

## Il punto sui risultati dello studio ORIGIN



S. Gentile

sandro.gentile1@gmail.com

Direttore Centro studi e ricerche AMD; Cattedra di Medicina Interna, Seconda Università degli Studi di Napoli

**Parole chiave:** Insulina glargine, Pre-diabete, Diabete mellito tipo 2, Disglicemia, Controllo glicemico, Eventi cardiovascolari, Neoplasie

**Key words:** Insulin glargine, Pre-diabetes, Type 2 Diabetes Mellitus, Dysglycemia, Glycemic Control, Cardiovascular Events, Cancer

Il Giornale di AMD, 2013;16:42-46

### Riassunto

Lo studio ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention), condotto in 40 Paesi su 12.537 pazienti randomizzati presso 573 centri, per un follow-up della durata di 6,2 anni, rappresenta il più rilevante trial d'intervento sulla disglicemia a digiuno e il primo ad aver indagato l'efficacia e la sicurezza dell'insulina glargine verso terapia standard in soggetti in pre-diabete o con diabete mellito di tipo 2 di diagnosi recente e fattori di rischio cardiovascolare. Tra i principali obiettivi previsti vi erano la dimostrazione di un'azione dell'insulina glargine sugli eventi cardiovascolari e sulla riduzione del rischio di progressione da disglicemia a diabete conclamato. Precedenti studi osservazionali avevano ipotizzato un elevato rischio di ipoglicemia associato all'impiego della terapia insulinica, insieme a un incremento dell'obesità e dell'insulino-resistenza, induzione di malattie cardiovascolari e aumentata incidenza di neoplasie. Lo studio ORIGIN ha dimostrato che l'impiego precoce di insulina glargine garantisce il raggiungimento e il mantenimento a lungo termine di un eccellente controllo glicemico, testimoniato dai valori di glicemia a digiuno e confermato dai dati sull'emoglobina glicata. L'insulina glargine, inoltre, determina una riduzione significativa della progressione da pre-diabete a diabete di tipo 2. A tali benefici si affiancano un limitato incremento ponderale, una bassa incidenza di eventi ipoglicemici gravi e, non ultimo, un'alta aderenza terapeutica osservata per tutta la durata del follow-up. Benché il corretto controllo glicemico ottenuto non abbia ridotto l'incidenza di eventi cardiovascolari, lo studio ha dimostrato che il rischio di aterogenicità, da alcuni sospettato, non è associato all'insulina glargine, che non accelera l'aterosclerosi, né incrementa gli eventi cardiovascolari. Nello studio ORIGIN, infine, non si è osservata alcuna relazione tra l'assunzione di insulina glargine e un aumento dell'incidenza di neoplasie (HR: 1,00; IC 95%: 0,88-1,13). A conferma dei dati emersi dall'ORIGIN, si attende la prosecuzione dello studio, denominato ORIGINALE (ORIGIN And Legacy Effects), volto a valutare se un tempo di osservazione più prolungato possa far emergere una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari.

### Summary

The ORIGIN study (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention), conducted in 40 countries by recruiting 12,537

