

il Diabete

Vol. 33, N. 3, ottobre 2021



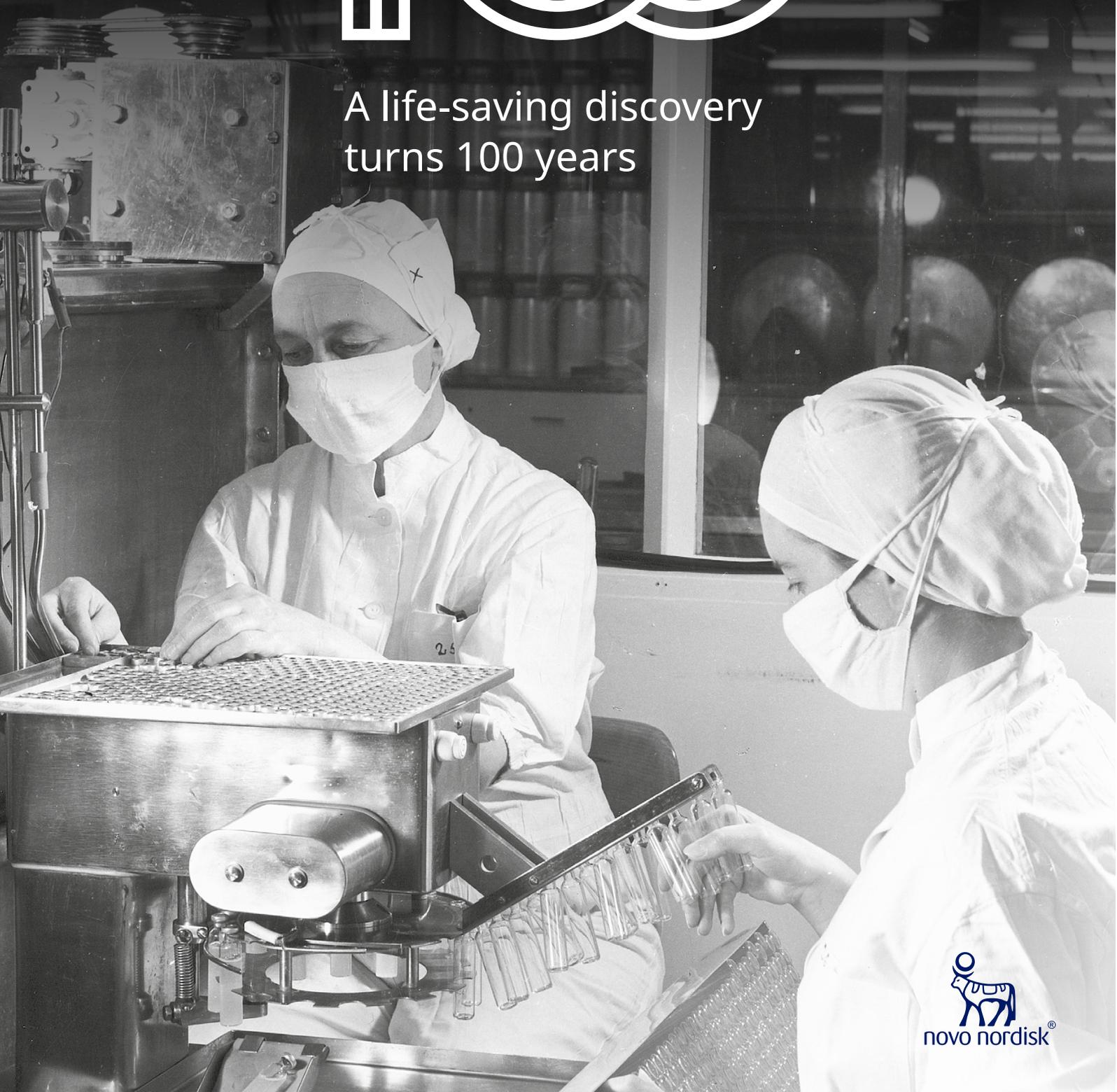
SUPPLEMENTO

100 anni dalla scoperta
dell'insulina: innovazione
e real world evidence

INSULIN

100

A life-saving discovery
turns 100 years



Sommario

- 1 **Introduzione**
Luigi Laviola

- 3 **Il place in therapy della terapia insulinica nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2**
Gloria Formoso e Luigi Laviola

