

il Diabete

Vol. 33, N. 3, ottobre 2021



SID

Società Italiana
di Diabetologia

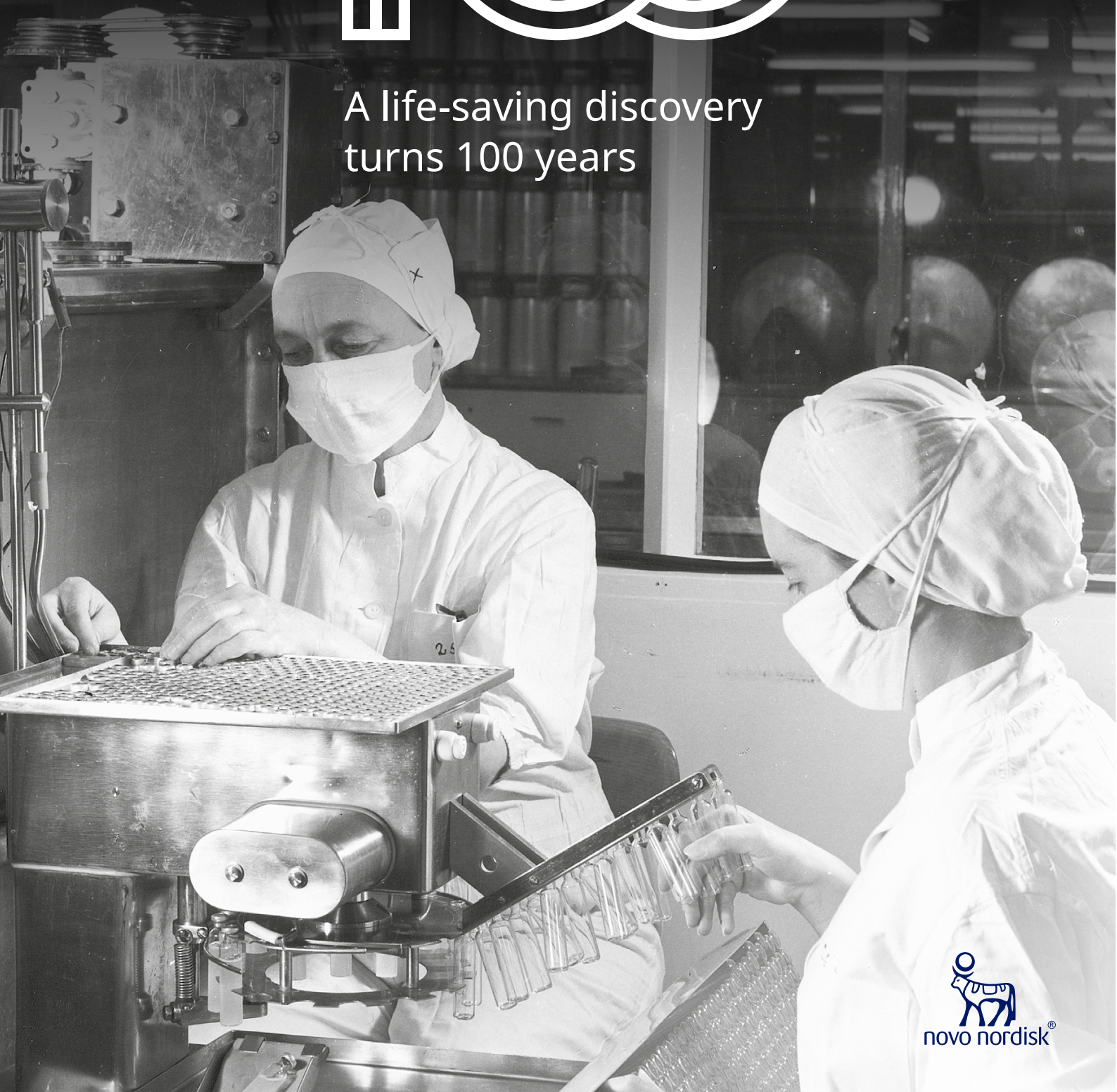
SUPPLEMENTO

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

La terapia insulinica nell'era delle Real World Evidence

Raffaele Napoli¹, Natalino Simioni², Gian Paolo Fadini³ e Concetta Irace⁴

¹Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II di Napoli; ²Direttore Dipartimento Area Medica Alta Padovana AULSS 6 Euganea - Padova; ³Dipartimento di Medicina, Università di Padova; ⁴Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro

Conflitti di interesse

Concetta Irace: Novo Nordisk, Ely Lilly, Abbott, Boehringer Ingelheim, Roche Diabetes Care.

