

Insulina settimanale: la risoluzione di molti problemi?

Weekly insulin: the solution to many problems?

Gerardo Antonio Medea^{1,2}, Tindaro Iraci²

¹SIMG responsabile ricerca, ²SIMG macroarea cronicità



Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Insulina settimanale: la risoluzione di molti problemi?
Rivista SIMG 2025;
32 (02):22-25.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

INTRODUZIONE

A circa un secolo dalla sua scoperta, la terapia insulinica continua a rivestire un ruolo centrale nel trattamento del diabete anche di tipo 2 (DMT2), soprattutto in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi glicemici, anche con le terapie di ultima generazione (es. GLP1-RAs, SGLT2 inibitori)

Dal primo utilizzo dell'insulina, sono stati fatti notevoli passi in avanti. In particolare, molto è stato fatto nello sviluppo delle insuline basali. Dall'insulina NPH si è passati all'insulina Detemir e Glargine U100 (insuline con un minor effetto picco e una più lunga durata d'azione). Successivamente sono stati sviluppati gli analoghi basali di 2° generazione, Glargine-300 U/mL (Gla-300) e Degludec (IDeg), che hanno consentito di ottenere una ancora più prolungata durata d'azione (>24h), e una ridotta variabilità glicemica con minore incidenza di ipoglicemie, soprattutto notturne/gravi. (Figura 1)

Queste insuline se da una parte hanno migliorato la qualità di vita delle persone con diabete, dall'altra a causa dell'elevato numero di somministrazioni (anche oltre 365/anno), hanno contribuito a mantenere bassa l'aderenza alla terapia insulinica, favorendo il mancato raggiungimento dei target glicemici.¹⁻²

Questi presupposti hanno portato allo sviluppo di nuove tecnologie per la produzione di insuline basali con durata d'azione ancora più lunga, fino a oltre una settimana, mantenendo una farmacocinetica piatta e riproducibile, garantendo un documentato profilo di efficacia e sicurezza.

L'introduzione di insuline a somministrazione settimanale, come l'insulina **icodec** e l'insulina **efsitara alfa**, ha suscitato quindi un forte interesse nella comunità scientifica e tra i medici di famiglia. Queste formulazioni promettono di influire favorevolmente sulla aderenza terapeutica, sul controllo glicemico e sugli esiti clinici a medio/lungo termine.³

ADERENZA TERAPEUTICA: UN PROBLEMA IRRISOLTO

Uno dei principali ostacoli alla gestione della terapia insulinica è la scarsa aderenza al trattamento. Numerosi studi hanno dimostrato che molti pazienti non seguono le prescrizioni terapeutiche per diverse ragioni:

- **Paura delle iniezioni:** alcuni pazienti sviluppano un'ansia legata all'uso quotidiano degli aghi.
- **Dimenticanza:** la vita frenetica e altri impegni possono far sì che i pazienti saltino una dose.
- **Percezione di un trattamento complesso:** alcuni pazienti trovano difficoltà nella titolazione dell'insulina o nel monitoraggio della glicemia.
- **Effetti collaterali:** il rischio di ipoglicemia può generare timori e portare a un uso non ottimale dell'insulina.

Secondo recenti analisi⁴, oltre il 30% dei pazienti in terapia con insulina basale non segue il regime prescritto in modo ottimale. L'uso di una formulazione settimanale riduce significativamente il numero di iniezioni necessarie, migliorando così l'accettazione del trattamento e la qualità della vita delle persone con diabete.

EFFICACIA E SICUREZZA DELL'INSULINA SETTIMANALE

L'insulina icodec è il primo analogo dell'insulina umana a somministrazione settimanale, immesso in commercio in Italia e autorizzato alla rimborsabilità da parte del SSN. È attualmente l'insulina più studiata tra le formulazioni settimanali.

