

Insuline settimanali: dall'innovazione alla pratica clinica

Problemi e dubbi pratici

Stefano Allasia

S.S.D. di Diabetologia e Malattie Metaboliche
A.S.L. TO4



**DIABETE
TUTTO
INTORNO**

CONGRESSO REGIONALE
SID AMD PIEMONTE - VALLE D'AOSTA

TORINO
28/29
Novembre
2025



Il dr. Stefano Allasia dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche.

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

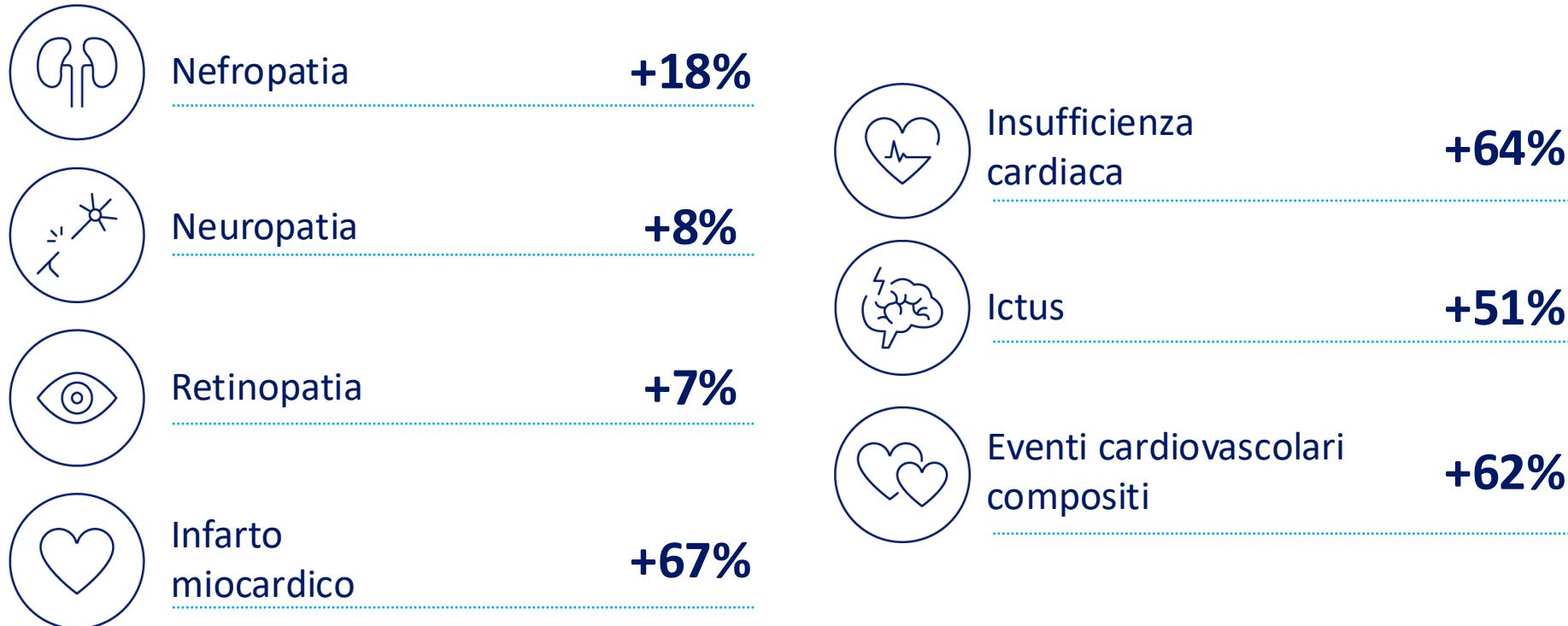
Rovesciare la prospettiva: la terapia insulinica da “ultima spiaggia” a scelta consapevole di massima efficacia e sicurezza

- La **terapia insulinica nel DMT2** è generalmente iniziata quando gli obiettivi glicemici non vengono più raggiunti con farmaci ipoglicemizzanti non insulinici o in caso di severa iperglicemia con scompenso metabolico.
- In Italia **1 paziente su 3** con DMT2 **non è ancora trattato con insulina** malgrado valori di **HbA1c ≥9%**.
- Il trattamento insulinico inizia solitamente con **insulina basale**.
- Nonostante la **comprovata efficacia** delle **insuline basali**, la necessità di **somministrazioni quotidiane** rappresenta ancora una **barriera per molti pazienti**, influenzando l'aderenza al trattamento e, di conseguenza, il controllo glicemico.
- Più del **90% di medici e pazienti** spera in un controllo glicemico senza iniezioni giornaliere di insulina basale.