Gli altri autori non hanno conflitti di interesse relativi a questo articolo.

Ringraziamenti

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

Abstract

I diabetologi hanno spesso in cura soggetti complessi, fragili, con numerose comorbidità, anziani e politrattati che non possono essere gestiti secondo le linee guida che sono disegnate su studi clinici randomizzati (RCT) i quali escludono questa tipologia di pazienti. Per tale motivo, si è reso necessario integrare i risultati ottenuti dai RCT con quelli ottenuti dalla pratica clinica, ovvero dalla *real life*. Gli studi della *Real World Evidence*, insieme all'uso di nuove tecnologie per il monitoraggio della glicemia, hanno consentito di definire le modalità per intensificare, de-intensificare o interrompere la terapia ipoglicemizzante seguendo l'evoluzione del quadro clinico.

Parole chiave

Analoghi dell'insulina, auto-monitoraggio, flessibilità, titolazione.

INTRODUZIONE

Nel corso degli ultimi decenni, le attività svolte nella comune pratica clinica sono state sempre di più indirizzate dai principi che caratterizzano il modello della medicina basata sull'evidenza. Con questo approccio, i comportamenti clinici trovano le loro fondamenta nei risultati derivanti dagli studi, disegnati con criteri di scientificità, rigore metodologico e riproducibilità (Al-Jundi 2017).

In ambito diabetologico, importanti traguardi sono stati raggiunti grazie ai risultati dei grandi trial clinici randomizzati (RCT), disegnati per dimostrare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci ipoglicemizzanti, come richiesto dalle Agenzie del Farmaco quali la FDA (Food and Drug Administration) e l'EMA (European Medicines Agency). I risultati di questi studi, analizzati e valutati da esperti indirizzano e condizionano le linee guida, che rappresentano oggi la base del comportamento clinico condiviso. Tuttavia, per poter dare risposte significative da un punto di vista statistico, di efficacia e di sicurezza, i RCT devono rispondere a quesiti sperimentali ben definiti, spesso circoscritti, e testare un campione di pazienti omogeneo per età, condizioni morbose associate, stadio di malattia, presenza di complicanze, ecc. Pertanto, i risultati dei RCT

possono avere una limitata generalizzabilità alla più ampia popolazione che si incontra nella comune pratica clinica. Questo significa che non tutti i pazienti e non tutte le condizioni patologiche sono riconducibili alle popolazioni arruolate nei RCT.

I diabetologi si prendono frequentemente cura di soggetti complessi, fragili, con numerose comorbidità, anziani e politrattati che spesso non possono essere inquadrati nei profili previsti dalle linee guida e disegnati sulla base delle evidenze ottenute dagli studi randomizzati. Per tale motivo, si è reso necessario integrare i risultati ottenuti dai RCT con dati derivanti dall'analisi degli studi di *real life*. Gli studi della *Real World Evidence* consentono di raccogliere le informazioni su situazioni cliniche non valutate nei RCT, che rischierebbero di rimanere misconosciute. L'analisi dei dati provenienti dalla *real life*, che tuttavia non potrebbe da sola fornire evidenze su efficacia e sicurezza dei farmaci o delle procedure, può integrare le nostre conoscenze derivanti dai RCT e contribuire a identificare i soggetti candidati a un trattamento, ottimizzare le modalità del trattamento stesso, valutare l'efficacia e la sicurezza di un intervento in gruppi di pazienti e condizioni che non sono stati inclusi nei RCT (Al-Jundi 2017). Questo articolo ha lo scopo di descrivere il contributo della *Real World Evidence* circa l'uso della terapia insulinica basale nella pratica clinica.

