

Conferenza

14 dicembre 2021

---

## 100 anni di storia della terapia insulinica (1921-2021), il racconto. E l'evoluzione della terapia insulinica con le altre innovazioni terapeutiche nel diabete

**R. Giordano**

### **Premessa**

Nel 1921, alcuni ricercatori dell'Università di Toronto fecero una scoperta scientifica che rivoluzionò per sempre il trattamento del diabete: la scoperta dell'insulina. Negli ultimi 100 anni, sono stati compiuti grandi progressi nel trattamento insulinico per aiutare le persone con diabete. La scoperta dell'insulina e gli sviluppi successivi hanno rivoluzionato il trattamento del diabete, cambiandolo e salvando le vite delle persone. Vogliamo celebrare insieme i 100 anni dalla scoperta dell'insulina e dal suo lancio, ricordando i progressi che sono stati fatti e quelli che continueremo a fare per migliorare le soluzioni terapeutiche per centinaia di milioni di persone nel mondo. Nel 1922, Leonard Thompson, un ragazzo di 14 anni sul punto di morte a causa del diabete, è stata la prima persona al mondo a ricevere una iniezione di insulina. I suoi valori di glucosio rientrarono nella norma nell'arco di 24 ore. Sebbene siano stati fatti progressi dai tempi di Leonard Thompson, la lotta contro il diabete non è ancora finita.

### **La storia della scoperta dell'insulina**

Voglio iniziare la mia relazione, in cui racconterò la storia della scoperta dell'insulina nel centenario di questo straordinario evento, 1921-2021, con una citazione proprio di Banting, lo scopritore, sul senso della vita e di come le casualità la

possono indirizzare in un modo o in un altro, prendendo o perdendo il treno giusto.

*“A me è successo: stavo sbuffando ed arrancando sopra il mio treno su per la collina, ed il motore pur andando a tutta forza era lento e impantanato nella fanghiglia ed allora, sono saltato su di un'altra locomotiva, che andava in senso inverso, ho impresso una ulteriore accelerazione alla mia vita ed ho cominciato ad andare veloce su di un morbido, nevoso manto stradale.*

*Il potere o le capacità non servono a niente se non si corre sulla strada giusta. Le persone hanno diverse possibilità di arrivare al potere o di fare le cose migliori. Ma la domanda che ci si pone sempre è: siamo sulla strada giusta?*

*Il nostro viaggio è quello che doveva essere, o stiamo sbagliando direzione?*

*Il nostro tempo è determinato, ed è difficile da misurarsi, scorre via ma scorre sulla strada che è stata segnata dalla locomotiva che noi abbiamo scelto. Questo non va mai dimenticato.*

*In una notte d'insonnia, quando pensavo ai miei debiti, a quanto fossi infelice, e non mi riusciva d'addormentarmi, ebbi l'idea che avrebbe cambiato la storia del diabete. Stavo leggendo un articolo pubblicato su una rivista medica che mi era arrivata quel giorno, dal titolo “La relazione tra le isole di Langerhans*

*ed il diabete in un caso di litiasi pancreatica” di un certo Moses Barron.*

*Tra le varie cose c’era scritto che chi aveva un danno delle isole di Langherans diventava diabetico e che il danno era un danno da ostruzione....”*

Queste le parole di Banting, ma io voglio raccontarvi questa storia dall’inizio e la storia comincia con l’allargarsi del conflitto della Grande Guerra.

Frederick Banting si presenta volontario, viene arruolato e mandato in Europa, passando il 1917 a Londra, nelle retrovie, in forza al Canadian Army Medical Corp. L’anno dopo, nel **1918**, diventato il capitano Banting raggiunge il fronte in Francia. E diventa un eroe di guerra. Premiato con la *Military Cross* per il coraggio sotto il fuoco, ferito in azione da uno shrapnel durante le ultime settimane del conflitto nella battaglia di Amiens Cambrai, il giorno 2 settembre. Tornato in patria, nel marzo del 1919, dopo una lunga convalescenza in Inghilterra, riprende l’attività di medico, ed è desideroso di cominciare a guadagnare per potersi sposare con Edith la sua fidanzata. Ma fa la fame, ed ha difficoltà persino a trovare pazienti. Una notte legge quell’articolo sull’ormone “Misterioso” del pancreas che regola la secrezione del glucosio...

*“Sì. L’idea mi è venuta in Sogno, quella famosa notte d’insonnia ed infelicità. Mi sveglio di soprassalto, per colpa di una sirena antinebbia che geme poco lontano, e che mi sembra la sirena della contraerea che tanto mi dava inquietudine quando stavo in trincea. Mi tiro su a sedere sul letto, tutto sudato, dopo essere stato sballottato in un incubo in cui si uniscono una realtà grottesca e dei sogni folli e paurosi. Guardo l’orologio: sono le due. Accendo una lampada e prendo un appunto: ‘Legare i dotti pancreatici di un cane. Aspettare sei – otto settimane per la degenerazione. Prendere il residuo e farne un estratto, contro la glicosuria’. Poi spengo la luce, torno nel buio*

*e riprendo a dormire, in compagnia dei miei fantasmi”.*

E, consigliato da un amico, va a Toronto dal famoso professor Macleod, grande esperto del ramo, per chiedergli di supportarlo in una ricerca. Gli tocca una lunga attesa in anticamera sotto gli occhi scrutanti della segretaria prima di essere ricevuto.

La segretaria, che si chiamava Maynard, è seduta davanti a lui, e faceva finta di occuparsi di una pratica, ma in realtà con la coda dell’occhio scrutava incuriosita Fred. Il quale poco prima di entrare si era reso conto di avere una macchia sulla giacca ed allora aveva messo le braccia incollate al corpo in modo tale da nasconderla.

Viene fatto entrare nello Studio di Macleod. Ecco il dialogo tra i due!!!

BANTING: *“Grazie Professore per avermi concesso questo appuntamento. Lei, che è uno dei maggiori esperti del metabolismo dei carboidrati”.*

MACLEOD: *“Prego, dottore. Si accomodi. Ho letto quello che mi ha scritto. Vorrebbe fare una sperimentazione che sicuramente è molto interessante, me ne esponga i contenuti in sintesi”.*

BANTING: *“Allora... A provocare il diabete è la carenza di una secrezione interna ormonale del pancreas, ma sappiamo che il pancreas ha anche una secrezione esterna, il succo pancreatico, che serve per la digestione. Allora, io penso che si possa riuscire ad isolare l’ormone, che vorrei chiamare isletina...”*

MACLEOD: *“Isletina, isletina... non suona bene. Sarebbe più bello... Insulina, visto che parliamo delle isole di Langherans, le pare?”*

Ribatte Macleod da subito più innamorato di quel nome che della sperimentazione in sé.

BANTING: *“L’ormone si può isolare ostruendo con un legamento nell’animale il dotto pancreatico, io sono anche chirurgo. E favorire così la degenerazione di una porzione del pancreas, per ottenere la secrezione interna libera da quella esterna. Ovviamente*

*allo scopo di utilizzarla nella terapia dei diabetici. Quindi professore le chiedo di supportare questa mia sperimentazione. Penso di poter ottenere grandi risultati”.*

Macleod per la prima volta lo guarda in volto, con un atteggiamento paternalistico e tollerante, che a Banting dà subito fastidio, mentre si accende la pipa.

MACLEOD: *“Già molti altri hanno tentato di preparare un estratto di pancreas contenente la secrezione interna. Ed hanno fallito proprio perché il contenuto era pieno anche dei fermenti digestivi della secrezione esterna e questi distruggono la secrezione interna”.*

BANTING: *“Scusi ma io insisto Professore! Proprio il legamento dei dotti pancreatici risolverà il problema, perché avrà come effetto la distruzione delle cellule produttrici dei fermenti digestivi”.*

Macleod butta un occhio all’orologio, s’è fatto tardi, vorrebbe iniziare a leggere le lettere che si trovano sulla sua scrivania, e sta diventando un po’ meno tollerante.