I risvolti clinici dell'inerzia terapeutica

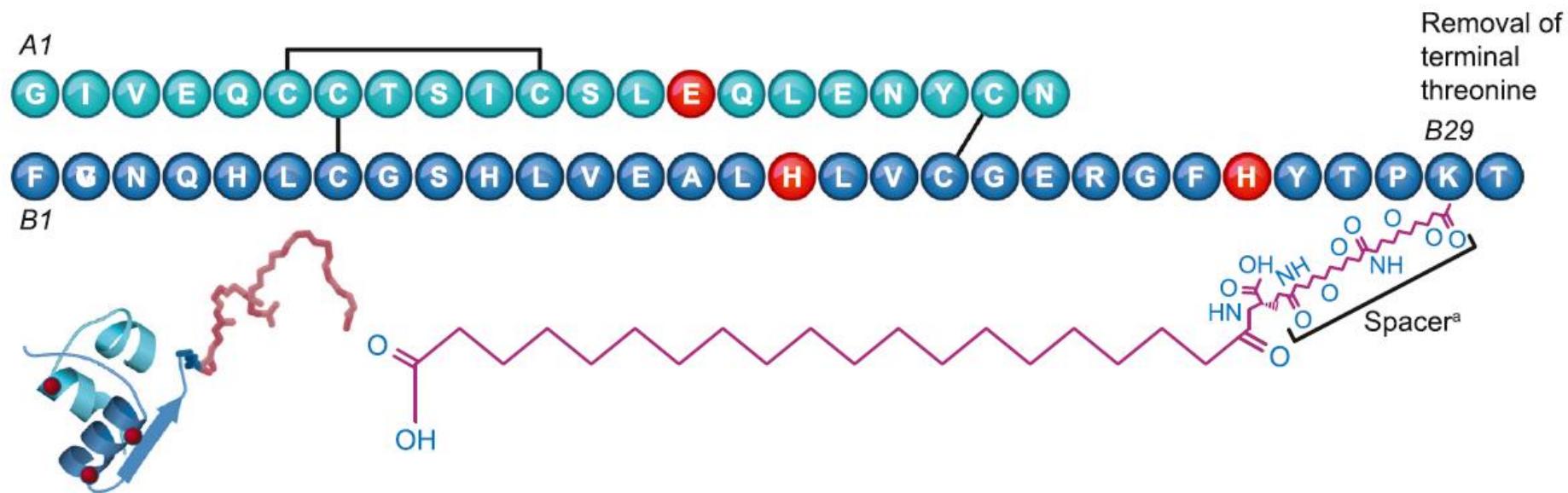
Il ritardo nell'avvio della terapia insulinica può aumentare il rischio di complicanze micro- e macro-vascolari correlate al diabete

Il possibile impatto di 1 anno non a target glicemico



La nuova grammatica della terapia insulinica

L'insulina **icodec** è un **analogo basale** dell'insulina caratterizzato da modifiche strutturali mirate a prolungarne l'emivita (**196 ore**).



Sostituzione di tre aminoacidi

- Stabilità molecolare
- Riduzione degradazione enzimatica
- Lenta clearance mediata dal recettore
- Minore affinità di legame al recettore

Acilazione con un di-acido grasso C₂₀

- Legame forte, reversibile all'albumina
- Lenta clearance mediata dal recettore

Depositio circolante inattivo di insulina

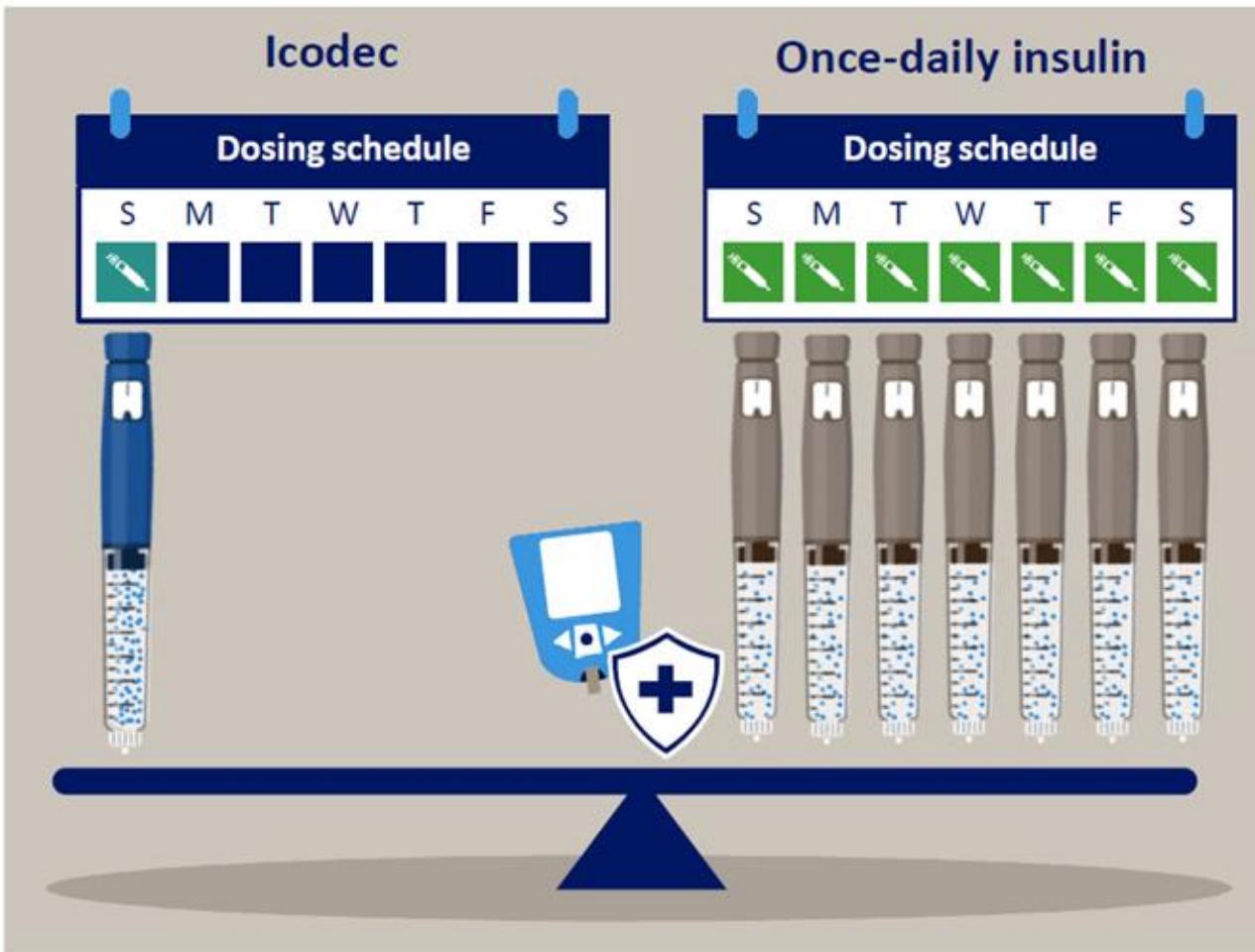
Razionale d'uso per insuline settimanali

Le **iniezioni frequenti** possono rappresentare un **carico fisico e psicologico oneroso** da sostenere per le persone con diabete, contribuendo all'**inerzia clinica** o a una **scarsa aderenza terapeutica**.