- 10 **La terapia insulinica nell'era delle Real World Evidence**
Raffaele Napoli, Natalino Simioni, Gian Paolo Fadini e Concetta Irace

- 17 **L'emergenza COVID-19 e i cambiamenti nella gestione del paziente in terapia insulinica**
Ilaria Dicembrini e Antonio Carlo Bossi

- 22 **Prospettive future ed innovazione nell'ambito della terapia insulinica: respiro al presente e solidità al passato**
Concetta Irace

Il place in therapy della terapia insulinica nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2

Gloria Formoso¹ e Luigi Laviola²

¹Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento; Centro Studi e Tecnologie Avanzate, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara; ²Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell'Emergenza e dei trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

Conflitti di interesse

Gloria Formoso: Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Novo Nordisk.

Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Mundipharma, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk.

Luigi Laviola: Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Johnson&Johnson, Lilly Italia, Medtronic, MOVI, Novo Nordisk, Roche, Sanofi Aventis, Takeda.

Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Johnson&Johnson, Lilly, Medtronic, Menarini, Movi, MSD, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Takeda.

Ringraziamenti

Laura Brogelli di Polistudium, Milano, ha fornito assistenza editoriale per la preparazione del manoscritto, grazie al contributo di Novo Nordisk, Italia.

Abstract

Alla luce dello sviluppo di nuovi farmaci antidiabete e di nuove formulazioni insuliniche le linee guida ADA/EASD (Davies MJ 2018) raccomandano un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio nella scelta della terapia ipoglicemizzante, che deve essere centrata sull'inquadramento del profilo di rischio cardiovascolare e renale e sulle esigenze specifiche del paziente. Questo articolo discute alcuni argomenti dibattuti sull'uso dell'insulina in questo contesto: quando cominciare il trattamento insulinico? Qual è il trattamento iniziale (basale o prandiale)?

Qual è il ruolo delle possibili combinazioni con altri farmaci antidiabete orali e iniettivi? Quanto pesano, nella scelta del diabetologo, i potenziali effetti collaterali, tra cui soprattutto il rischio di ipoglicemia?

Parole chiave

Linee guida, insulina, paziente eligibile.

INTRODUZIONE

Il diabete di tipo 2 (DMT2) è caratterizzato da iperglicemia cronica indotta da anomalie di grado variabile della secrezione insulinica e da resistenza periferica all'azione dell'insulina. Studi di fisiopatologia degli ultimi anni hanno proposto ulteriori meccanismi patogenetici, quali ridotta produzione delle incretine, incrementato riassorbimento di glucosio a livello del tubulo renale, alterazione dei meccanismi di regolazione metabolica a livello del sistema nervoso centrale (De Fronzo 2009, Tahrani 2011). Le anomalie più strettamente metaboliche sono associate a disfunzione biologica del tessuto adiposo e a infiammazione di basso grado, che attivano a cascata processi pro-aterogenici.

La maggior parte dei pazienti con DMT2 è sovrappeso o obesa e presenta complicanze cardiovascolari e malattia cronica renale (Kakar 2021). Di fatto, il carico socio-sanitario della malattia diabetica è in gran parte associato alle sue complicanze croniche. Pertanto, l'attuale paradigma

terapeutico della gestione del DMT2 richiede un efficiente e tempestivo controllo del metabolismo glucidico e dei fattori di rischio cardiorenale, con l'obiettivo di limitare l'insorgenza e la progressione del danno micro- e macroangiopatico tipico del diabete (Laiteerapong 2019).