MACLEOD: *“Io penso che lei... dottor Banting, ha solo una vaghissima idea sui lavori che sono stati scritti riguardo agli effetti degli estratti pancreatici nel diabete. Quindi: non conosce la letteratura, forse ha anche delle carenze in fisiologia, e non è informato sugli esperimenti che stanno facendo in Germania ed in Romania su questo ormone. E per finire è solo un giovane chirurgo con nessuna esperienza sui metodi di laboratorio”.*

BANTING: *“È vero, non ho esperienza nella ricerca fisiologica, cito un solo articolo di una rivista e non conosco cosa altro è stato scritto. E mi rendo anche conto che un professore eminente come lei non dovrebbe perdere tempo e denaro, senza delle garanzie scientifiche. Ma io so che posso farcela. Si fidi di me”.*

MACLEOD: *“E cosa farà dopo che la legatura avrà portato a degenerazione il pancreas.? Quale sarà il passo seguente? Come riuscirà a provare di avere la secrezione interna?”*

BANTING: *“Inoculando l’estratto del pancreas atrofizzato in un animale diabetico”.*

MACLEOD: *“Quindi vuole fare una specie di trapianto?! E l’estratto vuole somministrarlo via endovena?... Oppure? E quale sarà la reazione dell’organismo?”*

Dopo questa domanda che non voleva risposta, Macleod chiude gli occhi per un tempo indefinito, tormentando i suoi importanti baffi neri, poi si alza dalla sedia.

MACLEOD: *“Insulina... che bel nome dal latino! Il progetto ha molti punti deboli, comunque vale la pena di condurre una ricerca sul tema. Non fosse altro per eliminare sperimentalmente questa possibilità. Anche un risultato negativo potrebbe avere un grande valore dal punto di vista fisiologico. Bene, dottor... (legge il nome che proprio non ricorda) Frederick Banting... ho deciso di concederle un piccolo aiuto per condurre la sua ricerca: cioè due stanzette nell’edificio dell’Università, una decina di cani come cavie, ed uno studente per aiutarla ‘nel calcolo della glicemia’ e tutto questo per otto settimane. Gli studenti papabili sono due, entrambi ottimi allievi in chimica del quarto anno, anzi sono i migliori: Charles Best e Clark Noble”.*

Macleod convoca subito i due ragazzi. *“Cari ragazzi ho un lavoro molto interessante per uno solo di voi due. Decidete tra voi chi collaborerà con il dottor Banting ad una sperimentazione sull’ormone del pancreas la prossima estate”.* *“Grazie professore le faremo sapere”.*

A nessuno dei due va questa idea, e quindi decidono di lanciare in aria un dollaro. Chi vince va in vacanza, chi perde si sorbisce il caldo, il puzzo dei cani operati, e la compagnia di quello strano tipo. Vince Noble ed a Best toccherà ciucciarsi il killer dei cani come viene da loro subito soprannominato. (Dopo la vicenda verrà raccontata al contrario).

Da subito all’interno del laboratorio il caldo e l’umidità erano già insopportabili e stavamo solo a giugno. Cominciarono a pulire

centimetro per centimetro il pavimento lercio. *“Noi ci siamo già conosciuti”*. Esordi Best porgendogli radioso la mano, il modo migliore per iniziare una collaborazione. *“E quando?”* Rispose squadrandolo dalla testa ai piedi l'altro.

Senza trovare nella sua memoria nulla che gli ricordasse quel viso di bel ragazzo dei quartieri alti, che di primo acchito non gli faceva simpatia. *“In realtà sono io che mi ricordo di lei. È normale. Ho ascoltato i suoi racconti a Londra, in ospedale. Prestavo lì servizio, come sergente”*. Continuò il ragazzo, abbassando gli occhi. *“Stavi davvero lì? È una coincidenza incredibile. Allora siamo camerati, è tutto diverso! Diamoci del tu”*. Strinse finalmente la mano tesa, se è un camerata le cose cambiano completamente. C'è la solidarietà tra commilitoni, e per Fred era sacra.

Best e Fred Banting sono davvero molto diversi, sia come estrazione sociale che come stile di vita, comunque la passione di entrambi per la medicina, l'essere veterani dell'esercito, ed i sabato sera passati insieme, piano piano cementano il loro rapporto.

Il lavoro di ricerca inizia in quel giugno del 1921. Banting non aveva mai fatto un intervento di pancreasectomia. Così Macleod lo assiste per dargli consigli al primo intervento, una cagnetta *brown spaniel*, che porta il numero 385. Ma sentiamo Banting.

*“La sperimentazione per settimane ha degli esiti disastrosi. Con una totale ‘moria’ di cani. Anche a causa della tecnica operatoria che dovevo perfezionare e a delle inevitabili setticemie. Prima di allora non avevo mai fatto una operazione di pancreasectomia! Cinque cani perduti in una settimana! Uno perso per una overdose di anestetico. Un altro, sopravvissuto all'anestesia, poiché era molto piccolo, è morto durante l'intervento in un mare di sangue. Altri due sono morti il giorno dopo per problemi di drenaggio...il quinto per infezione... Quasi subito non ci*

*sono più cavie disponibili. Allora vado in giro a comprare cani a tre dollari l'uno, di nascosto, battendo di notte le strade dei quartieri malfamati, perché non voglio far sapere a Macleod dei miei fallimenti”*.

Anche con la fidanzata Edith le cose non vanno benissimo.

BANTING: *“Quando l'ho conosciuta io ero un giovanotto senza un soldo e senza passato! Le ho fatto credere di essere perfettamente in grado di avere cura di lei; in realtà non avevo una famiglia agiata alle spalle e la guerra che stava per coinvolgere anche i canadesi poteva scaraventarmi chissà dove...e infatti... L'ultimo giorno prima di partire per il fronte, dopo una gita in campagna, sono rimasto a lungo in silenzio con Edith tra le braccia, usando il fascino della divisa per tenermela legata. Non la dimenticherò mai quella sera. La veranda di Edith era illuminata dal lusso delle stelle più splendidi, ed il vimini del divano scricchiolò appena quando lei si voltò verso di me e si fece baciare sulla bocca bella e curiosa”*.

Questo accadeva prima, ma adesso, da quando era tornato dal fronte, lei proprio non lo sopportava più, e gli aveva perfino restituito l'anello. Ma torniamo alla nostra storia.

Siamo a fine giugno, carico di energia positiva Fred, raggiunse il lavoro senza essere neanche andato a dormire e non trovò Best in laboratorio ricordandosi che gli aveva lasciato scritto che andava fuori qualche giorno. *“Sono solo due settimane che lavoriamo e lui se ne va a divertirsi, si assenta per fare una gita alle cascate del Niagara. Proprio non ci siamo.”* Pensò furibondo.

Quando Best rientrò, Banting non lo degnò neanche di uno sguardo. *“Ciao Fred. Come va? Tutto a posto? Quanti ne sono rimasti dei nostri nuovi cagnolini?”* Banting in un primo momento non rispose. *“Dobbiamo fare un nuovo raid notturno? Riprendo il contatto con quel tizio?”* L'altro sempre in

silenzio si alzò, e prese una provetta da una vetrina. *“Che c’è? Cosa è successo? Perché questo silenzio?”* Insistette Best. *“Ce l’hai con me, ce l’hai con me perché mi sono assentato qualche giorno?”* Banting chiuse, sbattendo con forza, l’armadietto. *“Senti ragazzino. Ti dico quello che penso senza giri di parole. Il tuo lavoro è assolutamente insoddisfacente. Se non te ne frega niente di quello di cui ti stai occupando è meglio che molli. Non va bene quello che fai e non va lo spirito con cui lo fai. Non mi serve uno così”*.

Best ascoltò in silenzio, non rispose, se ne andò nell’altra stanzetta, si mise a lavorare... e per la prima volta nella sua vita lavorò tutto il giorno e tutta la notte.

Poi il giorno dopo, passata la rabbia, lo invita ad andare a ballare con lui, la fidanzata Margaret e Maynard. Nel locale l’orchestrina aveva iniziato a suonare una serie incalzante di ragtime passando da uno all’altro con un ritmo talmente frenetico che i ballerini in pista si dimenavano, afferrandosi e vorticando. Ed anche nostri quattro amici si alzarono quasi subito, trascinati da Maynard, e cominciarono anche loro a ballare scatenandosi. Alzando le gambe in modo sincronizzato, agitando le braccia in modo disordinato, girando intorno e muovendo velocemente i piedi avanti ed indietro ed accompagnando tutto ciò con le facce più strane e buffe. Che divertimento!