Le **insuline settimanali** possono offrire la possibilità di una **maggior aderenza terapeutica** e una **migliore qualità di vita**, riducendo il numero di iniezioni settimanali **da 7 a 1** o **da 365 a 52** in un anno.

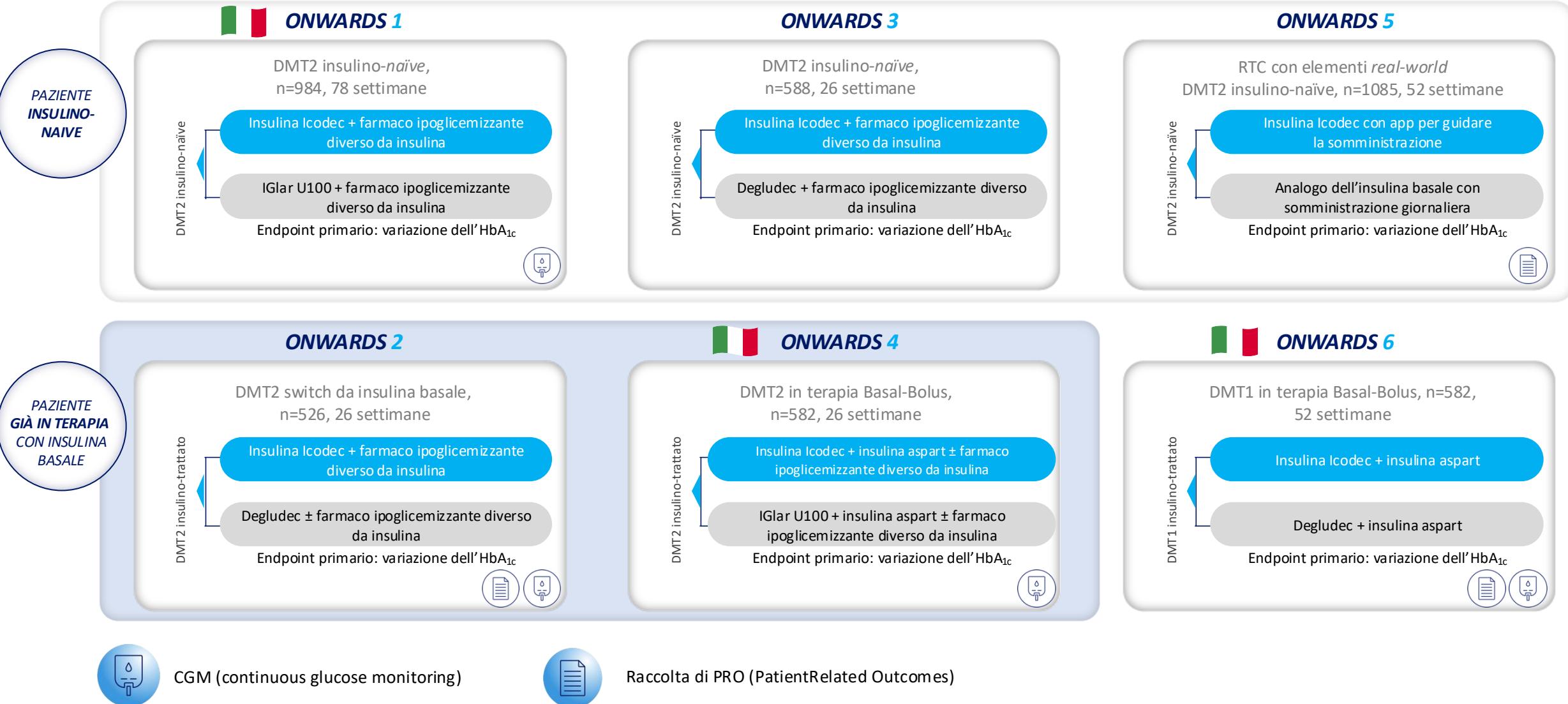
Efficacia nel controllo glicemico comparabile se non superiore vs. insuline basali giornaliere, con profilo di sicurezza favorevole e basso rischio di ipoglicemia.