L'INSULINA NELLA VITA REALE

Il rischio di ipoglicemia può gravare pesantemente sulle vite delle persone con diabete di tipo 1 (DMT1) e diabete di tipo 2 (DMT2). In uno studio internazionale osservazionale, 4300 familiari di soggetti con DMT1 o 2 hanno risposto a un questionario online. Il 91% dei soggetti che hanno risposto riteneva che l'ipoglicemia fosse un fattore importante nella gestione e nel trattamento complessivo del diabete e il 64% era impaurito o ansioso riguardo al rischio di ipoglicemia del proprio familiare. Il 94% dei pazienti che hanno parlato delle ipoglicemie con il proprio medico ne ha tratto un beneficio (Ratzki-Leewing 2019). L'obiettivo di ridurre l'emoglobina glicata entro i limiti indicati dalle linee guida non deve prescindere da una attenta valutazione del singolo paziente per evitare o ridurre al minimo il rischio di ipoglicemie. Nel caso del trattamento insulinico, accanto ad una provata ed evidente efficacia dell'insulina nel ridurre e controllare l'ipergli-

cemia, può risultare elevato il rischio di ipoglicemia. Nel corso degli ultimi anni, sono state introdotte sul mercato diverse formulazioni di insulina a lunga durata d'azione, adatte a coprire il fabbisogno in condizioni basali e nei periodi di digiuno o fra i pasti. Numerosi studi sono stati condotti per valutare il rischio di ipoglicemia con le diverse insuline ad azione basale. Lo studio EU-TREAT (European TRESiba Audit) ha dimostrato che in soggetti con DMT2 passati da altre insuline basali (glargine, detemir, NPH) a insulina degludec, dopo 6 mesi, il controllo glicemico era migliorato (DMT2, HbA1c -0,51 [-0,58; -0,43] %, DMT1, HbA1c -0,20 [-0,24; -0,17] %, $p < 0,05$), e si era ridotta la frequenza di ipoglicemie (DMT2, riduzione del 61%, rate ratio 0,39 [0,27; 0,58], DMT1, riduzione del 21%, rate ratio 0,79 [0,69; 0,89] $p < 0,05$ rispetto a prima del passaggio a degludec) (Siegmund 2018). Risultati analoghi sono stati ottenuti nello studio ReFLECT (Real-World Clinical Treatment With Tresiba), che ha anche dimostrato un aumento della soddisfazione dei pazienti dopo passaggio a terapia con degludec (Fadini 2020; Fadini 2019). Lo studio CONFIRM (a comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes), condotto in soggetti con DMT2 in un contesto real-life ha mostrato che dopo 6 mesi di trattamento, l'uso di insulina degludec consentiva di ottenere una riduzione del 30% del rischio di ipoglicemie nonostante una maggiore riduzione di emoglobina glicata rispetto a glargine (differenza tra i trattamenti -0,27%; $p = 0,03$) (Tibaldi 2018).

Numerosi altri studi sono stati condotti nella pratica clinica in diversi Paesi, confermando che il passaggio al trattamento con insulina degludec è associato ad una significativa riduzione dell'emoglobina glicata. Inoltre, nella quasi totalità degli studi è stata riscontrata una riduzione del dosaggio di insulina basale ed una diminuzione significativa delle ipoglicemie totali severe e non severe (Evans 2015; Landstedt-Hallin 2015; Suzuki 2014; Kurera 2015; Kusunoki 2013).

Alcuni studi randomizzati controllati, quali DEVOTE (Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events) e SWITCH 2 (Safety and Efficacy of Insulin Degludec and Insulin Glargine, With or Without OADs in Subjects With Type 2 Diabetes), hanno mostrato che la corretta titolazione dell'insulina degludec consente un migliore controllo glicemico, senza aumentare il rischio di ipogli-

cemie (Marso 2017; Wysham 2017). Il confronto fra RCT e studi di *Real World Evidence* suggerisce che nella pratica clinica la titolazione dell'insulina non avviene in maniera adeguata e tempestiva. Questo comportamento terapeutico caratterizzato da inerzia alla titolazione e che si può associare ad un'aumentata variabilità della glicemia, potrebbe aumentare il rischio di complicanze croniche legato allo sviluppo di una sfavorevole memoria iperglicemica (Siegmund 2018; Fadini 2018).