Alla luce dello sviluppo di nuovi farmaci antidiabete e di nuove formulazioni insuliniche le linee guida ADA/EASD (Davies MJ 2018) raccomandano, quindi, un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio nella scelta della terapia ipoglicemizzante, che deve essere centrata sull'inquadramento del profilo di rischio cardiovascolare e renale e sulle esigenze specifiche del paziente. L'opportunità di inserire un inibitore SGLT2 (SGLT2i) e/o un agonista del recettore del GLP-1 (GLP-1-RA) va considerata in prima battuta, in ragione dei documentati effetti protettivi di queste due classi di farmaci. Tutte le linee guida indicano poi la possibilità di aggiunta o combinazione degli altri farmaci antidiabete, tra cui l'insulina, al fine di raggiungere gli obiettivi terapeutici suggeriti.

In questo contesto, la terapia insulinica nel DMT2 continua ad essere oggetto di dibattito: quando cominciare il trattamento insulinico? Qual è il trattamento iniziale (basale o prandiale)? Qual è il ruolo delle possibili combinazioni con altri farmaci antidiabete orali e iniettivi? Quanto pesano, nella scelta del diabetologo, i potenziali effetti collaterali, tra cui soprattutto il rischio di ipoglicemia?

FOCUS SULLA TERAPIA INSULINICA: COSA DICONO LE LINEE GUIDA

La terapia insulinica è stata e rimane uno strumento terapeutico fondamentale nella gestione del DMT2, da utilizzare quando le condizioni cliniche del paziente e la storia naturale della patologia ne indichino la necessità. Nelle linee guida per la gestione del DMT2 non vengono definiti precisi valori soglia opportuni per l'inizio della terapia con insulina. Viene tuttavia sottolineata la necessità di evitare l'inerzia terapeutica, intensificando la terapia anche con il ricorso all'insulina quando il paziente non raggiunga in un tempo ragionevole gli obiettivi glicemici personalizzati (Davies 2018; AMD SID 2018; ADA 9, 2021).

La scelta del farmaco da aggiungere alla terapia in corso si basa sulle caratteristiche cliniche del paziente e delle sue preferenze di regime terapeutico. La prima e più im-

portante valutazione clinica riguarda la presenza di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) accertata o indicatori di alto rischio per ASCVD, insufficienza cardiaca, insufficienza renale cronica (CKD) (ADA 10, 2021): in questi casi è raccomandato l'inserimento di un SGLT2i o di un GLP-1 RA con dimostrato beneficio cardiovascolare e/o renale nel regime ipoglicemizzante, indipendentemente dal valore di HbA1c. Negli altri casi, la scelta del farmaco da aggiungere si basa sull'efficacia ipoglicemizzante e sul controllo degli effetti collaterali (in particolare ipoglicemia e aumento di peso) (Vijan 2014; Buse 2020, ADA 9, 2021).

Un capitolo specifico è dedicato all'inizio della terapia iniettiva nel paziente DMT2, passaggio percepito tradizionalmente dai pazienti come "ultima spiaggia" del trattamento farmacologico dell'iperglicemia. In realtà, l'armamentario terapeutico del diabetologo si è arricchito ormai da anni di farmaci iniettivi non insulinici, gli GLP-1-RA. Quale scegliere? La terapia insulinica va presa in considerazione in maniera prioritaria nel caso di marcato scompenso glicemico associato a segni di catabolismo, di sintomi di iperglicemia sostenuta, o di livelli particolarmente elevati di HbA1c e/o di glicemia a digiuno (HbA1c >97 mmol/mol-11%; considerare la combinazione insulina/GLP-1RA in caso di HbA1c >86 mmol/mol-10% oppure HbA1c >23mmol/mol-2% rispetto al target individuato per il paziente) (Davies 2018; ADA 9, 2021).

In tutti gli altri casi, viene suggerito di iniziare la terapia iniettiva in pazienti con DMT2 con uno dei farmaci della classe dei GLP-1RA, che hanno mostrato risultati confrontabili a quelli osservati con l'insulina in termini sia di compenso metabolico ottenuto, sia di percentuale di pazienti che raggiungeva il target individualizzato (Abd El Aziz 2017).