Persone che potrebbero trarre vantaggio dall'uso di insulina settimanale

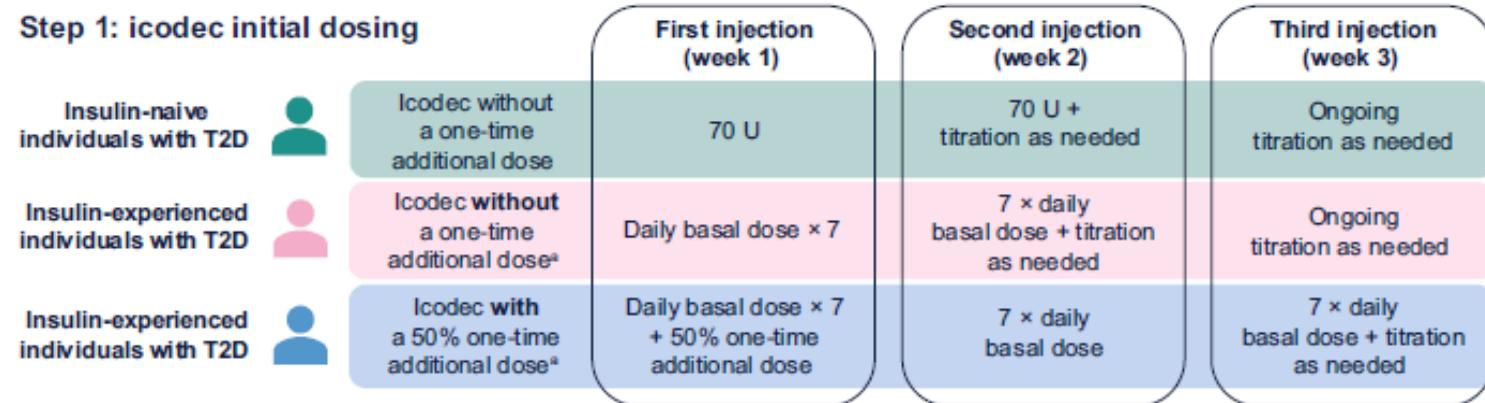


- **Anziani**, in cui la somministrazione dell'insulina è gestita da familiari o caregivers.
- **Adulti in età lavorativa** per i quali è necessaria maggiore flessibilità nella gestione della terapia insulinica.
- **Persone con DMT2** in follow-up ambulatoriale che **non raggiungono un adeguato controllo glicemico**.
- **Persone con DMT2** con **ridotta riserva pancreatica** e con **prolungato scompenso glicemico**.
- Pazienti in buon controllo glicemico e in trattamento con **dosi stabili** di insulina basale giornaliera.
- **Persone naive all'insulina** per le quali un regime di terapia insulinica basale a **somministrazione settimanale** può risultare **maggiormente accettabile**.

Programma di sviluppo clinico ONWARDS: suggerimenti per la gestione pratica dell'insulina settimanale



Come inizio la terapia con icodec nel paziente insulino-naïve



- La **dose iniziale di icodec** nel paziente **insulino-naïve** è di **70 unità (10 U x 7 giorni)**, considerando un fabbisogno insulinico iniziale di **10 U al giorno**, come raccomandato anche per gli analoghi basali a somministrazione giornaliera.
- Dalla **settimana 2 titolazione** una volta alla settimana fino al raggiungimento del target personalizzato.



Clinical Use of Once-Weekly Insulin Icodec: Translating Clinical Trial Data into Practical Guidance for Diabetes Management

Athena Philis-Tsimikas¹ · Jens Aberle² · Harpreet Bajaj³ · Ildiko Lingvay⁴ · Yiming Mu⁵ · Shehla Shaikh⁶ · André Vianna⁷ · Hirotaka Watada⁸ · Stefano Del Prato⁹

Accepted: 23 May 2025 / Published online: 13 August 2025

© The Author(s) 2025, corrected publication 2025

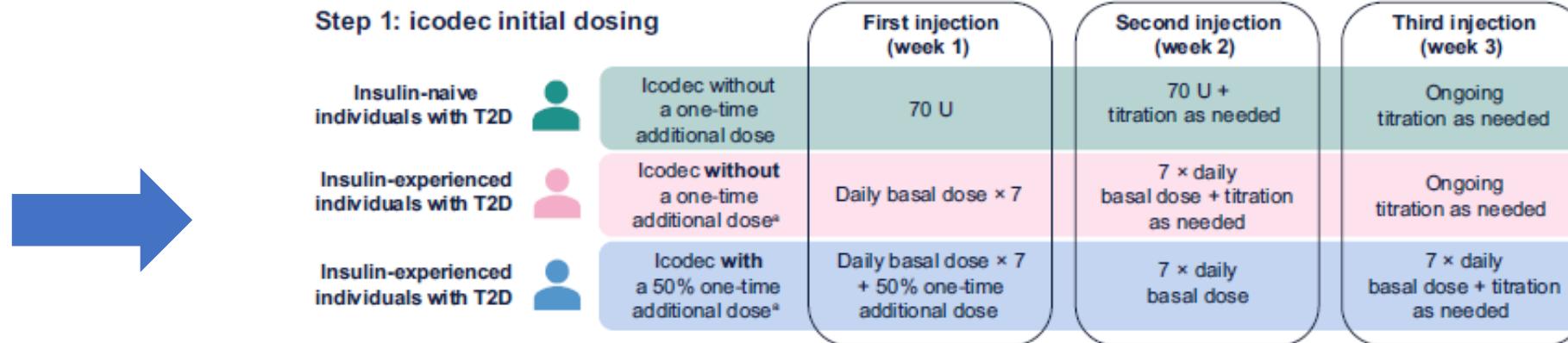
Higher starting doses of icodex might be preferred, particularly among individuals with high levels of insulin resistance or a high HbA1c. However, icodex may not be the most suitable option when rapid glycemic control is required.

Icodec starting doses may also need to be adjusted for certain clinical situations^c



For certain individuals with T2D, such as those who also have chronic kidney disease with a reduced glomerular filtration rate or low BMI, a lower starting dosage (e.g., 50 U/week) may be appropriate.