patients randomized in 573 centers and followed for a 6.2-year period, is the most important intervention trial about fasting dysglycemia and the first study that has investigated the efficacy and safety of glargine insulin (GI) vs standard therapy in subjects with pre-diabetes or newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk factors. Among the main objectives, there was the demonstration of an GI action in cardiovascular events and in progression risk reduction from dysglycemia to clear diabetes. Previous observational studies had assumed a high risk of hypoglycemia associated with the use of insulin therapy, together with an increase in obesity and insulin resistance, induction of cardiovascular disease and increased cancer incidence. ORIGIN study has demonstrated that the early use of glargine insulin provides the achievement and the long-term maintenance of an excellent glycemic control, as witnessed by fasting plasma rates and confirmed by glycated hemoglobin data. Furthermore, GI produces a significant progression reduction from pre-diabetes to type 2 diabetes. These benefits are supported by a limited weight increase, a low incidence of severe hypoglycemic events and, last but not least, a high therapeutic compliance observed during the whole follow-up period. Although the achieved correct glycemic control has not reduced the incidence of cardiovascular events, the study showed that the risk of aterogenicity, as suspected by some researchers, is not associated with insulin glargine, that does not accelerate atherosclerosis or enhance cardiovascular events. Finally, ORIGIN study has not revealed any relationship between the use of glargine insulin and an increased cancer incidence (HR: 1.00, 95% CI: 0.88 - 1.13). In confirmation of these findings, a new study is expected, named ORIGINALE (ORIGIN And Legacy Effects) and designed to assess whether a more prolonged observational period can lead up to a significant reduction in cardiovascular events.

In occasione del 72° congresso annuale dell'American Diabetes Association (ADA), che si è tenuto nel giugno 2012 a Philadelphia, sono stati presentati i risultati di ORIGIN, il più ampio studio mai condotto nell'ambito del controllo glicemico esercitato dall'insulina basale sui pazienti in pre-diabete o diabete mellito di tipo 2 (DM2) e sui suoi effetti sul rischio cardiovascolare.<sup>(1)</sup>

Questo lavoro è basato su una relazione presentata al VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, tenutosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

## Antefatto, scenario e giudizi contrastanti

La divulgazione dei risultati dello studio ha suscitato interesse e discussioni nella comunità scientifica internazionale. C'era infatti grande attesa per questi dati, alimentata anche dai risultati scaturiti dagli studi ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*) e VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) e, secondariamente, da studi pregressi condotti sull'insulina, che insinuavano il sospetto di presunti effetti nocivi del farmaco, anche di natura cardiovascolare e oncologica.

Pur con le differenze esistenti tra i disegni sperimentali e le strategie terapeutiche impiegate, gli studi ACCORD, ADVANCE e VADT avevano evidenziato come, in soggetti con DM2 di lunga durata e con patologia cardiovascolare o fattori di rischio cardiovascolare multipli, il raggiungimento di uno stretto controllo glicemico ottenuto con una terapia ipoglicemizzante aggressiva non riducesse gli eventi cardiovascolari maggiori, la mortalità o le complicanze microvascolari<sup>(2-4)</sup>. Nel braccio con trattamento intensivo dello studio ACCORD si era rilevato un inatteso incremento della mortalità, sia globale che per cause cardiovascolari, che aveva condotto all'interruzione della sperimentazione.

Inoltre, da alcune fonti, la terapia insulinica veniva associata a un'elevato rischio di ipoglicemia, aumentata obesità, insulino-resistenza e induzione di malattie cardiovascolari<sup>(5,6)</sup>. A questo si aggiungevano i risultati di 4 studi osservazionali e retrospettivi - tedesco, svedese, scozzese e britannico - pubblicati sulla rivista *Diabetologia*, secondo cui l'impiego di insulina era potenzialmente correlato a un'aumentata incidenza di neoplasie, soprattutto mammarie<sup>(7-10)</sup>.

Per contro, lo studio UKPDS<sup>(11)</sup> e il relativo studio osservazionale *post-trial*, condotto nei 10 anni successivi<sup>(12)</sup>, rivelavano che il controllo della glicemia in pazienti affetti da DM2 di nuova insorgenza e sottoposti a terapia intensiva mediante insulina, determina un minor rischio di complicanze microvascolari, riduzioni del 15% del rischio emergente di infarto miocardico e del 13% di morte per qualsiasi causa, rispetto ai soggetti sottoposti a terapia convenzionale.

Inoltre, da analisi di sottogruppi degli studi ACCORD, ADVANCE e VADT è emerso che un trattamento ipoglicemizzante tempestivo risulta particolarmente efficace nelle prime fasi di malattia e subito dopo la formulazione della diagnosi di DM2.