INSULINA BASALE E ANALOGHI DEL GLP-1 IN ASSOCIAZIONE: EFFICACIA, SINERGIA E SEMPLIFICAZIONE

Una buona pratica clinica richiederebbe la rapida intensificazione della terapia ipoglicemizzante non appena si deteriora il controllo glicemico. Purtroppo, quello che frequentemente si verifica, come testimoniato da diverse fonti, è un prolungarsi del cattivo compenso senza un adeguato e tempestivo adattamento terapeutico, comportamento che viene definito “inerzia terapeutica” (Annali AMD). L'inerzia terapeutica si associa a risultati clinici peggiori, come recentemente dimostrato per il rischio di futuri eventi cardiovascolari (Paul 2015).

Al contrario, il raggiungimento del target terapeutico può favorire in alcuni casi la de-intensificazione della terapia, per ridurre al minimo il rischio di eventi avversi, come le ipoglicemie. Molti autori suggeriscono che l'inerzia terapeutica sia uno degli atteggiamenti clinici che tende a prevalere nella pratica clinica corrente (De Micheli 2018).

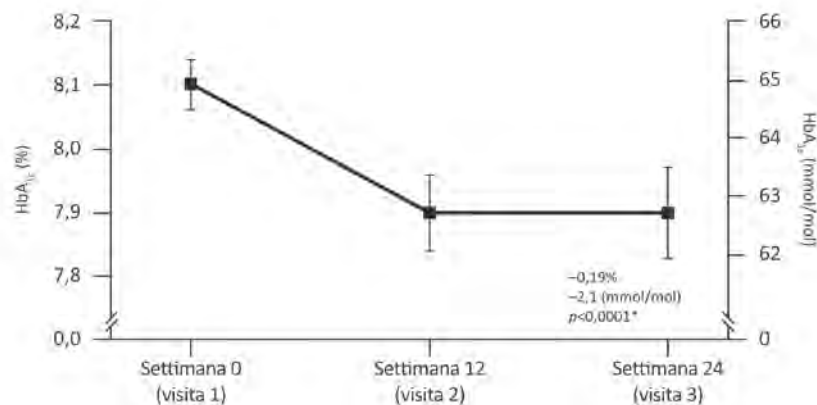
Una semplice ed efficace modalità di intensificazione del trattamento ipoglicemizzante in pazienti non a target per il compenso glico-metabolico è sicuramente rappresentato dalla combinazione fissa di insulina a lunga durata d'azione con agonista recettoriale del GLP-1 (GLP-1 RA). L'associazione fissa di insulina degludec e dell'agonista recettoriale del GLP-1 liraglutide (IdegLira) è rimborsabile in Italia solo per i pazienti in precedente trattamento con uno schema di terapia composto da insulina basale e ipoglicemizzante orale (IdegLira RCP). Lo studio EXTRA (Effectiveness of Xultophy® (Insulin Degludec/Liraglutide) in an Adult Real-world Population With Type 2 Diabetes Mellitus) ha descritto l'utilizzo di IdegLira arruolando 611 pazienti con DMT2 seguiti nella pratica clinica quotidiana in Europa. Gli schemi terapeutici dei pa-

zienti arruolati nello studio erano vari: ipoglicemizzanti orali (19%), insulina basale (19%), agonista recettoriale del GLP-1 (10%), la associazione non fissa di insulina basale e agonista recettoriale del GLP-1 (24%) e terapia insulinica multiiniezione (28%) (Price 2018). Dopo 6 mesi dall'inizio della terapia con l'associazione fissa, è stata osservata una riduzione significativa dell'emoglobina glicata in tutti i soggetti reclutati (-0,9%) con effetto maggiore in coloro che assumevano prima dell'arruolamento gli ipoglicemizzanti orali (-1,6; $p < 0,0001$). Nei 6 mesi dopo l'inizio di IdegLira sono stati osservati solo 15 episodi di ipoglicemia, rispetto ai 66 registrati nei 6 mesi precedenti l'arruolamento nello studio. Lo studio ha chiaramente dimostrato come l'associazione fissa si presenta come una strategia terapeutica efficace, maneggevole e ben tollerata.