Come inizio la terapia con icodex nel paziente insulino-trattato

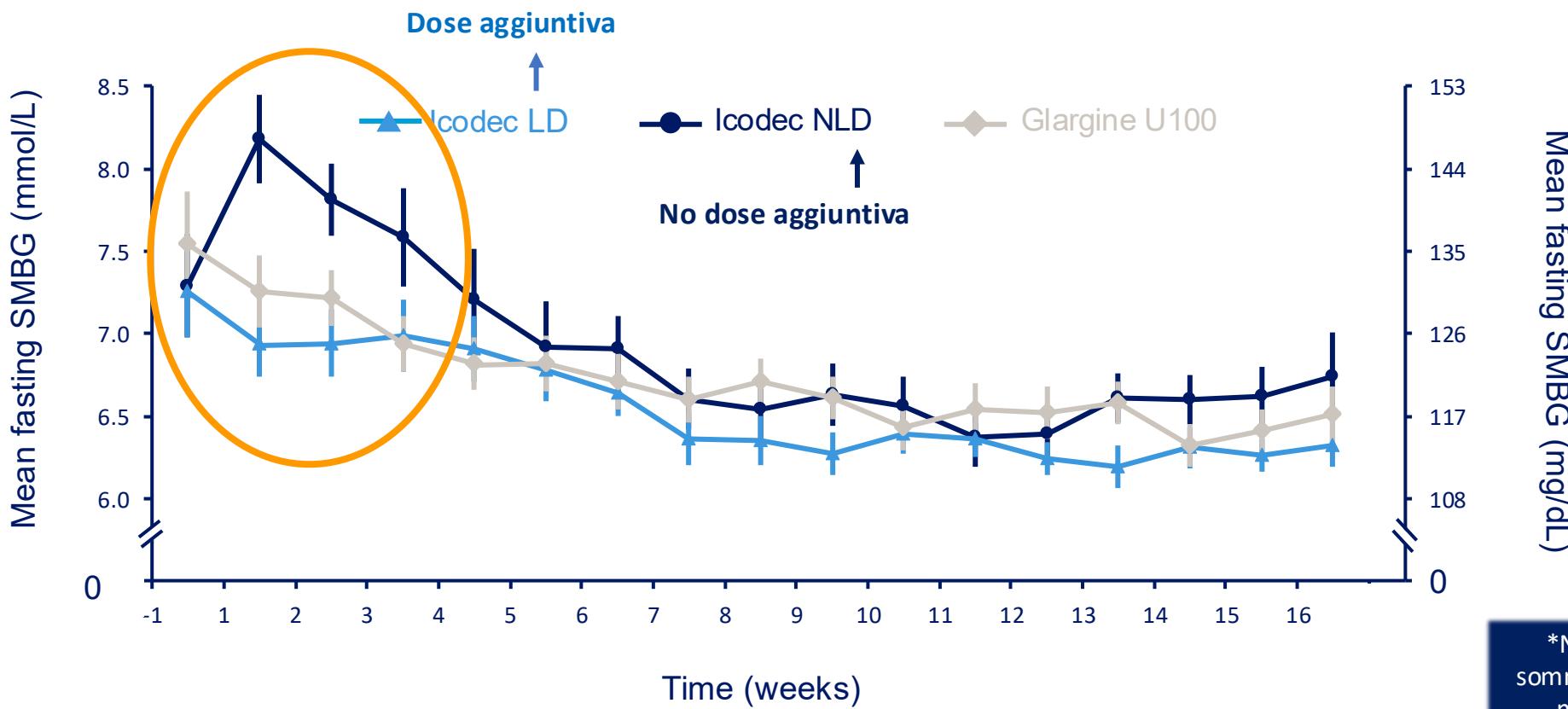


- La dose iniziale di icodex nel paziente insulino-trattato è **la dose della basale giornaliera moltiplicata x 7** (arrotondata alle 10 unità più vicine).
- Solo per la **prima iniezione** si raccomanda un'ulteriore **dose aggiuntiva del 50%** di icodex se si ricerca un raggiungimento più rapido del controllo glicemico.
- La **settimana 2** si torna alla dose della basale giornaliera moltiplicata x 7, per poi titolare **dalla settimana 3**.



Fasting SMBG for dose adjustment over time

Switching from OD/BID basal insulin to OW icodec



*Numero di molecole somministrate = numero di molecole eliminate.