Anche in quell’estate del ventuno per Best c’erano i soliti divertimenti da ragazzo “Bene” ai quali non voleva rinunciare: il tennis, il nuoto, il golf, il baseball, e quando era possibile, non perdeva occasione per uscire con la sua Margaret. Fred occasionalmente si unì a loro, in compagnia della segretaria di Macleod, Maynard.

Ma principalmente Fred soffriva per la storia con Edith, vicina alla fine. E si preoccupava per il suo futuro oscuro. Era senza denaro, e non guadagnava nulla! A Toronto viveva letteralmente senza un soldo:

prima fu ospitato da un cugino, poi affittò per 2 dollari una stanzetta per studenti di sette metri per nove. Facendosi offrire i pranzi dagli amici e andando a mangiare gratis la domenica alla chiesa presbiteriana. D’altronde non era ancora pagato dall’Università. Nessuno credeva fino in fondo nel suo progetto e Macleod non si aspettava grossi risultati. Ma ecco il racconto della svolta.

La svolta positiva nel lavoro di ricerca arrivò il sabato 31 luglio 1921. Al cane numero 410, un terrier, al quale era stato tolto il pancreas, e che quindi era diventato diabetico, Banting e Best somministrarono estratti pancreatici del cane numero 391, ed il cane 410 da uno stato di coma tornò miracolosamente vitale. Era il primo risultato buono e da quel momento le cose cominciarono a cambiare e si iniziarono ad avere dei segnali positivi anche da altri cani.

Usavano dell’estratto di pancreas non purificato, che ovviamente non era ancora quello alcolico che avrebbero ottenuto solo con l’aiuto di Bert Collip che al momento non faceva parte del gruppo. Cinque millilitri di estratto somministrato endovena e si arrivava ad una riduzione dei valori glicemici in due ore. Ricordiamo che il controllo dei valori della glicemia era uno dei compiti di Best. Sicuramente questo era un buon punto di partenza.

Il cane numero 92 era un collie. Insieme al numero 409 gli venne tolto il pancreas il giorno 11 agosto. L’intervento era stato complicato, ma il cane sopravvisse e loro iniziarono a somministrargli l’estratto pancreatico. Il primo giorno non ci fu una grossa differenza col cane 409 non trattato, ma in seconda giornata le cose cambiarono. Il giorno 13 di agosto il cane 409 cominciò a dare segni di affaticamento mentre il 92 era in eccellenti condizioni, non era stanco, non dormiva più del normale, si muoveva come prima dell’intervento. Il giorno 14 diedero una overdose d’estratto al cane 92 ed il

*“blood sugar”*, lo zucchero nel sangue, si abbassò, ed il cane continuò a rispondere bene. Alle 1,30 del 15 agosto il cane 409 morì, il 92 continuava a vivere e stava in salute!

*“È fatta! È fatta! Ci siamo! Nel nostro estratto c’è l’ormone!”* Era arrivato per Fred e Charley il momento di gioire.

Uno degli ultimi giorni di settembre, il 28, Banting e Best si incontrarono finalmente con Macleod che, rientrato a Toronto, si era studiato i risultati della sperimentazione. L’educato Best attaccò con i soliti convenevoli. *“Come è stata l’estate professore?” “L’aria di casa è sempre unica”.* *“Professore, si è riposato bene sulle Highlands?” “È vero che l’acqua delle Highlands è davvero così speciale per il whisky?” “Come è andato il viaggio di ritorno?” “La sua signora Mary come sta?”*

Fred nel frattempo, durante queste chiacchiere inutili, era rimasto in assoluto silenzio.

Macleod si sedette sulla sua importante poltrona in pelle, aprì una cartellina, consultò degli appunti che aveva preso, poi iniziò subito col muovere delle critiche. *“Veniamo a noi. Dottor Banting mi sono studiato i risultati della sperimentazione. Se lei può provare con certezza che gli estratti riducono lo zucchero nel sangue del diabetico, ha ottenuto un grande risultato”.*

*“Ci può giurare che ho ottenuto un grande risultato”.* *“Ma la scienza vuole certezze. Per esempio, i risultati sul cane 92 non sono assolutamente convincenti”.* *“Non direi”.* Sono le uniche parole quasi non intelleggibili di risposta.

*“Dovete prestare particolare attenzione alla preparazione dell’estratto, e analizzare sempre una piccola parte del tessuto utilizzato per l’estratto, dando l’effetto”.*

Iniziarono a parlare di varie cose tecniche, ma non si capiva bene l’intenzione di Macleod riguardo alla prosecuzione della ricerca, visto che era molto vago, troppo vago. Allora Banting ruppe gli indugi e fece delle richieste precise. *“Professore, io ho bisogno di quattro cose. Un salario, una stanza decente per poter lavorare, un ragazzo che mi guardi i cani, e la riparazione del pavimento della camera operatoria”.*

E Macleod ribatté. *“Come sempre lei corre troppo. Io capisco le sue esigenze, ma non so... ci sono dei problemi. Già avete utilizzato molti più cani di quello che era stato programmato e stabilito...”* Banting rispose secco. *“Non mi pare che tra dieci cani ed i sedici cani utilizzati vi sia una differenza così enorme”.* Buttò lì un numero a caso, sedici, sapendo perfettamente che il numero reale era ben diverso. Allora iniziò un ping pong durissimo, mentre Macleod continuava a rigirare l’anello col sigillo che portava al mignolo, segnale di un certo nervosismo.

*“Spendere dei soldi per sistemare una sala operatoria che presto dovrà essere abbandonata, visto che è in costruzione il nuovo edificio che ci ospiterà, non ha senso. E se io dovessi concedere a voi quelle cose, altre ricerche in corso dovrebbero patirne le conseguenze. Quindi o andate avanti così o niente”.*

*“Se l’Università di Toronto dovesse ritenere che i risultati ottenuti non siano sufficienti per garantire una decente prosecuzione degli esperimenti, allora mi sposterò dove si riterrà che quei risultati siano meritori di un supporto”.*

Macleod si alzò in piedi e sbatté violentemente la mano sul tavolo. *“Fino a prova contraria lo sono l’Università di Toronto. Credo che vi sia chiaro. E per me questa ricerca non è più importante di qualunque altra ricerca che in questo momento è in corso nel dipartimento”.*

Anche Banting alzò la voce come aveva appena fatto Macleod. *“Io ho impegnato tutto quello che ho al mondo in questa ricerca, e la voglio continuare. E se lei non provvederà a darmi quello che ho chiesto, io me ne andrò dove me lo concederanno”.* *“Bene, vada dove vuole!”*

Banting si diresse verso la porta, poi si girò verso la scrivania dove era tornato a sedersi, furibondo, il Professore. *“Le concedo 24 ore di tempo, per accettare di soddisfare le mie richieste in toto, poi, se non avrò avuto quello che ho chiesto, me ne andrò.”* *“E dove andrò?”* *“Penso che a lei non gliene importi un accidente, ma insomma andrò da qualcuno più importante di Lei e della sua Università”.* *“Si rivolgerà ad una Istituzione Privata?”* *“Esatto. Me ne andrò al Rockefeller Institute”.* *“Al Rockefeller hanno interrotto le ricerche sul diabete. Allen che ci lavorava è stato costretto ad abbandonare”.* *“Il Rockefeller non finirà mai di finanziare le ricerche e Lei lo sa”.*

Si volta e fa per andare via mentre Best, basito dallo sviluppo inatteso che ha avuto l'incontro, resta immobile non sapendo se deve restare o uscire con Banting. *“Io verrò qui domani mattina a quest'ora e continuerò a lavorare se le mie richieste saranno accolte tutte. Altrimenti me ne andrò.”*

Macleod finse di placarsi mentre continuava a martoriare il dito con l'anello con sigillo. *“Bene, prometto che vedrò quello che è possibile fare. Il nostro incontro è concluso”.*

E Banting con la schiuma alla bocca. *“Io dimostrerò al mondo che quel piccolo figlio di puttana non è l'Università di Toronto”.*

Il giorno dopo Macleod diede la sua risposta: *“Ho trovato un'altra stanza, grande a sufficienza per ospitare due cani ed un tavolo da lavoro. Vi ho destinato un ragazzo di laboratorio, il sig. Noble, per un impegno part time. La sala operatoria avrà il*

*pavimento incatramato e le pareti pulite in modo decente. Dal primo ottobre il dottor Banting avrà un incarico a termine come docente di farmacologia a 250 dollari al mese e visti i buoni risultati finora ottenuti dal team di lavoro verrà riconosciuta come paga retroattiva la somma forfettaria di 150 dollari a Banting e di 170 a Best. Il dottor Bert Collip del dipartimento di chimica patologica, inizierà a lavorare nel team, e sarà un aiutoprezioso. Riguardo al nome dell'estratto non sarà Isletina ma Insulina, nome che io preferisco di gran lunga.”*

Banting dentro di sé commentò: *“Va bene, ci sto, accetto la tua sfida, brutto figlio di puttana”.*

A questo punto Bert Collip, si aggiunge stabilmente al gruppo. Banting è d'accordo, Best no, perché si sente in parte spodestato, il chimico della coppia era lui!