Infine, le evidenze disponibili sul rallentamento del declino della funzionalità pancreatica, esercitato dall'insulina esogena, suggerivano le potenzialità di tale intervento nella riduzione dell'incidenza di diabete nella popolazione a rischio di malattia<sup>(13-15)</sup>.

Alla luce del diffuso fermento scaturito nella comunità scientifica e dei controversi dati di base, il momento era favorevole affinché l'attenzione venisse

postasull'insulina, da 90 anni la più efficace terapia anti-diabetica e, in particolare, sull'insulina glargine, la più utilizzata al mondo<sup>(16)</sup>.

## Lo studio ORIGIN: popolazione, obiettivi e disegno

Lo studio ORIGIN, acronimo di *Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention*, rappresenta il più rilevante studio d'intervento sul diabete<sup>(16)</sup> per ampiezza di popolazione e tempi di osservazione: 12.537 pazienti randomizzati, 573 centri clinici cardiologici e diabetologici, 40 Paesi coinvolti e 6,2 anni di durata.

Nello studio, soggetti in pre-diabete o con diabete di diagnosi recente ed elevato rischio cardiovascolare sono stati randomizzati al trattamento con insulina glargine con terapia standard; inoltre, secondo un disegno di tipo fattoriale 2 x 2, è stato operato un confronto tra acidi grassi omega 3 e placebo. I criteri di eleggibilità prevedevano (Tabella 1):

- età  $\geq 50$  anni
- iperglicemia a digiuno (IFG, *Impaired Fasting Glucose*) (soglia 110 mg/dl) o diagnosi pregressa di alterata tolleranza al glucosio (IGT, *Impaired Glucose Tolerance*) oppure diagnosi recente di diabete in terapia con al massimo un antidiabetico orale per  $\geq 3$  mesi;
- elevato rischio cardiovascolare, definito come precedenti eventi cardiovascolari o procedure di rivascularizzazione alla presenza di indicatori di danno d'organo quali proteinuria (micro e macro), ipertrofia ventricolare sinistra, stenosi coronarica o carotidea significativa o indice ABI (*Ankle Brachial Index*)  $< 0,9$ .

Gli endpoint primari erano costituiti da: infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o morte da causa cardiovascolare, procedure di rivascularizzazione o ospedalizzazione da scompenso cardiaco. Gli endpoint secondari prevedevano: incidenza di diabete, complicanze microvascolari, incidenza di ipoglicemie, valutazione del peso corporeo, rischio oncologico.

La dose media di insulina glargine somministrata, calcolabile in circa 0,30 U/kg/die, è in linea con il dosaggio di comune impiego nei pazienti in terapia insulinica basale.

## Efficacia, sicurezza e aderenza alla terapia con insulina glargine

Il gruppo dei pazienti in trattamento con glargine ha rapidamente raggiunto un ottimale controllo glicemico, mantenuto nel tempo fino al termine del *follow-up*.

Il controllo glicemico esercitato dall'insulina glargine, testimoniato dai valori di glicemia a digiuno, è stato confermato dai dati sull'emoglobina glicata: con glargine, l'HbA<sub>1c</sub> si riduceva da un valore iniziale di 6,4% a 5,9% il primo anno, per poi attestarsi su 6,2%, contro un valore nei soggetti in terapia convenzionale di 6,2% il primo anno e successivo rialzo a 6,5% il sesto anno.

Tabella 1. Caratteristiche basali dei pazienti partecipanti allo studio\*.