Quando si rende necessaria l'intensificazione della terapia con l'inserimento dell'insulina è opportuno iniziare con un analogo a lenta durata d'azione con l'obiettivo principale di limitare la produzione epatica di glucosio e l'iperglicemia a digiuno e inter-prandiale (ADA 9, 2021). Di fatto, la disponibilità attuale di analoghi basali di seconda generazione (glargine U300 e degludec) ha reso ancora più efficace e sicura la basalizzazione dei pazienti con DMT2. Infatti, quando utilizzati in associazione ad altri agenti ipoglicemizzanti gli analoghi con durata d'azione prolungata (U-300 glargine o degludec) si associano ad un minor rischio di ipoglicemia rispetto a glargine U-100

(ADA 9, 2021). Tra l'altro, il trattamento insulinico con insulina basale glargine o degludec è in grado di correggere in modo efficace l'iperglicemia e la lipotossicità nel breve periodo (1 o 2 giorni dall'inizio del trattamento) (Chen 2008). Ad oggi non sono disponibili specifici studi testa a testa tra insulina e SGLT2i e/o i GLP-1RA in termini di efficacia a lungo termine, mentre è noto che sia glargine che degludec sono in grado di mantenere un costante controllo glicemico per un periodo di tempo superiore ai 3 anni come osservato negli studi DEVOTE, BRIGHT e CONCLUDE (Marso 2017; Rosenstock 2018; Philis-Tsimikas 2020).

In caso di fallimento anche dell'associazione di un analogo ad azione prolungata con altri ipoglicemizzanti, le linee guida consigliano di valutare l'inserimento di un GLP-1RA o di dosi di insulina prandiale a rapida durata d'azione. Di fatto, gli studi clinici e l'esperienza diretta dimostrano che la combinazione tra insulina basale e analogo del GLP-1RA offre al paziente con DMT2 una ottimale combinazione di effetto ipoglicemizzante, riduzione dell'ipoglicemia e controllo del peso, senza dimenticare il valore aggiunto della protezione cardio-renale: tale combinazione, estemporanea o preconstituita, rappresenta pertanto la naturale evoluzione della terapia iniettiva nel DMT2.

Nel caso si renda necessario uno schema insulinico multi-iniettivo, è opportuno tenere in considerazione le specifiche caratteristiche e necessità del paziente, prevedendo la possibilità di aggiungere il bolo di insulina rapida al pasto principale, a due dei pasti principali oppure impostare uno schema basal-bolus (ADA 9, 2021).

LE CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE CANDIDABILE ALLA TERAPIA INSULINICA

Se si riflette sull'approccio culturale del mondo diabetologico alla terapia insulinica, ci si rende conto che negli ultimi 20 anni si è passati da una visione di terapia "ultima spiaggia" a quella di strategia da mettere in atto ai primi segni di deterioramento della funzione beta-cellulare, o cui ricorrere anche temporaneamente in ogni momento della storia naturale della malattia.

Le linee guida internazionali raccomandano l'impiego dell'insulina basale in pazienti affetti da DMT2 che non raggiungono gli obiettivi di trattamento nonostante duplice/triplice terapia orale e/o con gli agonisti del recettore del GLP-1 o in presenza di grave scompenso glicometabolico con sintomi/segni di deficit insulinico (Khunti 2020).

In particolare, è opportuno l'avvio della terapia insulinica nei casi in cui il controllo glicemico con le classi di farmaci utilizzati non si sia rivelato efficace, in presenza di chetoacidosi o nei casi di sindrome iperosmolare.

Va inoltre ricordato il diabete di tipo LADA (Late Autoimmune Diabetes of Adults), una forma di diabete autoimmune a decorso più lento e insorgenza più tardiva rispetto al classico diabete di tipo 1. Spesso erroneamente diagnosticato come DMT2, il LADA si manifesta con un'estrema eterogeneità clinica che rispecchia la sua complessa fisiopatologia, cui concorrono i meccanismi patogenetici tipici sia del diabete di tipo 1, sia del DMT2: autoimmunità pancreatico, perdita di massa beta-cellulare e insulino-resistenza (Fourlanos 2005; Juneja 1999; Buzzetti 2017).