Comunque Banting e Best di fatto non amalgamarono alla loro equipe il nuovo arrivato e decisero di tentare autonomamente la sperimentazione sull'uomo. Mentre Collip lavorava praticamente da solo, i due diedero il loro estratto a Joe Gilchrist che si era auto-soprannominato con ironia, *rabbit man*. Gilchrist era un collega medico, ex compagno di classe di Banting, e suo ex commilitone, che era diventato diabetico, ed aveva deciso di fare l'uomo cavia.

In realtà anche lo stesso Banting provò l'estratto un giorno su di sé. Ma non ci fu nessun risultato incoraggiante ed allora entrambi sospesero il tentativo. Questi loro tentativi autonomi, e non programmati, sull'uomo irritarono Macleod.

### **Campagna intorno al lago Ontario.**

Due uomini sorridono in manica di camicia, è un inverno particolarmente e stranamente mite e la neve si è sciolta. Il più giovane ha le maniche tirate su e porta una cravattina stretta, all'ultima moda, appena

aperta sul collo che la fredda brezza di una giornata inaspettatamente bella, da sembrare più primaverile che invernale, sposta da un lato. L'altro indossa una specie di camice, una palandrana grigia, stile bidello scolastico. Accanto a loro un cagnolino, che si chiama Marjorie. I loro volti si girano verso la macchina fotografica. Poi quello con la palandrana carezza la testolina del cane.

Per un attimo, mentre la pellicola riceve l'immagine, tutto è immobile. Poi A.G., il fotografo migliore di Toronto, ripiega il cavalletto e ripone le lastre. Saluta cerimoniosamente Banting e Best, percorre con l'attrezzatura in spalla una cinquantina di metri, sale sulla sua auto e scompare tra la polvere, nella luce del sole.

Finalmente, il preparato che stava facendo sopravvivere l'appena fotografato cane 33, Marjorie, estratto sicuramente non tossico, poteva essere somministrato ufficialmente ad un uomo: sarebbe stato il quattordicenne Leonard Thompson.

Era l'undici di gennaio del 1922. Il ragazzo era allo stremo, non si sapeva per quanto tempo avrebbe potuto ancora resistere, l'estratto era l'ultima speranza. Il papà venne a pregare che si facesse questo estremo tentativo.

Gli venne dato l'estratto pancreatico Banting & Best dal dottor Walter "dinamite" Campbell, un medico del Toronto General Hospital dal soprannome da cow boy, che seguiva Leonard. La descrizione clinica che venne fatta del ragazzo era emblematica, era senza capelli, con l'addome dilatato, quasi uno scheletro. Ma purtroppo Leonard dopo la puntura non recuperò, anzi, la glicemia si scompenso ulteriormente. La prima iniezione intramuscolo si poteva considerare un insuccesso e si era formato oltretutto un ascesso nel sito di iniezione che gli provocò una infezione.

Loro avevano sperato di riuscire ad ottenere col ragazzo gli stessi ottimi risultati

che stavano ottenendo con la cagnolina Marjorie, ma le cose non erano andate così.

Macleod venne immediatamente informato dal dottor Duncan Graham, primario di Dinamite Campbell, e lui, stupito per non essere stato messo a conoscenza di quello che stava avvenendo, subito stigmatizzò: *"Temevo un risultato del genere. Questi risultati non sono più incoraggianti di quelli del 1908 di Zuelzer. E sono oltretutto peggiori di quelli di Paulescu. Non siamo ancora pronti per il salto alla somministrazione umana, anche se ci siamo vicini"*.

Questo fu il primo commento impietoso del solito pragmatico Macleod. Ma la reazione di Macleod non si fermò qui. Questo tentativo della coppia B&B sull'uomo, così li chiamava con un po' di ironia, non concordato con l'intero team di lavoro, lo irritava molto. Ed allora convocò Collip in privato e gli disse di intensificare il lavoro di purificazione e di non comunicare più gli sviluppi del suo preparato all'intero gruppo ma soltanto a lui.

Quindi Collip in solitudine, confrontandosi solo col professore, migliorò in pochissimo tempo, dieci giorni non di più, il contenuto del preparato, perfezionando biochimicamente l'estratto.

Banting e Macleod presentano ufficialmente in quei giorni al New Heaven il loro lavoro, davanti ai più importanti esperti americani. Banting è in stato confusionale, nervoso, quasi paralizzato. La sua relazione non viene presentata in modo brillante. Poi gli fanno molte domande, specialmente sulla tecnica operatoria. Dubitano, per esempio, sul fatto che le pancreasectomie fossero totali. E lo mettono un po' in crisi: non riesce a rispondere per l'emozione. Poi Macleod interviene, parla strepitosamente bene, ribatte le critiche, e porta a casa un risultato tutto sommato positivo. Comunque i due non convincono perfettamente, e raccolgono

molte obiezioni sullo svolgimento della ricerca. Banting pensava ad un grande personale trionfo, invece subisce un pomeriggio di umiliazioni.

Bert Collip lavorava a produrre un estratto più purificato... Mixava, filtrava, distillava, evaporava, concentrava, diluiva, centrifugava...Tutti i giorni si incontrava con Macleod, ed in soli dieci giorni, esattamente il 23 gennaio, alle ore 11, con il nuovo estratto di Collip si fecero nuove iniezioni al ragazzo Thompson, il cui stato di salute continuava a peggiorare. Questa volta le cose andarono molto diversamente. Scomparve la glicosuria, scomparve la chetonuria, la glicemia calò vertiginosamente ed il farmaco era tollerato perfettamente ... Era fatta!

Venne informato immediatamente il Professore. "Ce l'abbiamo fatta? Forse. Per scaramanzia diciamo...forse". Fu il commento di Macleod che incrociava le dita dietro la schiena. Ma stavolta era fatta sul serio, e lo aveva capito anche lui!!!.

Il ragazzo migliorò e si salvò. Mentre Banting venne informato del nuovo tentativo fatto con Thompson solo alcuni giorni dopo.

Chi fa l'aspetti, è il commento che circolava sottovoce, nei corridoi dell'ospedale.

Intanto Collip aveva ridotto a poco a poco le comunicazioni a Banting e Best sulle evoluzioni del suo lavoro. E alla fine di gennaio, dopo una settimana di assoluto silenzio, finalmente ricompare nel loro piccolo laboratorio un pomeriggio intorno alle cinque e mezza. Si ferma sulla soglia della porta e... "Ciao. Ho delle buone notizie".

Banting si girò e gli ribatté. "Splendido, congratulazioni. Finalmente ti sei degnato di farti vedere per raccontare qualcosa anche a noi".

Collip non rispose e stranamente non entrò, restando all'ingresso, appoggiato allo stipite della porta. "Che hai fatto, di?" Era

sempre Fred a parlare. "Sì, ci sono delle novità positive". "Allora?" "Ma ho deciso di non dirvele".

Banting e Best si guardarono stupiti. Il volto di Bert Collip era bianco come un lenzuolo ma si schiarì la voce e ribadì. "Non vi dirò quali sono state le evoluzioni del mio lavoro. Ho chiuso con voi".

Dopo queste parole lui fece per andar via, come se niente fosse. Fred fece un salto e gli afferrò con una mano il cappotto, lo girò, se lo mise di fronte, e poi lo spinse violentemente a sedere su di una sedia. E gli urlò: "Dove te ne vai. Vieni qui pezzo di merda. Mettiti a sedere su questa sedia del cazzo." "Ma che fai? Lasciami". "Adesso prova a ripetere quello che hai detto." "Hai capito bene." "Ah, ho capito bene." "Sì, e la devi smettere col tuo atteggiamento violento." "Allora vedi di capire bene anche tu. Non è solo un atteggiamento. Se ora faccio un buon lavoro, tu potrai semplicemente diventare molto, molto più piccolo, altrimenti, ahimè, se esagero, ti ritroverai direttamente ad essere un nano all'inferno".