Caratteristica	Insulina glargine (N = 6264)	Terapia convenzionale (N = 6273)
Caratteristiche demografiche e cliniche		
Età (anni)	63,6±7,8	63,5±7,9
Sesso femminile n. (%)	2082 (33,2)	2304 (36,7)
Precedente evento cardiovascolare n. (%)†	3712 (59,3)	3666 (58,4)
Precedente infarto miocardico n. (%)	2221 (35,5)	2208 (35,2)
Precedente ictus n. (%)	805 (12,9)	851 (13,6)
Ipertensione n. (%)	4974 (79,4)	4989 (79,5)
Fumatori n. (%)	781 (12,5)	771 (12,3)
Qualsiasi livello di albuminuria n. (%)	939 (15,0)	985 (15,7)
Ankle-brachial index ≤ 0,9 n. (%)	470 (7,5)	501 (8,0)
Caratteristiche glicemiche		
Precedente diabete		
Impiego di un farmaco ipoglicemizzante orale n. (%)	3748 (59,8)	3692 (58,9)
Nessun impiego di farmaci per il diabete n. (%)	1414 (22,6)	1467 (23,4)
Diabete di nuova insorgenza n. (%)	365 (5,8)	395 (6,3)
Alterata tolleranza al glucosio/iperglicemia a digiuno n. (%)	735 (11,7)	717 (11,4)
Durata del diabete (anni)	5,5±6,1	5,3±5,9
Glicemia a digiuno (mg/dl)		
Mediana	125	124
Range interquartile	109-148	108-148
Emoglobina glicata (%)		
Mediana	6,4	6,4
Range interquartile	5,8-7,2	5,8-7,2
Farmaci ipoglicemizzanti		
Metformina n. (%)	1694 (27,0)	1741 (27,8)
Sulfonilurea n. (%)	1901 (30,3)	1810 (28,9)
Altri n. (%)	173 (2,8)	178 (2,8)
Fattori di rischio cardiovascolare non correlati alla glicemia		
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	146±22	146±22
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	84±12	84±12
Peso (Kg)	83,3±16,8	83,1±17,3
Indice di massa corporea (kg/m <sup>2</sup> )	29,8±5,2	29,9±5,3
Rapporto vita/fianchi		
Uomini	0,99±0,09	0,98±0,09
Donne	0,90±0,09	0,90±0,09
Colesterolo totale (mg/dl)	190±46	189±46
Colesterolo LDL (mg/dl)	113±40	112±40
Colesterolo HDL (mg/dl)	46±12	46±12
Trigliceridi (mg/dl)		
Mediana	140	142
Range interquartile	98-196	97-195
Creatinina (mg/dl)	1,0±0,2	1,0±0,2
Rapporto albumina/creatinina urinaria S		
Mediana	5,2	5,1
Range interquartile	2,5-18,8	2,5-18,6
Altri farmaci n. (%)		
Statina	3373 (53,8)	3367 (53,7)
Diuretico tiazidico	1147 (18,3)	1224 (19,5)
ACE inibitore o ARB	4330 (69,1)	4351 (69,4)
Beta-bloccante	3273 (52,3)	3325 (53,0)
Altri farmaci antipertensivi	2567 (41,0)	2577 (41,1)
Farmaci antiplastrinici	4296 (68,6)	4370 (69,7)

\* I valori corrispondono a medie±DS. Per convertire i valori da mg/dl a millimoli/litro, moltiplicare per il rispettivo fattore di conversione, come segue: glicemia a digiuno 0,05551; colesterolo totale, LDL e HDL x 0,02586; trigliceridi in millimoli/litro x 0,01129; creatinina x 88,4.

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina, ARB = bloccante del recettore dell'angiotensina, HDL = lipoproteina ad alta densità e LDL = lipoproteina a bassa densità.

† Gli eventi cardiovascolari comprendono infarto miocardico, ictus e rivascolarizzazione. S Il rapporto è basato sulla misurazione dell'albumina in milligrammi e della creatinina in grammi.

Al mantenimento di un rigoroso e significativo controllo glicemico per tutta la durata dello studio si affiancano dati di sicurezza decisamente importanti.

