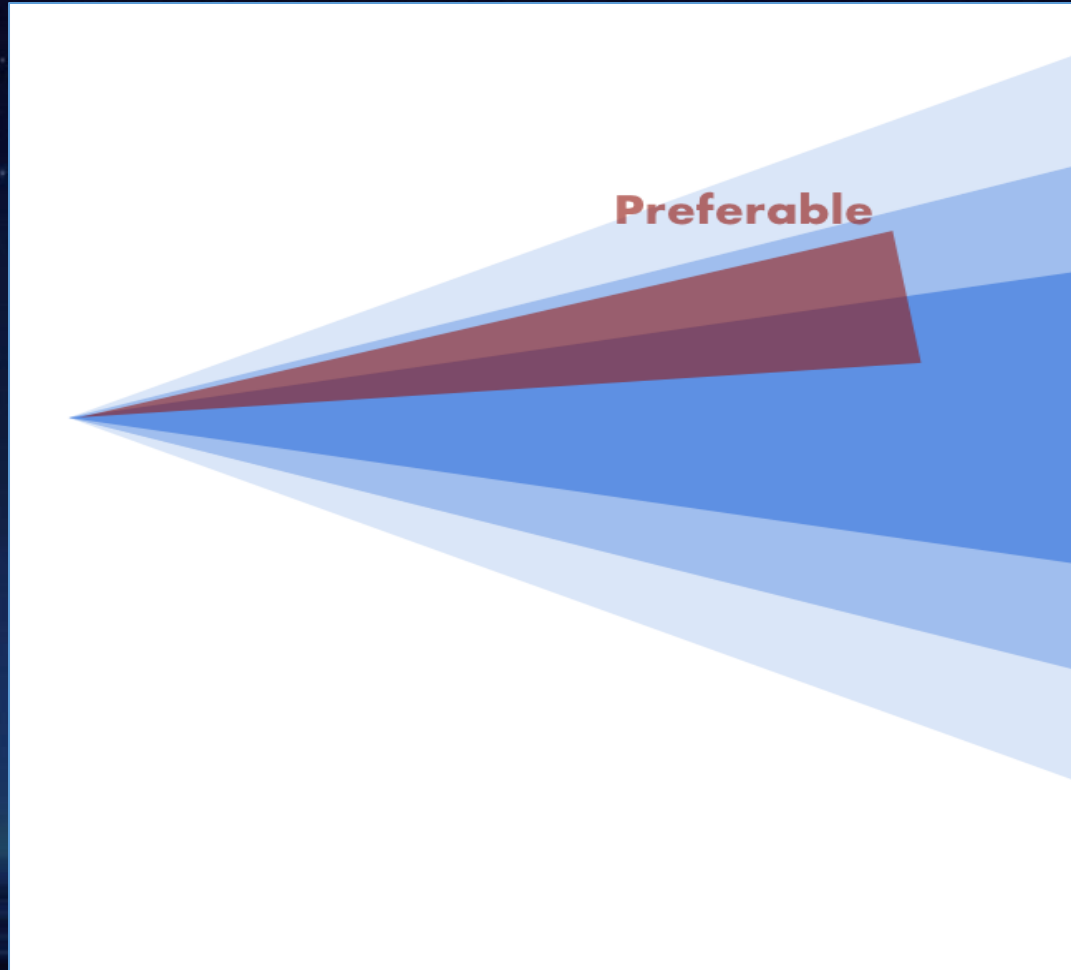
Futuro preferibile



“Happy Birthday:”

Forever young

Innovazione farmacologica e tecnologica:
Il futuro della Diabetologia



Joseph Voros's future cones.
La varietà dei futuri potenziali

Effect of 48 months of closed-loop insulin delivery on residual C-peptide secretion and glycemic control in newly diagnosed youth with type 1 diabetes