I pazienti affetti da LADA possono quindi presentare un ampio ventaglio di manifestazioni cliniche, che si estendono da fenotipi tipicamente "autoimmuni" (normopeso, bassa prevalenza di fattori di rischio cardiovascolari), a fenotipi tipicamente "insulino-resistenti" (obesità centrale, dislipidemia, ipertensione), suggerendo la possibilità dell'esistenza di un continuum patogenetico tra le diverse forme di diabete. In questi pazienti è necessario un attento inquadramento clinico. Sulla base dell'evidenza di una patogenesi autoimmune, che determina il depauperamento del pool beta-cellulare e la perdita - più o meno rapida - della possibilità di produrre insulina, il trattamento insulinico risulta essere quello attualmente consigliato.

OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA INSULINICA MODERNA: IL VANTAGGIO DEI GLP-1RA

Nei pazienti in terapia insulinica basale, il passaggio al regime in basal bolus può essere indicato quando l'emoglobina glicata sia superiore al target nonostante un'adeguata titolazione della basale (Bossi 2015), o in caso di intolleranza alle incretine, o in presenza di sintomi di catabolismo quali perdita di peso, poliuria e polidipsia. Infine, si può fare ricorso a brevi periodi di trattamento con strategia basal-bolus in occasione di ricoveri ospedalieri per patologie occasionali intercorrenti.

Di fatto la progressiva intensificazione della terapia insulinica può essere efficacemente ottenuta integrando diverse strategie per la titolazione dell'insulina prandiale. Il paziente deve naturalmente ricevere un'adeguata educazione e supporto continuo per superare la paura

delle ipoglicemie, mantenere un adeguato peso corporeo e seguire costantemente una dieta corretta, e deve essere motivato a monitorare opportunamente la glicemia domiciliare, mediante misurazione della glicemia capillare o monitoraggio in continuo (Bruttomesso 2019).

Tuttavia, non si può non tener conto del fatto che il ricorso ad una o più iniezioni di insulina rapida ai pasti risulti in un regime complesso e difficile da seguire per il paziente. Di conseguenza, nonostante la terapia insulinica multi-iniettiva possa teoricamente essere molto efficace nella riduzione della glicemia, permettendo in molti casi di raggiungere i livelli desiderati di glucosio ematico, una forte riluttanza esiste non solo ad iniziare, ma anche ad intensificare la terapia stessa.

Questo molto spesso impedisce, nella pratica clinica, di raggiungere gli obiettivi glicemici ottimali (Harris 2010).

La terapia con GLP-1RA ha la potenzialità di agire sulla fine regolazione della omeostasi glicemica mediante la soppressione dei livelli di glucagone insieme all'aumento della secrezione insulinica (Degn 2004; Nauck 1993). Inoltre, grazie al meccanismo d'azione glucosio-dipendente, il trattamento con GLP-1 RA si associa ad una bassa incidenza di eventi ipoglicemici (White 2009). Questi farmaci inoltre inducono una discreta perdita di peso (Vilsbøll 2012) e potrebbero rallentare la progressione della malattia grazie ad un possibile effetto protettivo della funzione beta-cellulare (Zinman 2009; Buse 2009). Infine, la loro azione ipoglicemizante appare robusta e duratura nel tempo: essa è dovuta in primis ad un effetto sulla riduzione della glicemia post-prandiale, ma, nel caso dei GLP-1 RA a lunga durata di azione, anche ad un effetto significativo sulla glicemia a digiuno (Dungan 2014). Quindi, associare un GLP-1 RA ad un'insulina basale, con la potenzialità di massimizzare il controllo metabolico, minimizzare il rischio di ipoglicemia, ridurre l'incremento ponderale indotto dall'insulina e, nel caso di terapia insulinica già impostata, ridurre le dosi, rappresenta un'ipotesi con un solido razionale.