L'incremento del peso corporeo nel braccio trattato con glargine è stato limitato, con un innalzamento mediano di soli 1,6 kg osservato per l'intera durata dello studio. Analogamente, si è osservata una bassa incidenza di eventi ipoglicemici gravi, rari in valore assoluto (1/100 pazienti/anno nel gruppo glargine vs 0,3/100 pazienti/anno nel gruppo in terapia standard).

Non ultimo, la persistenza in trattamento insulinico si è dimostrata addirittura sorprendente: il 90% dopo 2 anni e fino all'83,5% all'ultimo anno.

Inoltre, la terapia insulinica ha dimostrato di ridurre significativamente, del 28% rispetto alla terapia convenzionale, la progressione da pre-diabete a DM2 nei 1.456 pazienti non diabetici alla randomizzazione (p = 0,006).

Lo studio ORIGIN, relativamente ai dati di efficacia, sicurezza e persistenza terapeutica, ha dimostrato, per la prima volta e in modo chiaro, grazie alla vasta popolazione di pazienti coinvolta e ai lunghi tempi di osservazione, che l'impiego precoce dell'insulina glargine garantisce il raggiungimento e il mantenimento nel lungo termine di un eccellente controllo glicemico. Altri studi ne avevano testimoniato i benefici, ma solo nel breve e nel medio periodo. A tale risultato si associa un numero esiguo di eventi avversi, poco rilevante sotto il profilo clinico. Una particolare menzione merita la riduzione della progressione da pre-diabete a diabete nei soggetti disglucemici osservata in questo studio. Benché i meccanismi implicati non siano stati ancora definiti, si può presumere che l'insulina glargine agisca preventivamente sul diabete attraverso una diminuzione della glucotossicità e una protezione della funzione β-cellulare<sup>(17)</sup>.

## Neutralità cardiovascolare dell'insulina glargine

L'insulina glargine non ha dimostrato in questo studio una riduzione del rischio cardiovascolare. Ricordando tuttavia che i due terzi dei partecipanti allo studio ORIGIN era già affetto da una patologia cardiovascolare, è opportuno rimarcare, come già gli studi VADT e ACCORD avevano indicato, che il beneficio di un controllo glicemico in termini di protezione cardiovascolare può avere luogo solo in soggetti senza una storia pregressa di eventi cardiovascolari<sup>(17)</sup>.

Ma quello che lo studio ORIGIN, l'unico di così ampie dimensioni e a lungo termine, è riuscito a dimostrare è che il rischio di aterogenicità associato all'insulina, da alcuni studi paventato, non sussiste. L'impiego tempestivo e protratto di insulina glargine, infatti, non accelera l'aterosclerosi e non incrementa gli eventi cardiovascolari associati. I dati sulla neutralità cardiovascolare di glargine hanno peraltro indotto l'FDA statuni-

tense ad estendere l'acquisizione di dati esaustivi sulla sicurezza cardiovascolare per tutte le nuove insuline sottoposte al processo autorizzativo.

Da tale evidenza può essere tratto un prezioso indizio per la pratica clinica: la prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti a rischio elevato può essere realizzata ricorrendo a un approccio terapeutico allargato, in cui all'uso tempestivo di insulina basale, dotata di neutralità cardiovascolare, si affianchi un'adeguata terapia antipertensiva e antilipidica a lungo termine.

Una considerazione positiva in tal senso va formulata: negli studi DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*)<sup>(18)</sup> e UPKDS<sup>(11)</sup>, la terapia intensiva non aveva inizialmente determinato una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari. La maggioranza dei pazienti coinvolti in tali studi era stata però successivamente monitorata, fino a coprire un *follow-up* di 17 anni per il DCCT (studio osservazionale EDIC)<sup>(18)</sup> e di 20 anni per l'UPKDS<sup>(12)</sup>, durante i quali è stata ottenuta una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari. Ciò attesta che solo un controllo glicemico protratto per un periodo superiore ai 10 anni può condurre a una diminuzione degli eventi cardiovascolari. È quanto ci si può attendere dalla prosecuzione dello studio ORIGIN, denominata ORIGINALE (*ORIGIN And Legacy Effects*), concepita proprio con l'obiettivo di identificare gli effetti a lungo termine degli interventi<sup>(17)</sup>.