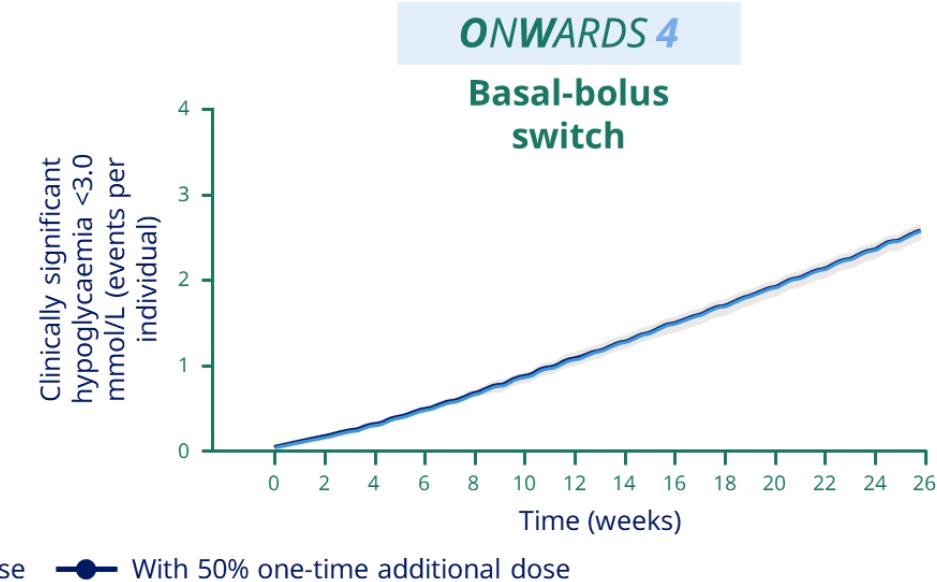
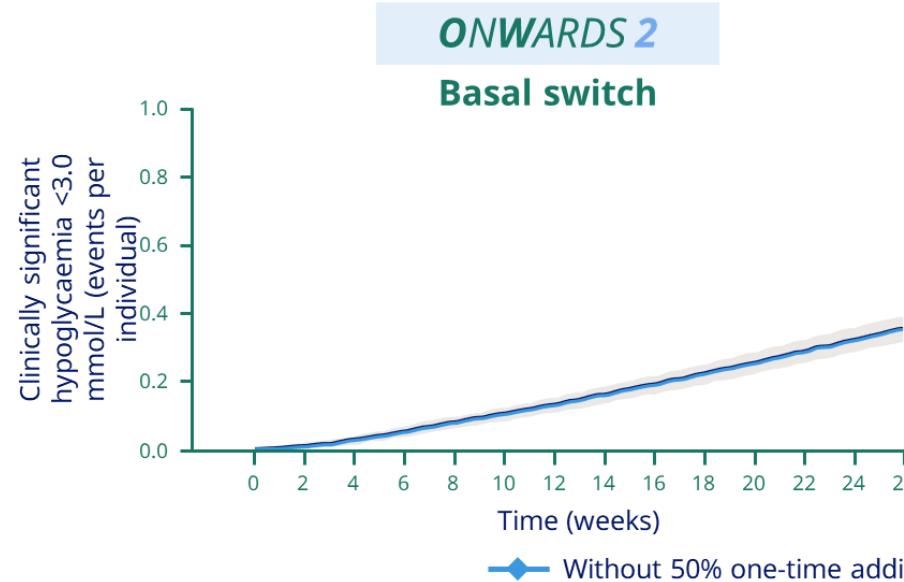
- Lo **steady state*** si raggiunge dopo **3-4 settimane**, allo steady state l'efficacia sul controllo glicemico di icodec è comparabile agli analoghi basali giornalieri.
- La **dose aggiuntiva del 50%** ha l'obiettivo di raggiungere **più rapidamente un controllo glicemico efficace**. L'unica variabile è quindi il **TEMPO** in cui si raggiunge il compenso glicemico ma non il raggiungimento del target stesso.

Sicurezza della Dose Aggiuntiva

E' stato dimostrato che la dose aggiuntiva del 50% di icodec è sicura, **senza alcun incremento di ipoglicemie.**

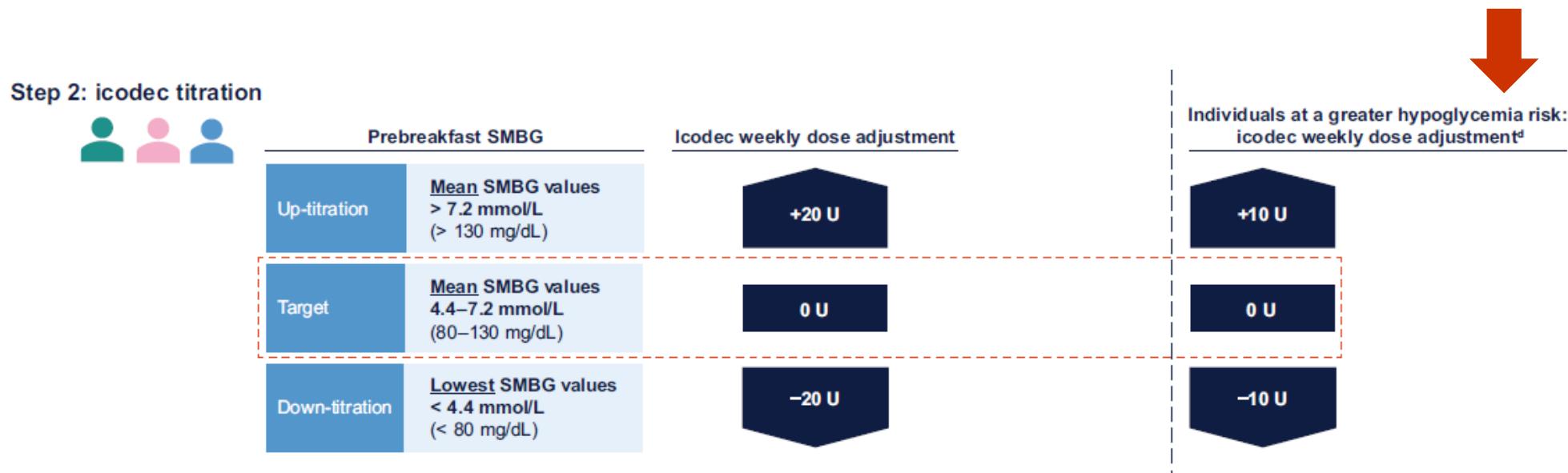
Le curve di ipoglicemia mostrate nei 2 studi effettuati su pazienti in switch da precedente terapia con basale sono sovrapponibili nel gruppo con e senza dose aggiuntiva del 50%.

Clinically significant
hypoglycaemia was defined as
blood glucose <3.0 mmol/L



Come si titola icodec?

Lo schema di titolazione seguito durante il programma di studi **ONWARDS 1-5** prevedeva una **riduzione** o un **aumento** di **20 unità**, in base alla **media dei tre valori di glicemia capillare pre-colazione** auto-monitorati il giorno stesso della titolazione e nei due giorni precedenti.



Clinicians may decide to titrate less aggressively for individuals who are at greater risk of hypoglycemia, such as those with preserved insulin sensitivity, hepatic or renal impairment, or elderly individuals [expert opinion].



Dose dimenticata.

Se una dose viene saltata, si raccomanda di somministrarla il prima possibile.