Intervennero Best, anche se ne avrebbe fatto con gioia a meno, e bloccò Banting che aveva iniziato a picchiare furiosamente Collip dopo essergli saltato addosso. Fece alzare Collip e provò a farlo spostare ma Fred appena l'altro si rimise di nuovo in piedi, gli sferrò un pugno nelle costole, mandandolo a sbattere contro il telaio della porta. "Fred calmati, lascialo stare. Fallo parlare." Fred lo continuava sbatacchiare come fosse un pupazzo colpendolo con regolarità sul collo, sugli zigomi, sulle orecchie, finché Best riuscì ad allontanarlo. "E su, spostati. Finiscila, lo ammazzi. Così va bene." E si posizionò a metà strada, ed in mezzo ai due in modo da essere sicuro di riuscire a tenere Banting a distanza dall'altro.

Collip, dopo essere stato lavorato in questo modo, a corto di fiato, si spostò,

barcollando un po'. Si appoggiò alla parete più lontana da Fred. Fece un lungo respiro per riprendere il fiato e disse: *"Ho parlato lungamente con Macleod, e Macleod è d'accordo con me sul fatto di non rivelarvi in che modo sono riuscito a migliorare la purificazione dell'estratto". "Siete dei fetenti maiali. Tutti e due". "Ma c'è dell'altro." "Cosa?" "Ho deciso di tenere per me, per me soltanto, la formula dell'Insulina. Ho deciso di portarmela via e prendere la patente di registrazione solo a nome mio. Diventerò ricchissimo". "Tu diventerai ricchissimo?"*

Banting era di nuovo pronto a saltargli addosso. Quello che stava sentendo era peggio di qualunque cosa avrebbe potuto immaginare.

Best posizionò le due sedie ad una certa distanza tra di loro e costrinse i due avversari a sedersi, poi lui si accomodò sul letto. *"Adesso ci sediamo tutti e tre e parliamo con calma".*

Con la mediazione di Charley dopo il primo scontro fisico iniziarono le spiegazioni anche se la faccia feroce di Banting non faceva presagire nulla di buono. *"Parla, pezzo di merda". "Fred sei una bestia, ma lo capisci che io sono stanco, molto stanco?"*

Iniziò così Bert Collip, con un tono accomodante, molto diverso rispetto a quello di prima, quasi come a farsi compatire dagli altri due, alla ricerca di una solidarietà improbabile. *"Sapessi quanto sono stanco io".* Incalzò Fred per niente intenerito.

Allora Collip si voltò verso Best che sembrava il più ragionevole dei due. *"E poi, Best, faglielo capire tu, io e Macleod siamo stufi dei comportamenti tenuti da Banting nell'ultimo mese."*

Passava con lo sguardo da Best a Banting e viceversa. *"Principalmente perché tu Fred hai frantumato lo spirito di collaborazione, facendo con Best il primo estratto per il test*

*clinico sull'uomo. E voi vi siete appropriati di alcuni miei progressi per fare quell'estratto senza condividere niente con me". "Bastardo. Sempre lui. C'è sempre lui di mezzo, Macleod".*

Banting si alzò e tornava a stargli addosso. D'altronde appena si citava Macleod vedeva rosso. Lo afferrò per le spalle e lo tirò su di scatto anche immaginando di avere l'altro, il suo nemico, tra le mani. Collip abbassò il capo e si coprì il viso con le braccia.

*"La ricerca è mia. L'idea è mia. Non mi si taglia fuori...a meno che non si vuole finire di campare".* Lo colpì al volto con il palmo della mano. Uno spruzzo di sangue schizzò dalle labbra di Bert Collip. *"Basta mi fai male". "Dimmi cosa farai della patente". "Ti prego, smettila, sei matto".*

Best aveva deciso di non intervenire più. Che Banting facesse quello che voleva di quel pezzo di merda. *"Io t'ammazzo se adesso rispondi nel modo sbagliato. Quindi adesso dimmi: come faremo la registrazione?" "Va bene sono d'accordo a registrare l'estratto non solo a nome mio". "E a nome di chi...?" "A nome di Banting e Collip." "No, non basta,... Banting... Collip... E chi altri?" "...e ...Best".*

Una sera piovosa di fine marzo Banting stava seduto nella sua stanza, impigrito. Erano nuovamente tre giorni che non usciva e non si radeva. Tre giorni trascorsi sul letto, a leggere lettere, scrivere e dipingere. Fare quadri lo rilassava molto ed infatti al centro della stanza ci stava un cavalletto con l'ultimo dipinto al quale stava lavorando, un panorama di fine inverno con già i colori primaverili dei boschi di acero canadesi. Oziando e sognando ad occhi aperti. Era stato un giorno di pioggia ininterrotta. Aveva appena ricevuto la telefonata di un uomo che chiedeva di vederlo. Ci aveva messo un bel po' a rispondere, annoiato solo dall'idea di dover parlare con qualcuno, ma poi aveva

voluto premiare la costanza di chi continuava a provare da ore per sentirlo. *“È molto importante ed urgente. Vorrei incontrarla”. “E va bene venga, se è proprio necessario”. “Sì perché devo comunicarle qualcosa di molto importante”. “Che mi deve dire?” “Non posso per telefono. Ma, creda, è qualcosa di davvero molto interessante.” “Va bene. Abito in Greenville street”. “Verrò a trovarla immediatamente.”*

Alcuni minuti dopo arrivò. La sensazione era che la telefonata fosse stata fatta da una cabina davvero vicina e che il tizio sapesse già il suo indirizzo. Era un uomo molto corpulento, grande e grosso, con un viso pieno, di un pallido senza colore, una carne molle, sbarbato con molta cura. Correttamente vestito di grigio scuro con una cravatta nera e con l'unico vezzo di un fazzoletto di seta rossa che gli usciva per un terzo dal taschino della giacca. Portava un cappello borsalino più stile gangster di Chicago che non uomo d'affari newyorchese. Entrò, si guardò intorno e le sue prime parole furono: *“Per Amor di Dio! Non ci posso credere che lei viva qui”*.

L'uomo scrollò l'ombrello creando un piccolo rigagnolo sul dissestato pavimento della stanza. *“Questa pensione è un tugurio”*. Fred si sedette al tavolo, spostando in terra la tela del quadro che stava dipingendo, e l'uomo prese l'unica altra sedia che stava in giro. In quella stanza c'erano in tutto due sedie impagliate da cucina. Ed una delle due era pure sfondata.

*“Quindi questo è il posto dove vive. Posso sedermi?”* Senza aspettare risposta prese la sedia, la avvicinò a quella di Banting e ci si accomodò. *“Bene, lei è dannatamente folle. Tutto intorno a lei lo conferma. Ora mi ascolti. La moglie di un mio amico, diabetica, era in cura dai migliori dottori di New York. Faceva tutte le cure ed i trattamenti dietetici esistenti, ma peggiorava e peggiorava. Poi le hanno dato la sua l'insulina ed è tornata a rivivere, a sentirsi donna. Aveva provato tutto*

*senza ottenere giovamenti ma ora visti i risultati lei crede solo nell'insulina. Bene io sono qui per acquistare la patente, il brevetto, per conto di un gruppo di Wall Street, e mi hanno dato cash 1.000.000 di dollari.”*

Poi ribadì, vista la scarsa reazione di Banting. *“Esatto: un milione! Sono tutti per lei! L'insulina deve essere registrata in tutti i paesi del mondo. La compagnia le vuole proporre questo milione di dollari ed in più il 5% di tutte le royalties per il brevetto. Una catena di cliniche verranno create negli Stati Uniti ed in Canada, e lei sarà il Direttore Sanitario. Vedrà solo i pazienti che vorrà e solo per appuntamento”*.

Il tizio era chiaramente in imbarazzo in quella piccola stanza impregnata di fumo. Continuava ad asciugarsi il viso sudato con un fazzoletto orribilmente rosso.