L'efficacia ipoglicemizante e il profilo di sicurezza del GLP-1 RA, inoltre, consentono di attuare in molti casi una strategia di de-intensificazione della terapia insulinica multi-iniettiva. La percezione della terapia insulinica come "ultima spiaggia" si accompagnava al convincimento (non solo dei pazienti, ma anche di alcuni medici) della impossibilità di "tornare indietro" da uno

schema di terapia insulinica basal-bolus. Invece, molti pazienti che abbiano avuto la necessità di un periodo di insulinizzazione intensiva con schema multi-iniettivo, ad esempio per un ricovero in area critica (si pensi alle recenti esperienze con la pandemia da SARS-COV-2), possono giovare dell'aggiunta di un farmaco innovativo della classe di GLP-1 RA (o anche dei glicosurici, qualora le caratteristiche del paziente lo consentano), che permette di ridurre la dose complessiva di insulina, di eliminare in parte o del tutto le somministrazioni di insulina prandiale, di ottenere un buon controllo metabolico con minore rischio di ipoglicemia e con il valore aggiunto della protezione cardio-renale: il tutto con un evidente miglioramento anche della qualità della vita del paziente.

RISCHIO DI IPOGLICEMIA, FLESSIBILITÀ DEL TRATTAMENTO E ADERENZA TERAPEUTICA

La terapia insulinica, comportando inevitabilmente un rischio di ipoglicemia maggiore rispetto agli altri farmaci per la cura del diabete, è più spesso causa di scarsa aderenza terapeutica (Davies 2013). In effetti, nei pazienti diabetici insulino-trattati subire gli effetti di un'ipoglicemia è senza dubbio il fattore che maggiormente influenza l'aderenza del paziente alla cura.

Altri fattori che interferiscono o determinano la capacità del paziente di aderire alle indicazioni cliniche risultano le difficoltà manuali con l'iniezione, l'interferenza con lo stile di vita, l'inflessibilità dei regimi terapeutici. Tali fattori pertanto potrebbero essere modificati con una buona educazione terapeutica e con una scelta attenta dell'insulina somministrata (Kovacs Burns 2013; Peyrot 2012).

Le insuline a lunga durata d'azione di seconda generazione sono caratterizzate da una durata d'azione più prolungata, da un profilo farmacocinetico più stabile e da minore variabilità di azione. Recenti evidenze derivanti da trial randomizzati controllati e studi di pratica clinica reale hanno dimostrato che, a parità di efficacia, l'impiego di insuline basali di seconda generazione consente di ridurre il rischio di ipoglicemia (che costituisce uno dei principali ostacoli all'intensificazione terapeutica), ne agevola l'utilizzo e ne migliorano la tollerabilità (Khunti 2019). Da non sottovalutare la flessibilità nell'orario della somministrazione giornaliera, che libera il paziente dal-

la rigidità di orari fissi per la somministrazione, come dimostrato per l'insulina degludec (Woo 2020).

Nei pazienti in cui si ritenga opportuno associare una insulina basale a un GLP-1RA, la disponibilità di associazioni precostituite rappresenta un ulteriore elemento di promozione dell'aderenza terapeutica: la possibilità di somministrare con un'unica iniezione giornaliera due farmaci efficaci, sicuri e con documentato effetto protettivo a livello cardiovascolare, come per l'associazione degludec/liraglutide, riduce al minimo il disagio psicologico del paziente, massimizza la possibilità di fedeltà alla terapia e facilita la gestione della malattia nel lungo termine.