Nei trial clinici ONWARDS 1-5, (*a Once-Weekly Analogue exploring new options for Diabetes treatment*) che hanno coinvolto oltre 3.700 pazienti, è stata indagata l'efficacia e la sicurezza di icodec in tutto lo spettro delle popolazioni con DMT2⁵⁻⁹. È stato dimostrato che icodec ha avuto un effetto ipoglicemizzante non

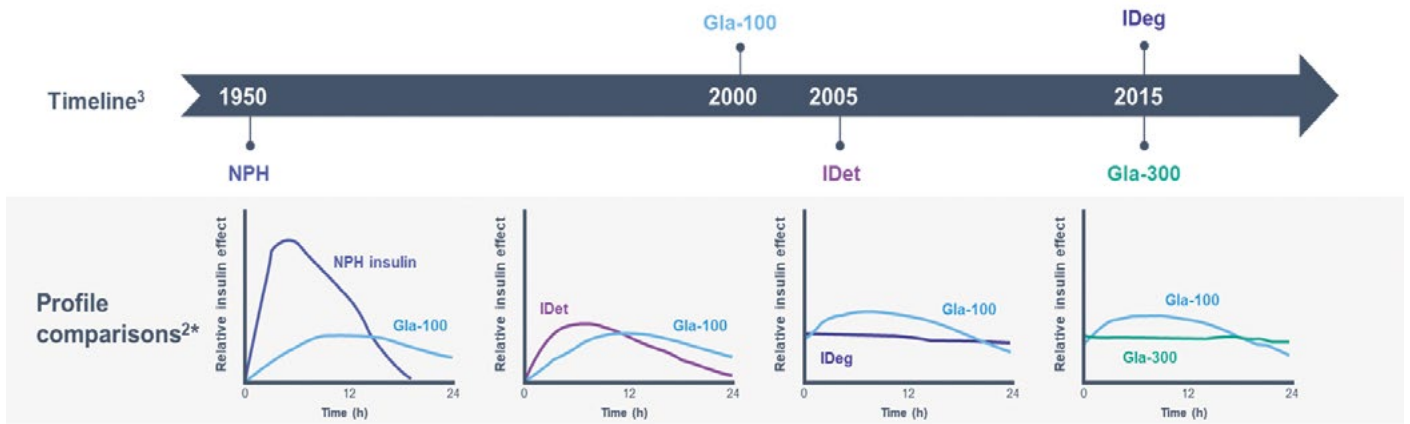


Figura 1 - Evoluzione delle insuline basali a somministrazione giornaliera

inferiore o statisticamente superiore a quello dei comparatori di insulina basale a somministrazione giornaliera (insulina glargine U100, insulina glargine U300 o insulina degludec in individui con DMT2, naïve all'insulina o già in trattamento con insulina basale o basal-bolus).

Principali risultati degli studi ONWARDS 1-5¹⁰⁻¹¹

- Maggiore riduzione dell'HbA1c rispetto alle insuline basali tradizionali, con un miglioramento clinicamente significativo del controllo glicemico.
- Percentuale più elevata di pazienti che raggiungono l'HbA1c <7%, senza sviluppare episodi di ipoglicemia clinicamente significativa (<54 mg%) o ipoglicemia grave (perdita di coscienza).
- Profilo di sicurezza simile alle insuline basali giornaliere, con un rischio più basso di ipoglicemie gravi.

L'efficacia dell'insulina icodec si basa sulla sua ultra-estesa emivita, pari a 196h (8 giorni) e alla sua cinetica piatta, che consentono una copertura glicemica stabile per un'intera settimana, riducen-

do le fluttuazioni della glicemia e garantendo una maggiore prevedibilità del controllo metabolico. (Figura 2)

IPOGLICEMIA: UN RISCHIO CONTROLLATO?