## Neutralità oncologica dell'insulina glargine

Lo studio ORIGIN ha dimostrato chiaramente l'assenza di un'associazione tra l'assunzione di insulina glargine e un aumento dell'incidenza di neoplasie (HR: 1,00; IC95%: 0,88-1,13). A differenza di alcuni studi pregressi, che avevano sollevato dubbisu tale associazione, la potenza dello studio ORIGIN, adeguatamente dimensionato e scevro da *bias* di attribuzione della terapia, è tale da permettere una valutazione rigorosa del potenziale cancerogeno dell'insulina glargine. Il risultato emerso da tale studio, del resto, si accorda pienamente con le proprietà metaboliche dell'insulina: a basse concentrazioni, infatti, non solo è dotata di una scarsa affinità verso i recettori IGF-1 ma, una volta iniettata, si converte nei metaboliti M2 e soprattutto M1, caratterizzati da un'affinità verso i recettori IGF-1 ulteriormente ridotta e basso potenziale mitogenico<sup>(19,20)</sup>. Pertanto, anche in relazione al rischio neoplastico, lo studio ORIGIN si conferma come il più affidabile sulla formulazione insulinica glargine<sup>(17)</sup>.

I risultati sulla neutralità oncologica dell'ORIGIN sono anche stati recentemente confermati da tre studi osservazionali su ampia popolazione. Il *Northern European Database Study* ha coinvolto 447.821 pazienti che usavano insulina; i soggetti sono stati osservati per un periodo medio di 3,1 anni per l'insulina glargine e 3,5 anni per le altre insuline. Non c'è stata alcuna evidenza di un aumentato rischio di carcinoma della mammella nelle donne che utilizzavano glargine rispetto a quelle

che impiegavano altre insuline (HR: 1,12; IC95%: 0,99-1,27). Non è nemmeno stato osservato un aumento di carcinoma prostatico (HR: 1,11; IC95%: 1,00-1,24) né un aumentato rischio di cancro al colon-retto in entrambi i sessi (HR: 0,86, IC95%: 0,76-0,98)<sup>(21)</sup>.

Il database *Kaiser-Permanente Collaboration*, invece, ha coinvolto 115.000 pazienti in terapia da circa 1,2 anni con glargine o 1,4 anni con insulina protaminata. Anche in questo caso, non si è osservata alcuna relazione tra insulina glargine e carcinoma mammario, prostatico, al colon-retto o per altri carcinomi<sup>(22)</sup>.

Infine, il *Med Assurant Database* ha coinvolto 43.306 pazienti in terapia con glargine da 1,2 anni e 9.147 in trattamento con insulina NPH da 1,1 anni; anche questo studio non ha evidenziato un aumento di tumori mammari nei pazienti in terapia con glargine<sup>(23)</sup>.

### Cosa impariamo dallo studio ORIGIN?

Lo studio ORIGIN dimostra chiaramente:

1. l'efficacia protratta nel tempo dell'insulina glargine sul controllo glicemico
2. l'assenza di rischi associati al suo impiego, anche in fase precoce, in termini di ipoglicemia, incremento ponderale, eventi cardiovascolari e neoplasie
3. la capacità di glargine, se assunta in stadio di pre-diabete, di ridurre il rischio di progressione da disglycemia a diabete conclamato.