CONCLUSIONI

Lungi dall'essere un approccio terapeutico superato, la terapia insulinica conserva oggi un ruolo importante nella gestione del DMT2, fin dalle prime fasi della malattia, da combinare e coordinare con le modifiche dello stile di vita, gli antidiabetici orali e i farmaci innovativi, iniettivi e orali. La disponibilità di analoghi ad azione lenta o rapida fornisce strumenti terapeutici efficaci e a basso rischio di eventi avversi. La combinazione della terapia insulinica con farmaci della classe dei GLP-1 RA rappresenta l'opzione più moderna ed efficace nel panorama della terapia iniettiva del DMT2, offrendo la massima potenza ipoglicemizzante, una notevole riduzione degli effetti collaterali tradizionalmente associati alla terapia insulinica intensiva, e la possibilità di modificare la storia naturale della malattia grazie alla documentata protezione cardio-renale. I trial clinici randomizzati e le evidenze che derivano dagli studi di real world offriranno ulteriori conferme della efficacia e sicurezza della terapia insulinica nelle persone con DMT2.

BIBLIOGRAFIA

Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Feb;19(2):216-227. doi: 10.1111/dom.12804. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27717195.

AMD SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018. <https://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>.

American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021 Jan;44(Suppl 1):S111-S124. doi: 10.2337/dc21-S009. PMID: 33298420.

American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021 Jan; 44(Suppl 1): S125-S150. <https://doi.org/10.2337/dc21-S010>.

Bossi AC. Gestione del paziente diabetico: nuovo algoritmo aifa e nuove linee guida A. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2015; 7 (2): 5-14.

Bruttomesso D, Laviola L, Avogaro A, Bonora E, Del Prato S, Frontoni S, Orsi E, Rabbone I, Sesti G, Purrello F; of the Italian Diabetes Society (SID). The use of real time continuous glucose monitoring or flash glucose monitoring in the management of diabetes: A consensus view of Italian diabetes experts using the Delphi method. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019 May;29(5):421-431. doi: 10.1016/j.numecd.2019.01.018. Epub 2019 Feb 10. PMID: 30952574.

Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L; LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet.* 2009 Jul 4;374(9683):39-47. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60659-0. Epub 2009 Jun 8. PMID: 19515413.

Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020 Feb;43(2):487-493. doi: 10.2337/dci19-0066. Epub 2019 Dec 19. Erratum in: *Diabetes Care.* 2020 Jul;43(7):1670. PMID: 31857443; PMCID: PMC6971782.

Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Nov;13(11):674-686. doi: 10.1038/nrendo.2017.99. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885622.

Chen HS, Wu TE, Jap TS, Hsiao LC, Lee SH, Lin HD. Beneficial effects of insulin on glycemic control and beta-cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. *Diabetes*