L'ipoglicemia è una delle principali preoccupazioni nella gestione del diabete trattato con insulina. Nei trial ONWARDS, il rischio di ipoglicemia clinicamente significativa con icodec è risultato simile a quello delle insuline basali giornaliere. Tuttavia, un aspetto interessante emerso dagli studi è la distribuzione temporale delle ipoglicemie. Con icodec, gli episodi ipoglicemici si verificano più frequentemente tra il secondo e il quarto giorno dopo l'iniezione. Questo suggerisce che la somministrazione settimanale potrebbe richiedere una strategia di monitoraggio adattata, con controlli glicemici più frequenti nei giorni successivi all'iniezione, per prevenire eventuali episodi ipoglicemici. Nonostante questo, icodec ha mostrato un numero inferiore di episodi di ipoglicemia grave, il che suggerisce che il farmaco potrebbe offrire un profilo di sicurezza migliore rispetto alle attuali insuline basali.

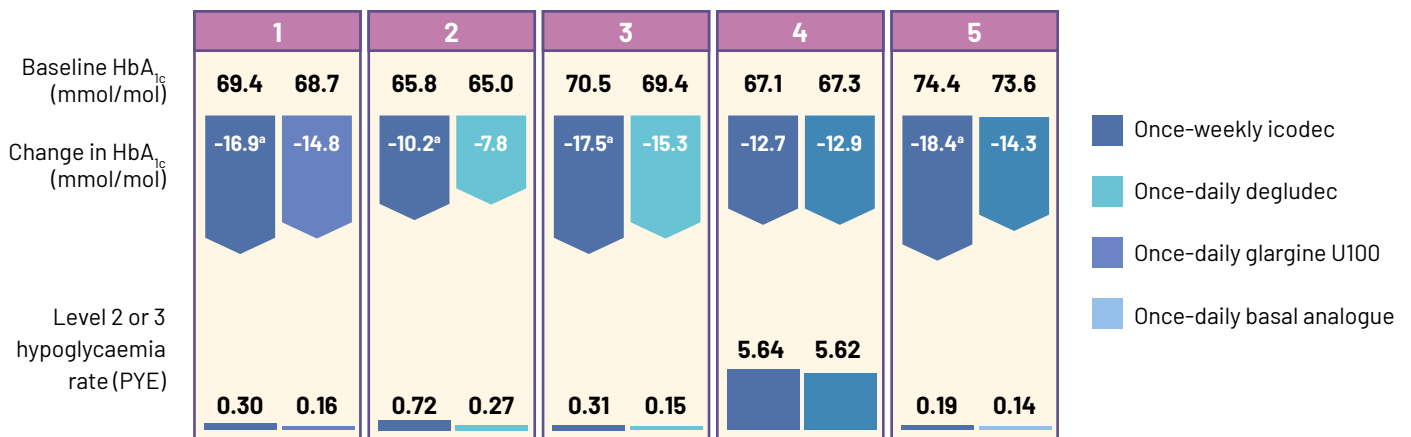


Figura 2 - Riassunto dei principali risultati degli studi ONWARDS 1-5, relativamente alle variazioni di HbA1c rispetto ai valori basali e al tasso di ipoglicemie di livello 2 o 3. Tratta da¹²

RISULTATI RIPORTATI DAL PAZIENTE IN TRATTAMENTO CON ICODEC

Altro dato particolarmente rilevante è emerso dagli studi ONWARDS 2 e 5, in cui sono state valutate le preferenze dei pazienti (PROs). Ai soggetti inclusi nello studio è stato sottoposto un questionario validato per misurare la soddisfazione al trattamento nei pazienti diabetici "Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire" (DTSQ). In entrambi gli studi i pazienti riportavano una preferenza per l'insulina settimanale rispetto ad una a somministrazione giornaliera per le seguenti ragioni: frequenza delle iniezioni, facilità di utilizzo, miglior controllo glicemico. (Figura 3)

In aggiunta, lo studio ONWARDS 5 ha indagato, attraverso la somministrazione del TRIM-D (*Treatment Related Impact Measure for Diabetes*), la compliance al trattamento per il periodo di follow-up dello studio (52 settimane).

