

## LE INSULINE SETTIMANALI

Paolo Fornengo<sup>1</sup>- Cristina Amione<sup>2</sup>

1 AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

2 Diabetologia Ospedale degli Infermi Biella

Dalla sua scoperta, avvenuta più di 100 anni fa, la terapia insulinica ha fatto notevoli progressi nel tentativo di mimare al meglio l'azione biologica, sia basale che di picco post-prandiale, con maggiore sicurezza ed efficacia

Le insuline monosettimanali sono la novità più recente e rappresentano una significativa trasformazione nella terapia insulinica basale. Due molecole, Icodec ed Efsitora, hanno raggiunto stadi avanzati di sviluppo clinico. Entrambe le molecole creano una riserva circolante di insulina inattiva con successivo rilascio controllato di insulina. Icodec ottiene questo risultato coniugandosi con l'albumina umana circolante, mentre efsitora è composta da una nuova variante a catena singola di insulina fusa a un dominio Fc IgG2 umano. Entrambe le molecole hanno grandi dimensioni idrodinamiche e hanno una ridotta affinità per il recettore insulinico rispetto all'insulina nativa, limitandone l'internalizzazione e la clearance. Queste proprietà molecolari attenuano il trasporto attraverso l'endotelio capillare, limitano l'attività e prolungano il tempo di azione, permettendo la somministrazione una volta alla settimana. Le principali differenze tra le due molecole risiedono nelle loro emivite, che sono di circa 8 giorni per l'Icodec e di circa 17 giorni per l'Efsitora. Queste differenze si traducono probabilmente in un tempo più rapido per raggiungere lo "steady state" per l'Icodec, ma in un profilo più piatto per l'Efsitora. Dai dati attualmente disponibili, entrambe le insuline settimanali sono efficaci quanto le insuline basali quotidiane. La frequenza complessiva di ipoglicemia è bassa ed i tassi di ipoglicemia di livello 2 e 3 non sono significativamente diversi rispetto alle insuline basali quotidiane nelle persone con diabete di tipo 2. Nelle persone con diabete di tipo 1, tuttavia, c'è ragione di cautela finché non saranno disponibili dati aggiuntivi.

Queste insuline rappresentano un cambiamento importante nella somministrazione dell'insulina basale. Compresa l'unicità del loro dosaggio rispetto alle insuline basali giornaliere (70 U/sett. Icodec e 100 U/sett. Efsitora), queste molecole hanno il potenziale per diventare "rivoluzionarie" nel migliorare l'accettazione, l'aderenza e la persistenza nella terapia insulinica grazie alla riduzione del carico iniettivo. L'esperienza nel mondo reale sarà l'arbitro finale del loro successo.

## BIBLIOGRAFIA

Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE Jr. The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. *Endocr Rev.* 2020;41(5):733-755.

Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, et al. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ Open Diabete Res Care.* 2021;9(1):e002301.

Moyers JS, Hansen RJ, Day JW, et al. Preclinical characterization of LY3209590, a novel weekly basal insulin fc-fusion protein. *J Pharmacol Exp Ther.* 2022;382(3):346-355.

Philis-Tsimikas A, Bajaj HS, Begtrup K, et al. Rationale and design of the phase 3a development programme (ONWARDS 1–6 trials) investigating once-weekly insulin icodec in diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(2):331-341.