Quando ebbe finito Banting gli fece una sola domanda. *“Come ci comporteremo con i diabetici poveri che non potranno pagare?”* *“Non è un problema nostro. Verranno curati fuori dalle nostre cliniche, in qualche modo, come è sempre stato”*. *“Mi dispiace ma non sono in grado di comprendere e accettare questa situazione e questa scelta politica ed umana. I diabetici indigenti devono essere il nostro problema principale. Il lavoro che va fatto è assolutamente il contrario rispetto a quello che mi sta proponendo lei. Bisogna fare in modo di ridurre il costo di produzione dell'insulina ed eliminare la necessità di diete troppo costose”*.

L'altro capì di trovarsi di fronte ad un osso duro, per di più anche idealista, e cercò di trovare una mediazione. *“Possiamo studiare qualcosa per il futuro, dopo il recupero dei costi ed i primi dividendi. Sono sicuro che troveremo un accordo. Ecco il mio biglietto da visita, ci pensi, la richiamerò presto. La sua vita cambierà completamente, altro che questa stamberga”*.

Un paio di notti dopo telefonò da New York, e incassò il no definitivo, senza riuscire a capacitarsi del rifiuto di Banting. Ma Banting si rese anche conto che le pressioni economiche sul brevetto sarebbero aumentate e comunicò: *“Io, BANTING Ho deciso. Io, Best e Collip cediamo il brevetto dell’insulina all’Università di Toronto. Noi uomini siamo troppo fragili e questa è una scoperta di cui deve avvantaggiarsi l’intera umanità. E lo vendiamo alla cifra simbolica di Un Dollaro”*.

Nel frattempo Macleod fa l’annuncio ufficiale della scoperta dell’insulina a Washington il 3 maggio. Non puoi capire, una cosa da far accapponare la pelle dall’emozione...l’attenzione era estrema, non volava una mosca. E Macleod iniziò a parlare.

MACLEOD dice: *“Io penso che con questo lavoro inizia una nuova fase sullo studio e la terapia del diabete. Questa malattia devastante, della quale in futuro c’è da aspettarsi una vera **Pandemia**. E veramente io stesso faccio difficoltà a rendermi conto del risultato raggiunto dal nostro gruppo. Un miracolo! Un vero Miracolo!”* Chiude dicendo *“...Sì Un miracolo!”* E a quelle parole parte una standing ovation interminabile che, a quel che mi hanno riferito, in nessun’altra occasione della storia della Medicina si è registrata.

La mattina di venerdì 26 ottobre 1923, intorno alle nove, Banting arrivò nel suo ufficio. Aveva appena cominciato a dare un’occhiata alla posta quando squillò il telefono. Rispose. *“Chi sei?” “Sono Roy ...” “Che vuoi Roy?” “Dove diavolo stavi...sono ore che ti cerco”. “Perché? Che è successo?” “Hai letto i giornali?” “No”. “Allora sono il primo: congratulazioni Fred! È una cosa incredibile”. Urlò eccitato. “Calmati e dimmi di cosa parli e cosa c’è scritto sui giornali”. “Tu sei pazzo! Non dirmi che non sai che tu e Macleod avete vinto il Premio Nobel?”. “Vai all’inferno!”*.

Attaccò la cornetta e aprì freneticamente il Toronto Star: sì, c’era la notizia in prima pagina del Nobel vinto con ...Macleod! Proprio con lui... Con Macleod! Il figlio di puttana! Inammissibile!!!. La rabbia sovrastava completamente la gioia.

Si precipitò all’Università perché voleva dire in faccia a Macleod cosa pensasse di lui. Ma oltre a dirgliene quattro, voleva anche spaccargliela, la faccia. Era la volta buona. Incrociò Fitzgerald, un collega, che vedendolo così alterato lo bloccò, impedendogli di arrivare a mettere le mani addosso all’altro.

Fermato cominciò ad urlare nei corridoi dell’università: *“Voglio mandare un telegramma a Stoccolma per rifiutare il premio. Quelli del Nobel, e con loro quella vecchia rana di August Krogh, senz’altro responsabile di quest’infamia, se ne devono andare tutti all’inferno”*.

Ce la misero tutta in quattro o cinque persone per contenerlo, per evitare che rompesse e spaccasse tutto.

*“Quale idea di questa ricerca è nata dal cervello ottuso di Macleod?” “Ti prego calmati”*. Implorarono Fitzgerald e Campbell. *“Quali esperimenti ha fatto con le sue mani deformate?” “Vedi il positivo della vicenda. Fred stai esagerando”*. Nessuno aveva mai visto Banting così arrabbiato, così furioso. E come abbiamo visto non è che era proprio uno tranquillo. Avrebbe voluto distruggere l’intero edificio, sembrava un dannato, un forsennato posseduto! Gettò all’aria sedie e tavoli, spaccò quello che si poteva spaccare. *“Scusa Fred, ragiona un attimo”*.

Solo il colonnello Gooderham alla fine riuscì a farlo ragionare. *“Tu devi comunque accettare, prendere la prima nave e andare a Stoccolma”*. *“Non se ne parla, manco morto, e poi il viaggio è troppo costoso”*. *“Te lo pago io il viaggio.”* Disse Gooderham. Banting cominciò a calmarsi. *“Tu sei il primo canadese*

*in assoluto che vince il premio Nobel, lo devi onorare per rispetto alla tua Nazione.”*

Questa di Gooderham poteva essere una argomentazione giusta per far cambiare idea a Fred, perché toccava la parte idealistica del suo carattere. *“Non fare colpi di testa. Prenditi venti quattro ore di tempo e poi decidi”*. Lui, impulsivo come sempre, non aspettò neanche quel tempo. Capi e accettò, però decidendo di dividere il suo mezzo premio con Best.

Questo il testo del telegramma inviato al comitato del Nobel da Banting-il-furioso, dopo l’assegnazione: *“Per favore leggere il seguente ad ogni pranzo o meeting. Stop. Io riconosco a Best pari dignità nella Scoperta. Stop. Dispiaciuto che non sia stato riconosciuto dal Nobel. Stop. Dividerò il premio con lui. Stop”*.

Macleod quando lo venne a sapere, anche lui non sapeva cosa fare, poi, per non essere da meno di Banting, optò per un gesto analogo e decise di dividere il suo mezzo Nobel con Collip. *“Ah, Banting ha diviso il suo Nobel con Best, devo fare qualcosa”*. Così esordì entrando nella sua segreteria. *“Maynard scriva, le detto un telegramma”*. La ragazza cominciò a prendere l’appunto. *“Si professore, mi dica”*.

*“Al comitato del Premio Nobel. Punto. L’Università di Toronto ha fatto un gran lavoro di team. Punto. Ed il dottor Bert Collip ha dato uno straordinario contributo al lavoro. Punto. Sicuramente il suo merito è pari a quello degli altri, quindi con grande piacere ed onore divido con lui il mio mezzo premio Nobel. Punto”. ‘Lo invii immediatamente, grazie Maynard’*.

Da allora non ha più avuto sosta il rapido cammino trionfale del nostro gruppo di amici-nemici che era culminato con l’assegnazione del premio Nobel a Banting e Macleod, solo un anno dopo la scoperta.

Come in una Favola! Il 14 novembre 1891 in una fattoria ad Alliston nell’Ontario canadese nasce Frederick Banting, lo scopritore dell’Insulina ed il 14 di NOVEMBRE in SUO ONORE in tutto il Mondo si celebra la Giornata Mondiale del Diabete.

### **La terapia insulinica e l’evoluzione**

Nel 1921 Frederick Banting e Charles Best, dell’Università di Toronto scoprono l’insulina per il trattamento degli esseri umani. Leonard Thompson è la prima persona al mondo a ricevere una iniezione di insulina. Leonard vivrà per altri 13 anni. Prima della scoperta dell’insulina alle persone con diabete di tipo 1 restavano solo pochi mesi di sopravvivenza. Subito l’industria stringe accordi con l’Università di Toronto per aumentare la produzione di insulina. Lilly lancia la prima insulina, Iletin (insulina di origine animale), la prima insulina al mondo per il trattamento del diabete. Poi già nel 1923 avviene la Scoperta di un meccanismo per prolungare la durata d’azione, Hans Christian Hagedorn scopre che l’azione dell’insulina può essere prolungata con l’aggiunta di una proteina. Nel 1981 L’università di Cambridge sviluppa un pancreas artificiale che combina la tecnologia del microinfusore a quella di un sensore per il monitoraggio continuo della glicemia. Sebbene siano stati fatti grandi progressi nel trattamento del diabete, la sfida non è ancora conclusa. Attraverso la scienza, la tecnologia e la tenacia, noi guardiamo ai prossimi 100 anni per continuare a migliorare la vita delle persone con diabete.