In particolare, lo studio ha evidenziato come al termine del periodo di follow-up lo score attribuito al livello della compliance al trattamento fosse più alto per l'insulina settimanale icodec rispetto al regime insulinico giornaliero. Questo risultato dimostra che una maggiore flessibilità e comodità grazie alla somministrazione settimanale, ha la potenzialità di migliorare il gradimento e l'accettazione della terapia insulinica nei pazienti.

VANTAGGI PRATICI PER I MEDICI DI FAMIGLIA E I PAZIENTI CON L'USO DELL'INSULINA SETTIMANALE

L'introduzione dell'insulina settimanale potrebbe rappresentare una svolta nella gestione del diabete, sia per i pazienti che per i medici di famiglia.

Benefici per i pazienti:

- Minore numero di iniezioni ► Migliore accettazione della terapia.
- Miglior controllo glicemico ► Riduzione delle oscillazioni glicemiche.

- Riduzione degli errori terapeutici ► Meno rischio di dimenticanze o di dosaggi errati.
- Maggiore flessibilità nella vita quotidiana ► Minore impatto sulla routine giornaliera ► Migliore qualità della vita.

Per i pazienti più anziani o per coloro che hanno difficoltà con la gestione quotidiana dell'insulina, questa innovazione potrebbe rappresentare un vero punto di svolta.

Benefici per i medici di famiglia:

- Semplificazione della gestione del diabete ► Maggiore aderenza terapeutica, minori complicanze e ridotto numero di ricoveri.
- Minore necessità e frequenza di aggiustamenti della terapia ► Il controllo glicemico stabile riduce la necessità e la frequenza di visite di follow-up.
- Meno episodi di ipoglicemia grave ► Maggiore sicurezza per il paziente.

SFIDE E LIMITI DELL'INSULINA SETTIMANALE

Sulla base degli studi clinici attualmente disponibili, l'insulina settimanale presenta numerosi vantaggi e alcune sfide che la pratica clinica sul campo contribuirà certamente a superare:

- 1 • **Titolazione della dose:** a differenza delle insuline basali giornaliere, la regolazione della dose dell'insulina icodec segue protocolli diversi, che potrebbero richiedere una curva di apprendimento iniziale per i medici e i pazienti.
- 2 • **Monitoraggio della glicemia:** la lunga durata d'azione dell'insulina settimanale richiede un attento monitoraggio nei giorni successivi all'iniezione, per evitare ipoglicemie.
- 3 • **Accettazione da parte del paziente:** alcuni pazienti, già in trattamento con insulina basale, potrebbero essere riluttanti a cambiare una terapia consolidata per un nuovo farmaco, anche se potenzialmente più comodo.

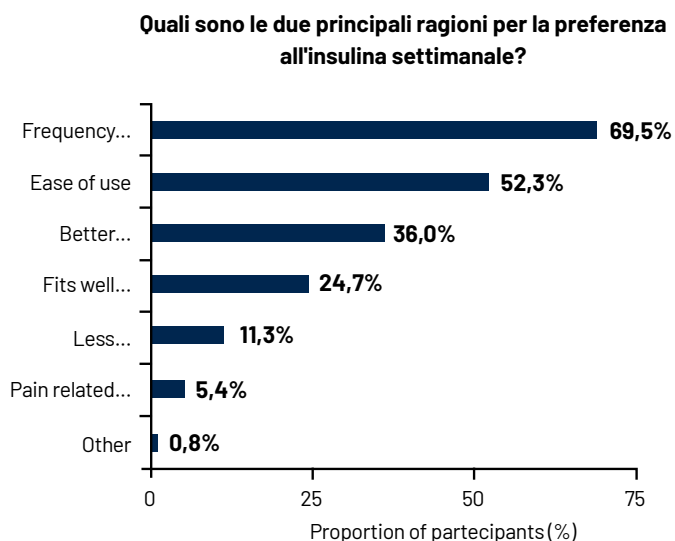
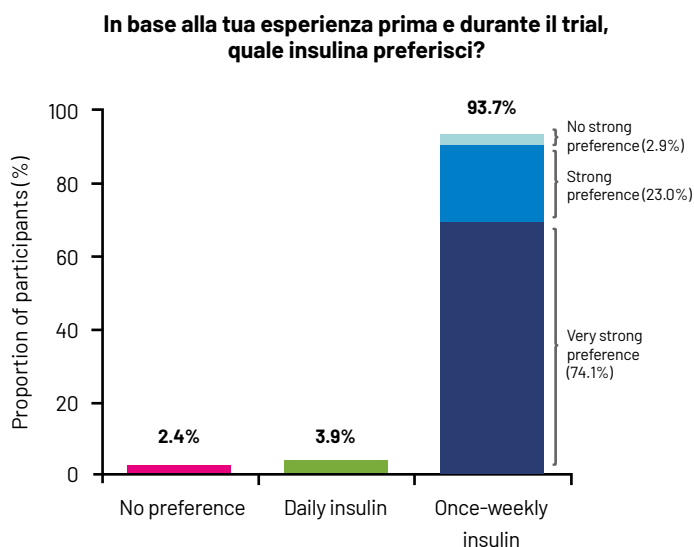