- Care. 2008 Oct;31(10):1927-32. doi: 10.2337/dco8-0075. Epub 2008 Jun 12. PMID: 18556343; PMCID: PMC2551629.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30291106; PMCID: PMC6245208.
- Davies MJ, Gagliardino JJ, Gray LJ, Khunti K, Mohan V, Hughes R. Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med*. 2013 May;30(5):512-24. doi: 10.1111/dme.12128. PMID: 23323988.
- DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009 Apr;58(4):773-95. doi: 10.2337/db09-9028. PMID: 19336687; PMCID: PMC2661582.
- Degn KB, Juhl CB, Sturis J, Jakobsen G, Brock B, Chandramouli V, Rungby J, Landau BR, Schmitz O. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004 May;53(5):1187-94. doi: 10.2337/diabetes.53.5.1187. PMID: 15111485.
- Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JG, Atisso C, Sealls W, Fahrbach JL. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014 Oct 11;384(9951):1349-57. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60976-4. Epub 2014 Jul 10. Erratum in: *Lancet*. 2014 Oct 11;384(9951):1348. PMID: 25018121.
- Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, Harrison LC. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005 Nov;48(11):2206-12. doi: 10.1007/s00125-005-1960-7. Epub 2005 Sep 29. PMID: 16193284.
- Harris SB, Kapor J, Lank CN, Willan AR, Houston T. Clinical inertia in patients with T2DM requiring insulin in family practice. *Can Fam Physician*. 2010 Dec;56(12):e418-24. PMID: 21156883; PMCID: PMC3001949.
- Juneja R, Palmer JP. Type 1/2 diabetes: myth or reality? *Autoimmunity*. 1999;29(1):65-83. doi: 10.3109/08916939908995974. PMID: 10052687.
- Kakar A, Mouelhi Y, Loundou A, Crémades A, Gentile S. Comorbidity Profiles among Obese-Diabetic End-Stage Renal Disease Patients: Data from REIN Registry of PACA Region of France. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 Feb 11;14:617-625. doi: 10.2147/DMSO.S291343. PMID: 33603426; PMCID: PMC7884933.
- Khunti K, Chen H, Cid-Ruzafa J, Fenici P, Gomes MB, Hammar N, Ji L, Kosiborod M, Pocock S, Shestakova MV, Shimomura I, Tang F, Watada H, Nicolucci A; DISCOVER investigators. Glycaemic control in patients with type 2 diabetes initiating second-line therapy: Results from the global DISCOVER study programme. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Jan;22(1):66-78. doi: 10.1111/dom.13866. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31468637; PMCID: PMC6916552.
- Khunti K, Ji L, Medina J, Surmont F, Kosiborod M. Type 2 diabetes treatment and outcomes worldwide: A short review of the DISCOVER study programme. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Nov;21(11):2349-2353. doi: 10.1111/dom.13817. Epub 2019 Jul 14. PMID: 31215715.
- Kovacs Burns K, Nicolucci A, Holt RI, Willaing I, Hermanns N, Kalra S, Wens J, Pouwer F, Skovlund SE, Peyrot M; DAWN2 Study Group. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking indicators for family members living with people with diabetes. *Diabet Med*. 2013 Jul;30(7):778-88. doi: 10.1111/dme.12239. PMID: 23701236.
- Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, Karter AJ. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019 Mar;42(3):416-426. doi: 10.2337/dc17-1144. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30104301; PMCID: PMC6385699.
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 24;377(8):723-732. doi: 10.1056/NEJMoa1615692. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28605603; PMCID: PMC5731244.
- Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-in-

- sulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993 Aug;36(8):741-4. doi: 10.1007/BF00401145. PMID: 8405741.
- Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LE, Schumm-Draeger PM. Factors associated with injection omission/non-adherence in the Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Dec;14(12):1081-7. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01636.x. Epub 2012 Jul 17. PMID: 22726104.
- Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, Bajaj HS, Leiter LA, Hansen MV, Troelsen LN, Ladelund S, Heller S, Pieber TR; CONCLUDE Study Group. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. *Diabetologia*. 2020 Apr;63(4):698-710. doi: 10.1007/s00125-019-05080-9. Epub 2020 Jan 27. PMID: 31984443; PMCID: PMC7054369.
- Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, Sieber J, Stella P, Wang X, Frías JP, Roussel R, Bolli GB. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care*. 2018 Oct;41(10):2147-2154. doi: 10.2337/dc18-0559. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30104294.
- Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet*. 2011 Jul 9;378(9786):182-97. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60207-9. Epub 2011 Jun 24. PMID: 21705062.
- Vijan S, Sussman JB, Yudkin JS, Hayward RA. Effect of patients' risks and preferences on health gains with plasma glucose level lowering in type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*. 2014 Aug;174(8):1227-34. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.2894. PMID: 24979148; PMCID: PMC4299865.
- Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012 Jan 10;344:d7771. doi: 10.1136/bmj.d7771. PMID: 22236411; PMCID: PMC3256253.
- White J. Efficacy and safety of incretin based therapies: clinical trial data. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2009 Sep-Oct;49 Suppl 1:S30-40. doi: 10.1331/JPhA.2009.09079. PMID: 19801363.
- Woo V, Berard L, Roscoe R. Understanding the Clinical Profile of Insulin Degludec, the Latest Basal Insulin Approved for Use in Canada: a Narrative Review. *Diabetes Ther*. 2020 Nov;11(11):2539-2553. doi: 10.1007/s13300-020-00915-w. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32940879; PMCID: PMC7547940.
- Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L; LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1224-30. doi: 10.2337/dco8-2124. Epub 2009 Mar 16. Erratum in: *Diabetes Care*. 2010 Mar;33(3):692. PMID: 19289857; PMCID: PMC2699702.