Study design & participants

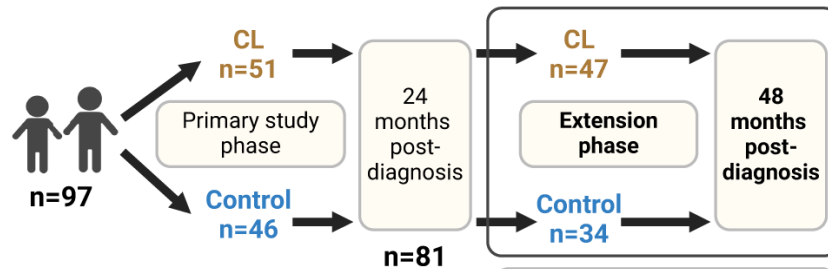
Aim: evaluate effect of **long-term intensive metabolic control** with hybrid closed-loop on residual C-peptide secretion and glucose control in **newly diagnosed children & young people** with type 1 diabetes



- Age 10 to 16.9 years
- After 24-month primary study phase
- Optional extension phase until 48 months post-diagnosis

Hybrid closed-loop (CL) compared to standard insulin therapy (Control) until 48 months post-diagnosis

Intervention



Fasting C-peptide & glucose, HbA_{1c} and 14-day masked CGM* at 36 months + 48 months
Continuous glucose monitoring.

Results

No difference in fasting C-peptide corrected for fasting glucose at 48 months between groups.

Glycemic outcomes favor CL :

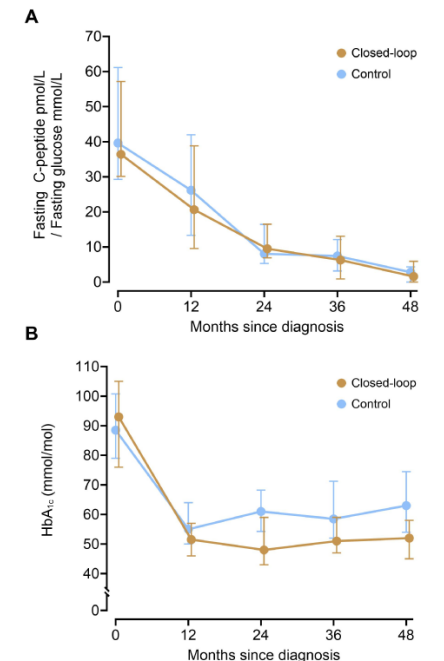
- **Time in target glucose range***
↑ 12 percentage points
- **HbA_{1c}**
↓ 10mmol/mol (0.9%)
- **Time below range***
↔ 0.5 percentage points

Conclusion:

Improved glycemic control was sustained over 48 months after diagnosis with closed-loop insulin delivery compared to standard therapy in youth with type 1 diabetes. This did not appear to confer a protective effect on residual C-peptide secretion.

*Sensor-based glucose metrics were calculated from 14 days of masked data from Abbott FreeStyle LibrePro Flash Glucose Monitoring System.

Longitudinal C-peptide and HbA_{1c}



Panel A: Longitudinal fasting C-peptide adjusted for fasting plasma glucose. Panel B: Longitudinal glycated hemoglobin (HbA_{1c}). The ± bars represent interquartile ranges.

1

Adozione precoce
della tecnologia

“ Happy Birthday: ”