- Se sono trascorsi **meno di 3 giorni dalla dose dimenticata**, i pazienti possono riprendere il programma di dosaggio originale una volta a settimana. Deve essere effettuato il monitoraggio della glicemia a digiuno.
- Se sono trascorsi **più di 3 giorni**, la dose dimenticata deve essere somministrata prima possibile. Lo schema di dosaggio una volta alla settimana **verrà quindi modificato per ripartire dal giorno della settimana in cui è stata somministrata la dose dimenticata**.



In caso di sovra-dosaggio

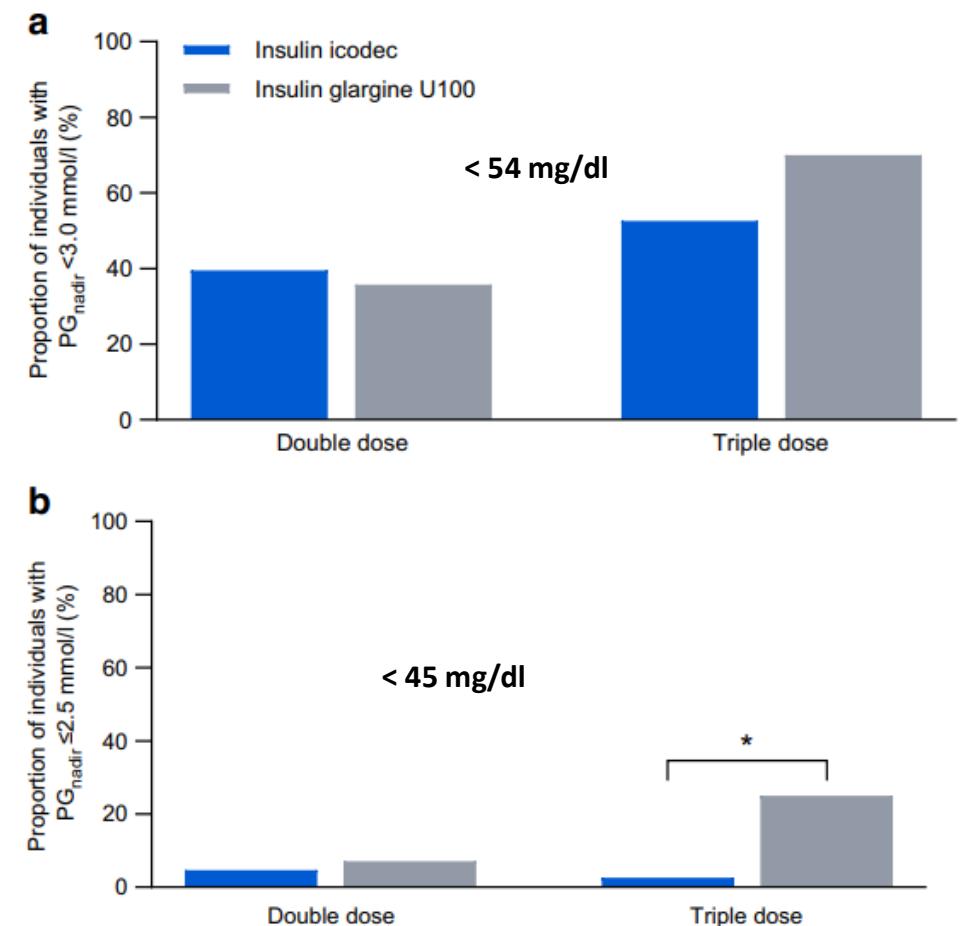
Proportion of individuals with clinically significant hypoglycaemia following double or triple doses of insulin icodec vs glargine U100.

Double or triple doses of once-weekly icodec lead to a similar risk of hypoglycaemia compared with double or triple doses of once-daily glargine U100.

La durata dell'ipoglicemia di icodec è **sovrapponibile** a quella delle basali giornaliere e dura **circa 35 minuti**.

La gestione delle ipoglicemie con icodec è esattamente **identica** a quella attuata per gli analoghi basali giornalieri.

Regola del 15 (assumendo 15 g di carboidrati semplici).



Popolazioni speciali

- **Anziano**

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose

- **Compromissione renale**

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose

- **Compromissione epatica**

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose



Per l'aumentata esposizione a icodec in presenza di compromissione epatica o renale si raccomanda un monitoraggio glicemico più frequente



Paziente ipo-albuminemico

Il profilo farmacocinetico-farmacodinamico di icodec non si modifica nel paziente ipo-albuminemico in quanto icodec occupa meno dello 0.05% del pool di albumina disponibile.

Infatti:

- Vi è un eccesso di albumina di oltre 2000 volte superiore rispetto ad icodec nel torrente ematico (**circa 2000:1 molecole albumina/insulina icodec**).
- Questo significa che icodec allo steady state **occupa meno dello 0,05%** del pool di albumina disponibile.
- Inoltre, ci sono **7 siti di legame per icodec** (per l'acido grasso icosanedioico) su ciascuna molecola di albumina, il che espande ulteriormente la capacità di legame dell'albumina (**circa 14.000:1 siti di legame sull'albumina:icodec**).

Malattia intercorrente



A causa della lunga emivita dell'insulina icodex, non è consigliabile un aggiustamento della dose durante la malattia acuta. In situazioni di iperglicemia severa si raccomanda la somministrazione di insulina ad azione rapida.



Perioperative and Periprocedural Management of Once-Weekly Insulin Treated Patients

Procedure/interventi

Robyn L Houlden ¹, Jeremy D Gilbert ², Tayyab S Khan ³, C David Mazer ⁴, Jill Trinacty ⁵,
Subodh Verma ⁶, Ronald M Goldenberg ⁷

- Per la maggior parte delle procedure programmate non è necessario attendere cessazione dell'effetto basale settimanale o modificare la dose di insulina settimanale.
- Programmare gli interventi chirurgici nelle prime ore del mattino per ridurre i tempi di digiuno.
- Se si verifica ipoglicemia peri-operatoria, trattarla secondo il consueto protocollo.
- Se si verifica iperglicemia peri-operatoria, utilizzare insulina ad azione rapida per correzioni a breve termine.