La maneggevolezza dell'associazione è stata confermata da uno studio retrospettivo in real-life condotto in Israele su 413 pazienti diabetici. Il passaggio all'associazione fissa IdegLira, oltre a favorire una significativa riduzione della emoglobina glicata dopo 6 mesi ($p < 0,001$), è stato correlato con un aumento dell'aderenza alla terapia, in termini di percentuale di giorni coperti (da 60% al basale a 78% dopo 6 mesi) (Melzer-Cohen 2019). L'associazione non fissa di degludec e liraglutide consente comunque di ottenere una riduzione di emoglobina glicata, simile a quella ottenuta con l'associazione fissa, ma con una maggiore riduzione del peso corporeo, determinata dall'uso di dosaggi più elevati di GLP-1 rispetto a quelli raggiunti con l'associazione fissa (Morieri 2019). Questo aspetto è molto importante e deve essere valutato nella scelta della eventuale combinazione terapeutica (associazione fissa o non fissa).

Il passaggio all'associazione fissa IdegLira si è dimostrato efficace e ben tollerato anche nei pazienti provenienti dalla terapia insulinica multiiniezione (Taybani 2019). Lo schema insulinico multi-iniettivo o basal bolus, ancora molto utilizzato, è spesso associato a inadeguato effetto sull'emoglobina glicata, incremento del peso corporeo, aumento del rischio di ipoglicemie e scarsa aderenza. Pertanto, in questi pazienti la possibilità quindi di passare ad un regime efficace e meglio tollerato potrebbe risultare particolarmente utile (IdegLira RCP). In questo caso l'utilizzo dell'associazione fissa configura il quadro della de-intensificazione della terapia e cioè il passaggio da basal bolus a terapia con Basale e GLP-1 RA.

Figura 1 ♦ I pazienti trattati con faster aspart hanno avuto una riduzione significativa della emoglobina glicata di $-0,19\%$ ($p<0,0001$) e $-2,1$ mmol/mol (IC 95%: da $-3,0$ a $-1,1$) da $8,1\%$ ($64,8$ mmol/mol) al basale a $7,9\%$ ($62,8$ mmol/mol) alla settimana 24. (Mod. da Danne 2021)



INSULINA E FLESSIBILITÀ DELLA TERAPIA

Le moderne insuline, ed in particolare gli analoghi dell'insulina di seconda generazione, offrono delle opportunità in più rispetto alle insuline tradizionali, opportunità legate soprattutto alla diversa cinetica che favorisce una maggiore flessibilità nella gestione quotidiana del diabete. Affinché si possano raggiungere gli obiettivi è necessario il costante monitoraggio del glucosio ed l'adattamento periodico delle dosi di insulina. L'utilizzo dell'insulina spesso è associato all'aggravamento della malattia o al fallimento della terapia precedente. È compito del diabetologo rimarcare l'utilità, ed in alcuni casi la necessità, della terapia insulinica, descrivere i vantaggi e gli eventuali rischi della terapia stessa, così come prospettare la possibilità di una terapia con insulina limitata ad un certo periodo per favorire la risoluzione di una situazione transitoria di scompenso glicemico o di patologie concomitanti acute che controindicano l'utilizzo di altri farmaci ipoglicemizzanti. Da qui si evince che il concetto di flessibilità non è puramente collegato alla cinetica degli analoghi di seconda generazione ma anche alla possibilità di usare per un breve periodo la terapia con insulina o combinare l'insulina con altri ipoglicemizzanti orali. Avendo ciò in mente, non solo si migliora l'aderenza terapeutica del paziente, ma si supera anche l'inerzia terapeutica spesso motivata dalla difficoltà del paziente ad accettare la terapia insulinica.