### **Le insuline rapide e basali**

Le novità tra le insuline rapide. Hanno fatto la loro comparsa negli ultimi anni tre nuove insuline rapide: la lispro BioChaperone (BC lispro), la lispro ultrarapida (URLi, ultrarapid lispro) e l’aspart ultrarapida. La BC lispro e la URLi hanno un’insorgenza di effetto più rapida rispetto all’insulina lispro, mentre l’aspart ultrarapida ha una cinetica più simile a quella dell’insulina aspart. Tutte

le nuove formulazioni hanno anche mostrato un miglioramento della glicemia post-prandiale sia nel diabete tipo 1 sia nel tipo 2.

Alla rivalutazione dell'efficacia clinica e delle applicazioni dell'insulina aspart ultrarapida, il nuovo analogo ha mostrato effettivamente di migliorare i livelli di HbA<sub>1c</sub> nei soggetti con diabete tipo 1 e ha dimostrato un'efficacia maggiore sulla glicemia post-prandiale rispetto all'insulina aspart. L'insulina aspart ultrarapida è risultata inoltre non inferiore rispetto a quella aspart tradizionale per gli schemi basal-bolus e per i livelli di HbA<sub>1c</sub>, senza differenze in termini di ipoglicemie, peso corporeo e dati relativi alla sicurezza. Nell'utilizzo con il microinfusore, l'aspart ultrarapida ha mostrato risultati lievemente maggiori di HbA<sub>1c</sub>, ma con dati più favorevoli in termini di glicemia interstiziale e post-prandiale.

Complessivamente rispetto agli analoghi prandiali le nuove insuline rapide presentano dei modesti ma significativi vantaggi. Invece sono innegabili i vantaggi della novità nell'insulina basale della glargine 300 e della Degluteq. Presente in commercio anche in associazione con un analogo del GLP1.

### ***L'evoluzione della terapia insulinica con microinfusore***

La terapia con insulina non può prescindere dal parlare dello sviluppo dei microinfusori. Attualmente nel mondo si stima che oltre un milione di soggetti con DT1 utilizzino un microinfusore. Negli ultimi annuali AMD (2021) è stato evidenziato che in Italia circa il 18% dei pazienti con DT1 sono trattati con microinfusore, con un significativo aumento rispetto al report precedente, anche se la media rimane bassa rispetto ad aree geografiche come l'America e il Nord Europa dove le percentuali superano abbondantemente il 20%. I microinfusori sono piccoli dispositivi che erogano in maniera continua insulina ad azione rapida attraverso cateteri (a meno che

non si tratti di *patch pumps*, dispositivi che vengono applicati direttamente sulla cute) e cannule sottocutanee che lo stesso paziente cambia periodicamente (usualmente ogni tre giorni). Il vantaggio più ovvio e immediato è che il paziente non deve più pungersi tante volte al giorno. Dietro il semplice meccanismo di funzionamento della pompa che eroga continuamente insulina rapida con ritmi diversi e programmabili nelle 24 ore, si cela la più grande risorsa rispetto alla terapia insulinica multi-iniettiva: riuscire a mimare in maniera più fisiologica la secrezione insulinica "basale" delle  $\beta$ -cellule pancreatiche che immettono l'ormone in circolo in maniera continua e pulsatile, con ritmi differenti nei vari segmenti temporali. L'insulinizzazione basale rappresenta circa il 30-50% del dosaggio insulinico giornaliero per i soggetti con DT1, a tutte le età. Comune regola esemplificativa usata spesso in clinica è quella di programmare come basale il 50% della dose insulinica totale. Il fabbisogno insulinico basale tuttavia non si distribuisce in maniera uniforme nelle 24 ore ma varia nell'arco della giornata, sia nei soggetti sani che nei pazienti diabetici. Le insuline basali che utilizziamo oggi sono caratterizzate da un profilo piatto con emivita intorno alle 24 ore che offre il vantaggio di avere cinetiche riproducibili e assenza di picco, cosa che si traduce in un basso rischio ipoglicemico, interprandiale e notturno; il risvolto della medaglia tuttavia è certamente il fatto che spesso l'insulinizzazione basale risulta non adeguata al risveglio e spesso nel segmento temporale pomeridiano/serale.

Il rispetto del ritmo circadiano della secrezione insulinica basale è di grande importanza poiché consentirebbe di ottenere un buon profilo glicemico notturno ed evitare il picco glicemico al risveglio, il cosiddetto "fenomeno alba" che spesso condiziona il compenso glicemico nel paziente con Diabete tipo 1. I pattern secretori cambiano nelle diverse decadi di età ma il più elevato fabbisogno insulinico si verifica tipicamente

nelle prime ore del mattino (di solito dalle 4.00 alle 8.00 a.m.) ed è legato all'aumento della secrezione degli ormoni contro-regolatori (glucagone, adrenalina, cortisolo) che riducono la sensibilità insulinica. Nei soggetti con DT1 giovani-adulti altrettanto importante è evitare il "fenomeno tramonto" non meno frequente e critico dell'iperglicemia del mattino: in questa popolazione è tipica la distribuzione circadiana bimodale dell'insulina basale.

Risulta evidente come questo pattern non possa essere sostituito accuratamente da un profilo insulinico piatto come quello fornito dalle moderne insuline basali ma piuttosto da un andamento a "scalini" che può essere ricreato solo attraverso un microinfusore.

La secrezione insulinica basale varia poi in base a modifiche comportamentali, attività fisica, pasti, alternanza tra attività lavorativa e riposo, stress.

Il sistema ha ancora bisogno dell'intervento dell'utilizzatore ad ansa chiusa (perché l'algoritmo riesce a controllare in autonomia l'erogazione insulinica basale) o *Hybrid Closed Loop* (HCL), (*Sistema MinimedTM 670G*) che rappresenta il primo tentativo di pancreas artificiale commercializzato e oggi utilizzato in molti Paesi del mondo. Per la prima volta abbiamo visto all'opera un sistema che riesce ad adattare l'infusione insulinica basale alla glicemia rilevata dal sensore con un algoritmo di tipo *PID* (*Proportional Integrate Derivative*). La velocità insulinica basale viene calcolata sulla base di quanto la glicemia del momento sia distante dall'obiettivo glicemico (fisso a 120 mg/ dl, ma temporaneamente modificabile a 150 mg/dl come durante attività fisica) (componente *Proportional*), per quanto tempo sia stata lontana da questo obiettivo (componente *Integral*) e sulla base di quanto rapidamente si stia modificando la glicemia (componente *Derivative*).

Sia i trial clinici che gli studi Real-World hanno documentato un miglioramento del compenso glicemico (in termini di TIR e di HbA1c) ed una riduzione significativa del *TBR* (*Time Below Range*, % glicemie <70 mg/dl) con questa tecnologia. È stato evidenziato come il tempo di utilizzo del sensore, che è un prerequisito per godere dell'automatismo, sia strettamente legato all'aumento del TIR con contestuale riduzione del TBR e del TAR (*Time Above Range*, % glicemie >180 mg/dl).

A breve verrà commercializzato anche un sistema *patch* HCL (*Omnipod FiveTM*).

L'ultima evoluzione del sistema HCL è l'*Advanced Hybrid Closed Loop* (AHCL), con un algoritmo capace non solo di controllare automaticamente l'erogazione dell'insulina basale ma anche in grado di erogare boli correttivi in automatismo alla predizione di glicemie superiori a determinati obiettivi o se la glicemia permanesse elevata a dispetto di una velocità insulinica basale massimale.

Il primo sistema di tal genere che ha ricevuto l'approvazione da parte di FDA è stato il *Tandem t:slim X2TM*.

Il sistema *MinimedTM 780G* è stato invece lanciato sul mercato italiano in ottobre 2020 e rispetto al modello precedente (*MinimedTM 670G*) è in grado di erogare microboli insulinici quando la funzione *SmartGuard®* stabilisce la necessità di una correzione in maniera da massimizzare il TIR. Ciò può essere utile per compensare imprecisioni nella stima dei carboidrati e correggere così glicemie elevate; in aggiunta è dotato di connettività *Bluetooth®* tramite la quale i pazienti possono visualizzare in tempo reale i dati sull'andamento del glucosio direttamente sul loro smartphone, ricevendo notifiche su iper e ipoglicemie e condividendoli con i caregiver e gli operatori sanitari tramite *CareLink Connect App*.