Forever young

Innovazione farmacologica e tecnologica:
Il futuro della Diabetologia

2

Riconsiderare
terapie aggiuntive
per la prevenzione
delle complicanze

Closed loop + SGLT2i

Study	SGLT-2i Used	Participants/ Duration	Aim	TIR	Hypo- Glycemia	Insulin Use	DKA
Biester et al., 2021 [180]	Dapagliflozin 10 mg (b.i.d.) vs. placebo	30 T1DM (15 adolescents and 15 young adults) 24 h intervention	To assess whether adding Dapagliflozin to HCL could reduce the need for carbohydrate counting in T1DM without worsening glucose control	Significant increase in TIR: 88 ± 6% Dapagliflozin vs. 50 ± 13% in placebo and decrease in variability and nocturnal hyperglycemia	No increase	22% reduction in TDD for Dapa	No DKA, but average ketone levels were increased in Empa group vs. placebo (0.29 vs. 0.16 mmol/L, p < 0.001)
Haidar et al., 2021 [158]	Empagliflozin 25 mg vs. placebo	30 T1DM adults 9-14 h intervention	To assess whether adding Empagliflozin to HCL could reduce the need for carbohydrate counting in T1DM without worsening glucose control	Similar TIR (68 ± 16% and 70 ± 23%) and CV (31 ± 7% and 30 ± 9%) for meal announcement with Empa vs. carb-counting with no Empa	No difference between groups	Insulin delivery was lower with Empa and carb-counting vs. carb-counting strategy with no Empa (23.7 ± 13.1 vs. 26.2 ± 15.5 U; p = 0.054)	Ketone levels were higher in the Empa group (0.22 ± 0.18 mmol/L) than in the placebo group. (0.13 ± 0.11 mmol/L, p < 0.001)
Garcia-Tirado et al., 2022 [171]	Empagliflozin 5 mg vs. placebo	35 T1DM adults 2-4 weeks intervention	The primary endpoint was TIR during daytime while on AID. Secondary endpoints included 24/7 average glucose, hypoglycemia, and hyperglycemia	On AID, Empa vs. placebo had higher daytime TIR 81% vs. 70% (p = 0.001). PLGS, 80% vs. 70% (p = 0.001)	There is no increase with Empa. Time in hypoglycemia vs. placebo	TDD was lower both on AID (23.7 vs. 26.2 U/d, 40% reduction) and with HCL (23.7 vs. 26.2 U/d, 5% reduction) (p < 0.001)	One episode of DKA with AID site
Pasqua et al., 2023 [156]	Empagliflozin 2.5 mg vs. Empagliflozin 5 mg vs. placebo	24 T1DM adults 3 × 14 days intervention	The primary endpoint was TIR. Secondary endpoints included SD of glucose, proportion of participants with TIR > 70%, and TAR, TBR, total daily insulin doses, and mean daily morning ketone levels.	TIR was 70.0 ± 8.8% for 2.5 mg Empa, 75.5 ± 8.8% for 5 mg Empa, and 59.0 ± 9.0% for placebo (p < 0.0001)	No difference	Insulin doses were lower with 2.5 mg Empa (p = 0.025) and 5 mg Empa (p < 0.001) compared to placebo (6.3 ± 4.4 u/day with 5 mg Empa; p < 0.001)	ketone levels were few, with slightly more with 5 mg Empagliflozin
Haidar et al., 2022 [178]	Empagliflozin 25 mg	27 T1DM adults 4 weeks intervention	The primary outcome was TIR over 4 weeks.	TIR was 75.5 ± 8.8%, 68.2 ± 9.1%, 69.3 ± 10.7%, and 57.9 ± 13.2% with HCL plus Empa, HCL plus placebo, SAP plus Empa, and SAP plus placebo.	No severe Hypo	Empa reduced TDD compared to placebo both with HCL (p = 0.0003) and SAP therapy (p = 0.0003) by an identical value of -5.3 U/d (-8.4 to -2.1), RR = 9%.	No DKA Empa increased mean fasting ketone levels.

↑ TIR

No ipo

↓ TDD

1 DKA

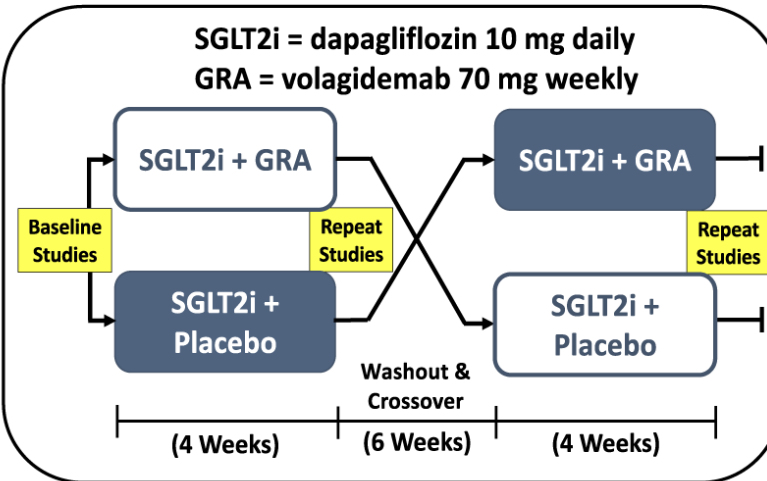
Combination Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor + Glucagon Receptor Antagonist (GRA) in Adults With Type 1 Diabetes Using CGM and Continuous Subcutaneous Insulin Infusion