Le linee guida nazionali ed internazionali indicano, in base alle evidenze scientifiche, le possibili soluzioni terapeutiche con le diverse classi di farmaci per gestire il diabete e quando iniziare la terapia insulinica. (ADA 9, 2021; AMD-SID 2018). Nonostante le chiare indicazioni l'utilizzo dell'insulina in Italia è ancora basso come dimostrato dai dati dell'Osservatorio ARNO del 2019 e, tra coloro che utilizzano insulina, oltre il 18% non raggiunge il target di emoglobina glicata e il 67% pazienti in trattamento basal bolus ha una glicemia postprandiale ancora troppo elevata (>180 mg/dL) (Annali AMD 2018; Annali AMD 2017). Per quanto riguarda l'intensificazione della terapia insulinica basale, le linee guida raccomandano un processo graduale, che prevede il raggiungimento del target di emoglobina glicata attraverso la titolazione prima dell'analogo basale, e poi l'introduzione e titolazione dell'analogo rapido in base ai valori dell'automonitoraggio della glicemia (ADA 9, 2021).

Per il controllo del glucosio sono disponibili l'automonitoraggio tradizionale per digitopuntura, e nuove tecnologie quali il flash glucose monitoring e il monitoraggio continuo della glicemia. La titolazione dell'insulina basale si effettua monitorando la glicemia del mattino a digiuno. Una volta stabilito il target, che può essere personalizzato in base alle caratteristiche cliniche del paziente, l'insulina basale sarà aumentata settimanalmente di 2 UI lì dove il target non sarà raggiunto o ridotta di 2 U in caso di ipoglicemia. Per quanto riguarda la titolazione dell'insulina ad azione rapida, si possono utilizzare diversi algoritmi che si basano sul valore della

glicemia pre-prandiale o post-prandiale. Anche in questo caso l'insulina sarà aumentata o ridotta di 1-2 UI nel caso in cui i target non siano raggiunti. Durante il processo di titolazione il paziente deve trovare il supporto utile a gestire lo stile di vita e superare la paura di ipoglicemie. L'educazione terapeutica e l'empowerment del paziente sono di fondamentale importanza per ottenere il buon controllo della glicemia. Il paziente dovrà ad esempio sapere come gestire l'ipoglicemia (regola del 15), conoscere gli alimenti a basso ed alto indice glicemico, sapere come controllare un'iperglicemia lontano dal pasto, valutare gli effetti dell'attività fisica e dovrà conoscere la tempistica di somministrazione dell'analogo rapido al fine di evitare pericolose ipoglicemie post-prandiali o inaccettabili iperglicemie post-prandiali (Schaper 2017).

Uno dei compiti del medico è scegliere l'insulina più adatta al paziente, personalizzando al massimo la terapia. La personalizzazione è agevolata anche dalla disponibilità di insuline innovative quale la faster aspart. Si tratta di una nuova formulazione dell'insulina aspart sviluppata per meglio mimare il fisiologico rilascio insulinico post-prandiale. I risultati di una pooled analysis di 6 studi farmacologici hanno dimostrato che faster aspart, rispetto a aspart, ha una maggiore rapidità di azione (4 minuti verso 9 minuti) ed un maggiore effetto ipoglicemizante nella prima ora dopo la somministrazione (Heise 2017). Relativamente ai pazienti con diabete di tipo 2 ed in trattamento insulinico basal-bolus, lo studio clinico randomizzato Onset 9 che ha confrontato le combinazioni degludec/aspart e degludec/faster aspart, con o senza metformina, ha mostrato come faster aspart, rispetto ad aspart, garantisca un miglior controllo della glicemia post-prandiale ed un minor rischio di ipoglicemie (Lane 2020). Nel setting di *real life*, è stato condotto uno studio su soggetti con DMT1 che praticavano il monitoraggio continuo del glucosio con il sistema di scansione (flash glucose monitoring) intermittente. Il passaggio a faster aspart insieme al sistema flash si è associato ad un miglior controllo della emoglobina glicata e ad un aumento del tempo in buon controllo glicemico (Time in Range), ed una riduzione del tempo in iperglicemia (Fig. 1) (Danne 2021). Questo studio è stato un esempio di sinergia di azione tra nuove tecnologie per il monitoraggio glicemico e insuline innovative, suggerendo che le nuove risorse possono contribuire a ottimizzare la terapia insulinica e migliorare la qualità di vita del paziente. Inoltre, sugge-

risce che per ogni regime terapeutico possa essere usato un adeguato sistema di controllo glicemico e che i target glicemici per la valutazione del trattamento possano essere molteplici.