Problemi comuni che portano una discontinuità non trascurabile (fino al 30%)

nell'uso della pompa, del CGM o di entrambi i devices, sono rappresentati dal dover indossare due diversi dispositivi e dallo stress di dover fronteggiare molteplici allarmi nell'arco della stessa giornata ("*alarm fatigue*").

Accanto ai dispositivi "ufficiali" è doveroso citare anche il fenomeno definito "*DIY APS*" ("*Do It Yourself Artificial Pancreas System*"), un vero e proprio fai-da-te utilizzato da pazienti con DT1 e loro familiari di solito particolarmente esperti in informatica: in questo caso vengono utilizzati microinfusori per lo più di vecchia generazione, un CGM ed un algoritmo gratuitamente scaricato dal web (appunto *Open APS*) sullo smartphone o su un micro-computer, che controlla la pompa.

Quindi la tecnologia sta facendo passi da gigante, in particolare con l'utilizzo dei sensori glicemici i GCM.

Ricreare uno o più profili secretori basali che si adattino il più possibile al soggetto che stiamo curando nei suoi diversi ritmi di vita che cambiano anche all'interno di una stessa settimana (es. giorni lavorativi e week-end, ciclo mestruale, turni di notte, attività fisica, etc.) è la sfida più grande ma anche quella più stimolante che i microinfusori ci permettono di superare.

L'altra componente della terapia con microinfusore è il bolo insulinico effettuato prima del pasto o per correggere una eventuale iperglicemia. In questo caso la somministrazione ricorda molto il bolo effettuato con la tradizionale penna preriempita con la differenza non secondaria di non doversi pungere ogni volta che si mangia, ma erogare l'insulina programmando la dose sul *display* della pompa o attraverso un *controller* remoto. Anche in questo caso abbiamo a disposizione elementi aggiuntivi che possono migliorare l'efficacia e la sicurezza di questa somministrazione. Innanzitutto la maggioranza degli strumenti moderni è dotato di un calcolatore del bolo,

attraverso il quale, con la sola introduzione della glicemia attuale e della stima dei carboidrati in grammi che saranno consumati, il sistema consiglia il bolo da erogare (precedentemente impostati il fattore di sensibilità insulinica, *ISF*, e il rapporto insulina/carboidrati, *I/CHO*). L'altro elemento è il poter usufruire dei cosiddetti "*boli speciali*", i "*boli onda doppia*" e "*onda quadra*" attraverso i quali possiamo suddividere il bolo in momenti differenti, allo scopo di ottimizzare e far collimare, in rapporto ai costituenti del pasto e del tempo in cui esso sarà consumato, assorbimento insulinico con assorbimento dei carboidrati. L'accuratezza di erogazione anche di basse quantità d'insulina (da 0,01 fino a 0.025 U/h) ottenibile solo con questi strumenti è un altro vantaggio particolarmente importante per chi necessita di dosaggi estremamente bassi (come i pazienti pediatrici).

### **Epilogo**

Ma qui si diventa sin troppo tecnici. Quindi Nuove insuline stanno uscendo sul mercato, addirittura una insulina basale settimanale e tante altre innovazioni.

E qui, sull'Isola che C'È, l'isola dei sogni che diventano realtà, per ora, termina questa Storia che vi ho raccontato...

La STORIA di Banting, un moderno Peter Pan, di Best, Macleod, Collip, August e Marie Krogh, Paulescu, Elisabeth... uomini e donne con le loro debolezze ed i loro limiti ma comunque eroi; EROI-pionieri della ricerca medica, o EROI nella malattia, persi tra il sogno e la speranza, alimentati con la volontà ed il cuore per far avanzare la ricerca e la sopravvivenza delle persone. Protagonisti di questa Avventura Umana, che è la GRANDE STORIA DELLA SCOPERTA DELL'INSULINA, ieri come oggi, 100 anni fa e ...domani!

### **BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE**

Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, et al. Reduction in hypoglycemia with the predictive

- low-glucose management system: a long-term randomized controlled trial in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017; 41: 303-10.
- Agrawal P, Welsh JB, Kannard B, et al. Usage and effectiveness of the low glucose suspend feature of the Medtronic paradigm Veo insulin pump. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5: 1137-41.
- Bachran R, Beyer P, Klinkert C, et al. Basal rates and circadian profiles in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) differ for preschool children, prepuberal children, adolescents, and young adults. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 1-5.
- Battellino T, Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomized controller trial. *Diabetologia* 2012; 55: 3155-62.
- Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. Insulin glargine 300 units/mL provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units/mL. *Diabetes Care* 2015; 38: 637-43.
- Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 224-32.
- Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. For the STAR 3 Study Group. Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction (STAR 3) study: results from the 6-month continuation phase. *Diabetes Care* 2011; 34: 2403-5.
- Bruttomesso D. La terapia insulinica con microinfusore. *Eco Ed. Internazionali*, 2006; 105-6.
- Carroll MF, Schade DS. The dawn phenomenon revisited: implications for diabetes therapy. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2005; 11: 55-64.
- Cheng AYY, Patel DK, Reid TS, Wyne K. Differentiating basal insulin preparations: understanding how they work explains why they are different. *Adv Ther* 2019; 36: 1018-30.
- Cummins E, Royle P, Snaith A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1-181.
- Danne T, Kordonouri O, Holder M, et al. Prevention of hypoglycaemia by using low glucose suspend function in sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 1129-34.
- Faulds ER, Zappe J, Dungan KM. Real-world implications of HCL insulin delivery system. *Endocr Pract* 2019; 25: 477-84.
- Frohnert BI, Alonso GT. Challenges in delivering smaller doses on insulin. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 597-9.
- Giordano R. Prossima fermata l'isola che c'è. Italia: Compagnia Nuove Indye, 2021.
- Gruppo Annali AMD 2020. Diabete tipo 1. Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico. [https://www.diabete.com/wp-content/uploads/2020/10/Annali-nuova-versione-2020\\_2\\_ok\\_DT1-min.pdf](https://www.diabete.com/wp-content/uploads/2020/10/Annali-nuova-versione-2020_2_ok_DT1-min.pdf).
- Home PD. Plasma insulin profiles after subcutaneous injection: how close can we get to physiology in people with diabetes? *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 1011-20.
- Knebel T, Neumiller JJ. Medtronic Minimed 670G HCL System. *Clinical Diabetes: A Publication of the American Diabetes Association* 2018; 37: 94-5.
- Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented pump therapy and automated insulin suspension vs. standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patient with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1240-7.
- Matejko B, Kukulka A, Kiec-Wilk B, Stapor A. Basal insulin dose in adults with type 1 diabetes mellitus on insulin pumps in real-life clinical practice: a single-center experience. *Adv in Med* 2018; 2: 1-5.
- Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) vs. multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD005103.
- Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Diabetes Control and*

Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329: 977- 86.

Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, et al. Quality of life and treatment satisfaction in adults with type 1 diabetes: a comparison between continuous insulin infusion and multiple daily injections. Diabet Med 2008; 25: 213-20.

Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. CSII vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. Acta Diabetol 2019; 56: 973-80.

Pickup JC, Phil D. Insulin-pump therapy for type 1. N Engl J Med 2012; 366: 1616-24.

Pinsker JE, Leas S, Muller L, Habif S. Real world improvements in hypoglycemia in an insulin-dependent cohort with diabetes mellitus pre/post Tandem Basal-IQ technology remote software update. Endocr Pract 2020 doi:10.4158/EP-2019-0554.

Schmidt S, Nørgaard K. Sensor-augmented pump therapy at 36 months. Diabetes Technol Ther 2012; 14: 1174-7.

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. Diabetes Care 2016; 39: 686-93.

Walsh J, Roberts R. Setting and testing your carb boluses. In: Torrey Pines Press, ed. Pumping Insulin. Everything You Need for Success with an Insulin Pump. 3rd ed. San Diego, CA: Torrey Pines Press; 2000: 105-3.

Dott. Renato Giordano, UOD Diabetologia e Dietologia Asl Roma 1.

Per la corrispondenza:  
Regiordano.rg@gmail.com