Hypothesis

Combining an SGLT2 inhibitor with a GRA will:

1. Improve glycemia
2. Reduce insulin use
3. Reduce ketogenesis during insulinopenia

Study Design (n=12)



Results

With combination therapy:

- Average glucose ↓ 19 mg/dL
- Time in range ↑ 16%
- No increased hypoglycemia
- Total insulin use ↓ 27%
- Ketones in insulinopenia ↓ 17%

Conclusion: Combination SGLT2 inhibitor + GRA is a promising adjunctive therapy strategy for type 1 diabetes

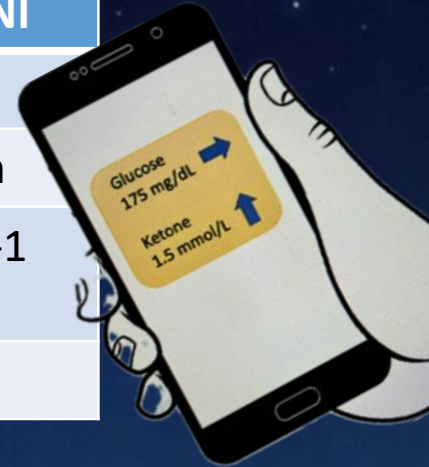
News soci AMD: <https://aemmedi.it/antagonista-recettoriale-del-glucagone-in-add-on-allinsulina-una-nuova-chance-alluso-degli-sgl2i-nel-diabete-tipo-1/>

2
Riconsiderare
terapie aggiuntive
per la prevenzione
delle complicanze

Chetometria (CKM) vs monitoraggio chetoni urinari

β -idrossibutirrato POC o interstiziale vs acetoacetato urinario

VANTAGGI	SVANTAGGI	POSSIBILI APPLICAZIONI
Diagnosi tempestiva	Doloroso (pungidito)	Monitoraggio DM1
Correla con terapia in atto	Dispositivo ad hoc	SGLT2i on top of insulin
Lunga conservazione strisce monoconfezione	Costi strisce reattive	Terapie anti PD1 e PDL-1
Anche se disidratazione	Interferenti (es vit C)	Dieta chetogenica



3

Garantire la
sicurezza (e le cure)

RCT e RWE confermano elevate

sensibilità (100%) e specificità (89%) per conferma DKA (> 3 mmol/L)

sensibilità (100%) e specificità (87%) per esclusione DKA (< 1 mmol/L)

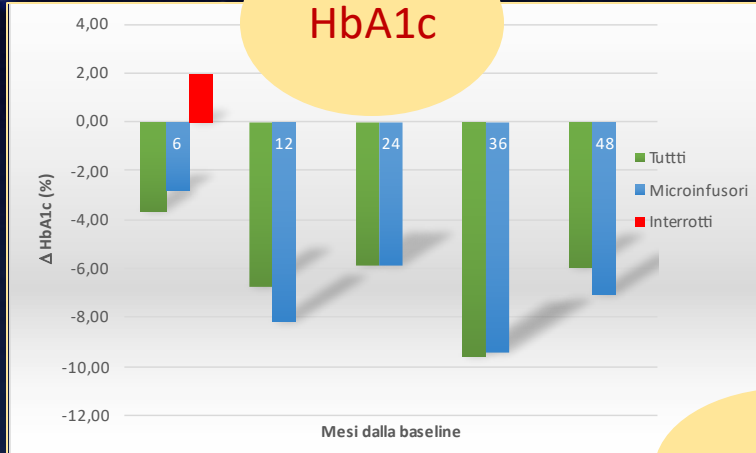
“Happy Birthday:”