Perioperative and Periprocedural Management of Once-Weekly Insulin Treated Patients

Procedure/interventi

Robyn L Houlden ¹, Jeremy D Gilbert ², Tayyab S Khan ³, C David Mazer ⁴, Jill Trinacty ⁵,
Subodh Verma ⁶, Ronald M Goldenberg ⁷

Per procedure maggiori con necessità di preparazione nutrizionale con dieta liquida ≥ 2 giorni/diurno pre-operatorio prolungato



Valutare switching da insulina settimanale a insulina basale giornaliera

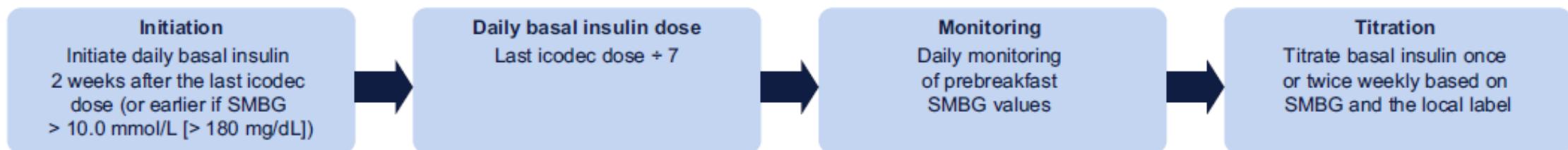


Clinical Use of Once-Weekly Insulin Icodec: Translating Clinical Trial Data into Practical Guidance for Diabetes Management

Athena Philis-Tsimikas¹ · Jens Aberle² · Harpreet Bajaj³ · Ildiko Lingvay⁴ · Yiming Mu⁵ · Shehla Shaikh⁶ · André Vianna⁷ · Hirotaka Watada⁸ · Stefano Del Prato⁹

Guidance based on the
ONWARDS protocols (step 3)

Step 3: stopping icodec (if needed) and transitioning to daily basal insulin



Si aspettano due settimane dall'ultima somministrazione di icodec. In caso di scompenso (**glicemia a digiuno > 180 mg/dl**), l'insulina giornaliera può essere iniziata sin da subito.

Ospedalizzazione

In reparto, all'ingresso



Verificare la data dell'ultima somministrazione di icodec.

- Se l'ultima iniezione è avvenuta \leq 3–4 giorni prima, non somministrare basali e usare correzioni prandiali/rapide ai pasti se necessario.
- Se $>$ 7 giorni e iperglicemia significativa, somministrare la dose settimanale appena possibile e ripianificare il giorno settimanale, oppure passare temporaneamente a una dose di insulina basale giornaliera.

Durante il ricovero

- Se la persona è stabile, proseguire la terapia con icodec, con eventuali **correzioni con insuline rapide** se necessario.
- Se necessita di protocolli di trattamento con insulina endovenosa, considerare icodec precedentemente somministrata come **«basalizzazione» di fondo**.

Farmaci concomitanti che cambiano il fabbisogno

- **Glucocorticoidi:** introdurre/modulare insuline rapide/correttivi più che modificare il dosaggio di insulina settimanale.

Dimissione

- Se effettuata conversione a basale quotidiana, **riproporre icodec** (dose settimanale = dose giornaliera x 7 arrotondata alle 10 U più vicine).



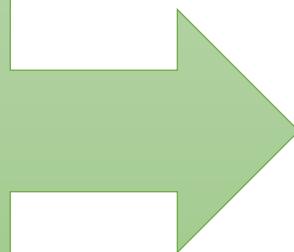
Esercizio fisico

- Non ci sono ancora molti dati su tipologie specifiche di esercizio.
- Intensificare il monitoraggio glicemico nei giorni di attività fisica.
- Attenzione alle ipoglicemie tardive post-esercizio.
- Evitare esercizi ad alta intensità o di lunga durata specialmente nei giorni di variazione del dosaggio.

Icodec causa lipodistrofie?

In misura inferiore rispetto agli altri analoghi basali a somministrazione giornaliera, grazie alla minore frequenza di somministrazione, settimanale anziché giornaliera.

Evento lipodistrofia riportato come **raro** in scheda tecnica vs **non comune** per degludec



- La **formulazione (700 U/mL)** garantisce che il volume di iniezione sia simile all'insulina basale somministrata una volta al giorno.
- Icodec non forma nessun deposito sottocutaneo e soprattutto non precipita (a differenza di glargine U100 e U300), il **deposito che va a formare con l'albumina è esclusivamente circolatorio** (deposito inattivo).

Conclusioni

Icodec rappresenta un'innovazione significativa nella terapia del diabete, con il potenziale di migliorare **l'aderenza al trattamento e il controllo metabolico** grazie alla sua **somministrazione settimanale**.

Questa caratteristica **riduce il burden terapeutico** per i pazienti, semplificando la gestione quotidiana della malattia e migliorando la qualità della vita.

Efficacia e sicurezza dimostrata dal programma di studi clinici **ONWARDS**.

L'emivita lunga della molecola è un vantaggio ma anche un **vincolo da conoscere** in **alcuni contesti specifici**: anziani, nefropatici, ricoverati, necessità di ottenere un rapido miglioramento del compenso glicemico o in corso di procedure.

Lavoro in team tra diabetologi e infermieri: fondamentale educare i pazienti sulle differenze di azione rispetto alle insuline tradizionali, al fine di prevenire errori di somministrazione e dosaggio.

Torino 28-29 novembre

**Grazie per
l'attenzione**