Ad ulteriore conforto di ciò, nel corso del 48° congresso annuale della *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), svoltosi nell'ottobre 2012, sono stati illustrati nuovi dati scaturiti da un'analisi condotta sui risultati dello studio ORIGIN: l'insulina glargine, in soggetti con pre-diabete o DM2 di recente insorgenza ad alto rischio cardiovascolare, è in grado di raggiungere e mantenere con una probabilità 3 volte superiore rispetto alla terapia convenzionale ( $p < 0,001$ ) i livelli glicemici *target*, definiti da una  $HbA_{1c} < 6,5\%$ , per un periodo di 5 anni. Il controllo glicemico offerto dall'insulina glargine avrebbe pertanto in sé la potenzialità di incidere sulla storia naturale del diabete.

Come già riportato, i risultati dello studio ORIGIN saranno verosimilmente arricchiti dal prossimo studio ORIGINALE. Un dato di partenza favorevole, che alimenta le aspettative sull'esito di tale studio, potrebbe essere ricavato dai risultati di un'analisi ancillare dell'ORIGIN, denominata GRACE (*Glucose Reduction and Atherosclerosis Continuing Evaluation*), che ha esaminato le ecografie carotidee eseguite dopo la randomizzazione nello studio ORIGIN, ottenute su 1.091 pazienti, di cui 533 in trattamento con insulina glargine (studio di prossima pubblicazione). L'insulina glargine

ha determinato, rispetto al trattamento tradizionale, una riduzione, seppur modesta, dello spessore intima-media (IMT) della carotide comune e della biforcazione carotide.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*; 367(4): 319-28, 2012.
2. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 358(24): 2545-59, 2008.
3. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 358(24): 2560-72, 2008.
4. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 360(2): 129-39, 2009.
5. Yakubovich N, Gerstein HC. Serious cardiovascular outcomes in diabetes: the role of hypoglycemia. *Circulation*; 123:342-8, 2011.
6. Bolli GB, Consoli A, Giaccari A. Early insulin treatment in type 2 diabetes: ORIGINAL sin or valuable choice as ORIGINAL treatment? An open debate on the ORIGINAL study results. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; 22(12): 1007-12, 2012.
7. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*; 52(9): 1732-44, 2009.
8. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia*; 52(9): 1745-54, 2009.
9. Colhoun HM; SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia*; 52(9): 1755-65, 2009.
10. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*; 52(9): 1766-77, 2009.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*; 352: 837-53, 1998. [Erratum, *Lancet* 1999; 354(9178): 602.]
12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 359: 1577-89, 2008.
13. Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care*; 27: 2597-602, 2004.
14. Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet*; 371: 1753-60, 2008.
15. Hu Y, Li L, Xu Y, et al. Short-term intensive therapy in newly diagnosed type 2 diabetes partially restores both insulin sensitivity and beta-cell function in subjects with long-term remission. *Diabetes Care*; 34: 1848-53, 2011.
16. Giorda CB. L'insulina né aterogena né cancerogena. *Lo studio ORIGIN*. *MeDia*; 12: 100-103, 2012.
17. Consoli A (a cura di) *Lo studio ORIGIN: luci e ombre di un nuovo, importante, outcome trial*. *Il Diabete*; 24(3): 166-74, 2012.
18. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*; 353(25): 2643-53, 2005.
19. Bolli GB, Hahn A, Schmidt R, et al. Plasma exposure to insulin glargine and its metabolites M1 and M2 after subcutaneous injection of therapeutic and suprathreshold doses of glargine in subjects with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 35(12): 2626-30, 2012.
20. Lucidi P, Porcellati F, Rossetti P, et al. Metabolism of insulin glargine after repeated daily subcutaneous injections in subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 35(12): 2647-9, 2012.
21. Owens DR. Optimizing treatment strategies with insulin glargine in Type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab*; 7(4):377-93, 2012.
22. Habel LA. American Diabetes Association Annual Meeting; Symposium CT-SY13, 2012.
23. Buse J. Large European, US studies find no insulin glargine—cancer connection. American Diabetes Association 72nd Scientific Sessions 2012; Symposium. *Diabetologia*, Abstract CT-SY13, 2012.