CONCLUSIONI

La terapia insulinica rappresenta oggi una risorsa importante per il trattamento del paziente con DMT2 in ogni fase della malattia. Attualmente sono disponibili analoghi dell'insulina sviluppati per rispondere alle esigenze dei pazienti e migliorare il controllo glicemico riducendo il rischio di eventi avversi.

Il corretto utilizzo della terapia insulinica può avvalersi della sua flessibilità, che consente di intensificare, de-intensificare o interrompere la terapia seguendo l'evoluzione del quadro clinico.

L'ottimizzazione della terapia insulinica necessita della collaborazione del paziente che può essere ottenuta mediante un'adeguata formazione e offrendo supporto per perseguire un corretto stile di vita e la gestione degli eventi avversi.

Per un uso corretto dell'insulina rapida il paziente deve essere educato a somministrare nei tempi adeguati e deve provvedere al monitoraggio. A questo scopo le nuove tecnologie sembrano poter migliorare l'aderenza dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- Al-Jundi A, Sakka S. Critical Appraisal of Clinical Research. J Clin Diagn Res. 2017 May;11(5):JE01-JE05. doi: 10.7860/JCDR/2017/26047.9942. Epub 2017 May 1. PMID: 28658805; PMCID: PMC5483707.
- 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.
- Annali AMD 2017: focus-on automonitoraggio e fenotipo glicemico nel diabete di tipo 2.
- Annali AMD 2018.
- Danne T, Axel Schweitzer M, Keuthage W, Kipper S, Kretzschmar Y, Simon J, Wiedenmann T, Ziegler R. Impact of Fast-Acting Insulin Aspart on Glycemic Control in Patients with Type 1 Diabetes Using Intermittent-Scanning Continuous Glucose Monitoring Within a Real-World Setting: The GoBolus Study. Diabetes Technol Ther. 2021