Figura 3 - Questionario sulle preferenze verso l'insulina basale, settimanale o giornaliera, in soggetti già in trattamento con insulina basale giornaliera prima dell'inizio dello studio. Studio ONWARDS 2. La maggioranza dei partecipanti ha manifestato una preferenza molto forte nei confronti dell'insulina icodec settimanale (praticata durante lo studio) rispetto alla precedente insulina basale giornaliera (praticata prima dello studio)

CONCLUSIONI

L'insulina settimanale grazie alla drastica riduzione nel numero di iniezioni (52 vs 365 all'anno) rappresenta una delle innovazioni più promettenti nel trattamento del DMT2. Seppur con alcune sfide ancora da affrontare, questa tecnologia ha il potenziale per cambiare radicalmente il trattamento del diabete, favorendo l'accettazione e l'aderenza alla terapia insulinica, riducendo l'insorgenza e la progressione delle complicanze e migliorando quindi la qualità di vita delle persone con diabete.

Bibliografia

1. Franco DR, et al. Basal insulin persistence in Brazilian participants with T2DM. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2019;65:1254-64.
2. Brod M, et al. Adherence patterns in patients with type 2 diabetes on basal insulin analogues: missed, mistimed and reduced doses. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1933-46.
3. Polonsky WH, et al. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:144-9.
4. Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2023: A consensus report. *Diabetes Care*, 2023.
5. Bajaj HS, et al. Once-weekly insulin icodec with dosing guide app versus once-daily basal insulin analogues in insulin naïve type 2 diabetes (ONWARDS 5): a randomized trial. *Ann Intern Med* 2023;176:1476-85.
6. Lingvay I, et al. Once-weekly insulin icodec vs once-daily insulin degludec in adults with insulin-naïve type 2 diabetes: the ONWARDS 3 randomized clinical trial. *Jama* 2023;330:228-37.
7. Mathieu C, et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in individuals with basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target, noninferiority trial. *Lancet* 2023;401:1929-40.
8. Philis-Tsimikas AAM, et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec in basal insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 2): a phase 3, randomised, open label, treat-to-target trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:414-25.
9. Rosenstock J, et al. Weekly icodec versus daily glargine U100 in type 2 diabetes without previous insulin. *N Engl J Med* 2023;389:297-308
10. Bajaj HS et al. Once-weekly insulin icodec compared with daily basal insulin analogues in type 2 diabetes: Participant-level meta-analysis of the ONWARDS 1-5 trials. *Diabetes Obesity Metabolism* 2024
11. [ClinicalTrials.gov: ONWARDS 1-5 Studies.](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04711111)
12. Trevisan S, et al. Once-weekly insulins: a promising approach to reduce the treatment burden in people with diabetes. *Diabetologia* 2024;67:1480-92