Forever young

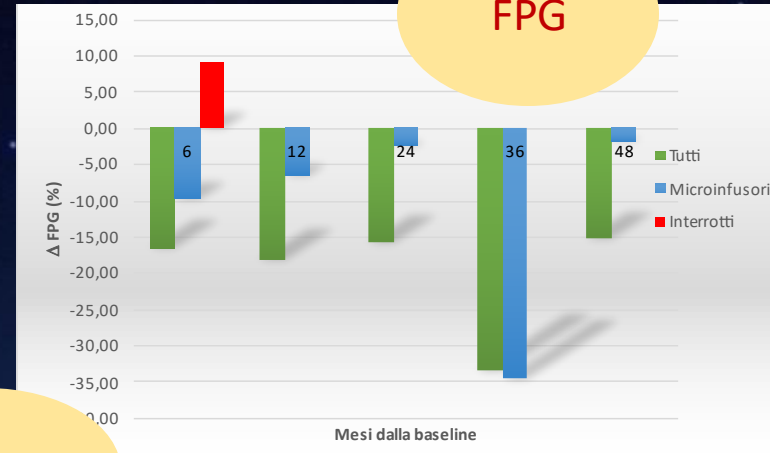
Innovazione farmacologica e tecnologica:
Il futuro della Diabetologia

La nostra esperienza...

HbA1c



FPG



1 DKA

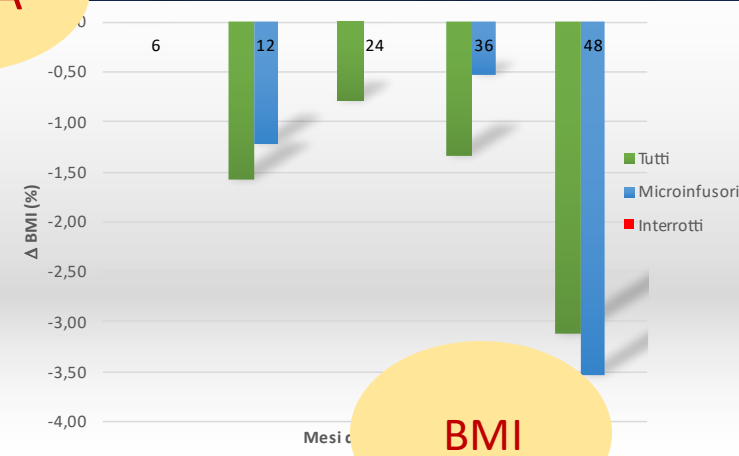


A.S.L. TO4

Azienda Sanitaria Locale
di Ciriè, Chivasso e Ivrea

*Farmaco distribuito da Farmacia Ospedaliera senza
costo aggiuntivo per i pazienti

BMI



82 DM1, età media 44 anni,
durata DM 23 anni,
45 in CSII/CL,
83% Dapagliflozin,
17 % Empagliflozin

Conclusioni

È atteso che la prevalenza del diabete di tipo 1 aumenti significativamente nei prossimi anni. I programmi di screening aiuteranno a prevenire le complicanze acute, ma aumenteranno il carico gestionale per il follow-up dei pazienti pre-sintomatici.

Probabilmente il **progresso tecnologico** condurrà all'utilizzo di sistemi avanzati completamente automatizzati e pluriormonali.

È plausibile ipotizzare che anche per il diabete tipo 1 saranno disponibili più cure **in grado di modificare la storia naturale di malattia**, mentre il **trapianto** di beta-cellule resta un'opzione teoricamente possibile, ma ancora gravata da criticità.

Nel frattempo, è auspicabile che le **opzioni terapeutiche già disponibili** e che hanno dimostrato di migliorare il controllo glicemico e contrastare le complicanze croniche di malattia **siano adottate precocemente, seppur con attenzione agli aspetti di sicurezza.**



Grazie

Pour ce qui est de l'avenir,
il ne sagit pas de le prevoir,
mais de le rendre possible.

Antoine De Saint-Exupéry