- Mar;23(3):203-212. doi: 10.1089/dia.2020.0360. Epub 2020 Oct 21. PMID: 32924568; PMCID: PMC7906866.
- De Micheli 2018. https://www.jamdi.it/wp-content/uploads/2018/04/2018_01_02.pdf.
- Evans et al. *J Med Econ* 2015;18:96-105.
- Fadini GP, Feher M, Hansen TK, de Valk HW, Koefoed MM, Wolden M, Zimmermann E, Jendle J. Switching to Degludec From Other Basal Insulins Is Associated With Reduced Hypoglycemia Rates: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Dec 1;104(12):5977-5990. doi: 10.1210/jc.2019-01021. PMID: 31397845; PMCID: PMC6812737.
- Fadini GP, Giordano C, Salvi L, Nicolucci A; REFLECT Italian Study Group. Reduced Rates of Hypoglycemia in Type 1 or Type 2 Diabetes After Switching to Insulin Degludec: Results from the Italian Cohort of the ReFLeCT Study. *Diabetes Ther.* 2020 Dec;11(12):2909-2920. doi: 10.1007/s13300-020-00936-5. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33011923; PMCID: PMC7644665.
- Heise T, Pieber TR, Danne T, Erichsen L, Haahr H. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2017 May;56(5):551-559. doi: 10.1007/s40262-017-0514-8. PMID: 28205039; PMCID: PMC5385193.
- IdegLira RCP.
- Kurera et al. *Diabetes UK. Diabet Med* 2015;32(Suppl. 1):173 (P472).
- Kusunoki et al. *Diabetes Ther* 2013;4:461-72.
- Landstedt-Hallin. *Curr Med Res Opin* 2015;31:1487-93.
- Lane WS, Favaro E, Rathor N, Jang HC, Kjærsgaard MIS, Oviedo A, Rose L, Senior P, Sesti G, Soto Gonzalez A, Franek E. A Randomized Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared With Insulin Aspart, Both in Combination With Insulin Degludec With or Without Metformin, in Adults With Type 2 Diabetes (ONSET 9). *Diabetes Care.* 2020 Aug;43(8):1710-1716. doi: 10.2337/dc19-2232. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32209647; PMCID: PMC7372057.
- 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/NEJMo1615692. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28605603; PMCID: PMC5731244.
- Melzer-Cohen C, Chodick G, Naftelberg S, Shehadeh N, Karasik A. Metabolic Control and Adherence to Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Using IDegLira in a Real-World Setting. *Diabetes Ther.* 2020 Jan;11(1):185-196. doi: 10.1007/s13300-019-00725-9. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31808132; PMCID: PMC6965556.
- Morieri ML, Rigato M, Frison V, Simioni N, D'Ambrosio M, Tadiotto F, Paccagnella A, Lapolla A, Avogaro A, Fadini GP. Fixed versus flexible combination of GLP-1 receptor agonists with basal insulin in type 2 diabetes: A retrospective multicentre comparative effectiveness study. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Nov;21(11):2542-2552. doi: 10.1111/dom.13840. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31364233; PMCID: PMC6852173.
- Osservatorio ARNO 2019.
- Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 14:100, 2015.
- Price H, Blüher M, Prager R, Phan TM, Thorsted BL, Schultes B; EXTRA study group. Use and effectiveness of a fixed-ratio combination of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in a real-world population with type 2 diabetes: Results from a European, multicentre, retrospective chart review study. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Apr;20(4):954-962. doi: 10.1111/dom.13182. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29205856; PMCID: PMC5873250.
- Ratzki-Leewing A, Parvaresh Rizi E, Harris SB. Family Members: The Forgotten Players in the Diabetes Care Team (The TALK-HYPO Study). *Diabetes Ther.* 2019 Dec;10(6):2305-2311. doi: 10.1007/s13300-019-00687-y. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31502110; PMCID: PMC6848298.
- Schaper NC, Nikolajsen A, Sandberg A, Buchs S, Bøgelund M. Timing of Insulin Injections, Adherence, and Glycemic Control in a Multinational Sample of People with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Analysis. *Diabetes Ther.* 2017 Dec;8(6):1319-1329. doi: 10.1007/s13300-017-0317-9. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29063510; PMCID: PMC5688983.
- Siegmund T, Tentolouris N, Knudsen ST, Lapolla A, Prager R, Phan TM, Wolden ML, Schultes B; EU-TREAT study group. A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Mar;20(3):689-697. doi: 10.1111/dom.13149. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29106039; PMCID: PMC5836866.

- AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018. <https://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>.
- Suzuki et al. Diabetes 2014;63(Suppl. 1):A231.
- Taybani Z, Bótyik B, Katkó M, Gyimesi A, Várkonyi T. Simplifying Complex Insulin Regimens While Preserving Good Glycemic Control in Type 2 Diabetes. Diabetes Ther. 2019 Oct;10(5):1869-1878. doi: 10.1007/s13300-019-0673-8. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31347100; PMCID: PMC6778557.
- Tibaldi J, Haldrup S, Sandberg V, Wolden ML and Rodbard HW. Clinical Outcome Assessment of the Effectiveness of Insulin Degludec (Degludec) in Real-life Medical Practice (CONFIRM)-A Comparative Effectiveness Study of Degludec and Insulin Glargine 300U/mL (Glargine U300) in Insulin-Naïve Patients with Type 2 Diabetes (T2D). Diabetes 2018 Jul; 67(Suppl 1). <https://doi.org/10.2337/db18-98-LB>.
- Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, Kvist K, Norwood P. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Jul 4;318(1):45-56. doi: 10.1001/jama.2017.7117. PMID: 28672317; PMCID: PMC5817473.