

Insulina ed agonisti recettoriali del GLP-1 in combinazione: una nuova opportunità per la ottimizzazione della terapia del DM2



A. Consoli
consoli@unich.it

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università "G. D'Annunzio", Chieti-Pescara

Parole chiave: Terapia del DM2, Insulina basale, Agonisti recettoriali del GLP-1, Intensificazione della terapia insulinica

Keywords: T2DM treatment, Basal insulin, GLP-1 Rx agonists, Insulin treatment intensification

Il Giornale di AMD, 2015;18; 3S:24-28

Riassunto

Un ampio numero di soggetti con diabete mellito di tipo 2 ha bisogno della terapia insulinica per ottenere un significativo miglioramento del controllo metabolico. La terapia insulinica in questi soggetti viene in genere iniziata con la somministrazione di una insulina basale. Oltre la metà dei soggetti, tuttavia, non raggiunge con la sola terapia insulinica basale, i target terapeutici consigliati. Tra le opzioni per la necessaria intensificazione della terapia in questi pazienti vi è l'aggiunta di un agonista recettoriale del GLP-1 in combinazione con l'insulina. Questa combinazione ha un forte razionale fisiopatologico ed un certo numero di trial clinici che ne dimostrano la efficacia e la sicurezza. Sono inoltre divenute recentemente disponibili formulazioni in cui una insulina a lenta durata d'azione è combinata in proporzione fissa nella stessa soluzione con un agonista recettoriale del GLP-1. Queste formulazioni permettono di effettuare una terapia di combinazione con una sola iniezione al giorno, facilitando quindi la compliance dei pazienti. Per una di queste formulazioni, la associazione di insulina degludec a liraglutide (IDegLira) esistono già dati di trial clinici pubblicati che ne dimostrano una migliore efficacia ed una maggiore sicurezza rispetto alla semplice up-titolazione della insulina basale. È verosimile che queste formulazioni rappresenteranno un valido ulteriore strumento per la ottimizzazione della terapia nel diabete mellito di tipo 2.

Summary

A good proportion of type 2 diabetes subjects need insulin treatment to achieve a meaningful improvement of blood glucose profile. The most common way of starting insulin treatment in these subjects is by the use of a basal insulin. However, notwithstanding aggressive treatment, basal insulin therapy fails to bring down to the suggested HbA1c targets more than one half of the treated subjects. A possible option for treatment intensification in these subjects is to add treatment by a GLP-1 receptor agonist to insulin treatment. This combination has a sound rationale and has been proven efficacious and safe in several clinical trials. Furthermore, new formulations are now available where a basal insulin and a GLP-1 receptor agonist are mixed together in the same solution in fixed proportions. These formulations thus enable one to intensify insulin thera-

py without an increase in the daily injections number. One of this formulation (a combination of insulin degludec and liraglutide, IDegLira) has been approved for use by the EMA on the basis of clinical trials documenting its efficacy and safety and its superiority to the mere up-titration of basal insulin. These formulations might come to represent yet another useful tool for treatment optimization in type 2 diabetes.

Introduzione

Nonostante il fatto che negli ultimi anni l'armamentario terapeutico a disposizione del medico per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 si sia enormemente arricchito, raggiungere un controllo metabolico ottimale nei pazienti affetti da questa patologia resta un compito difficile. Da un lato, infatti, l'intervento deve essere sufficientemente efficace da "spingere" la glicemia verso valori il più possibile simili a quelli osservati in soggetti non diabetici, dall'altro bisogna assolutamente evitare l'ipoglicemia e cercare di risparmiare al paziente a regimi terapeutici che possano condizionare in maniera pesante la sua qualità di vita. Questo è tanto più vero in quanto il diabete mellito è una malattia cronica dalla quale, almeno per ora, non si guarisce e la terapia dovrà quindi accompagnare il paziente per tutta la vita.

Occorre anche considerare che, con l'evolversi delle conoscenze, diventa anche più pressante la necessità di andare a "colpire" attraverso la terapia quelli che sono percepiti come i meccanismi fisiopatologici principali che portano alla malattia stessa. Per quello che riguarda il diabete mellito di tipo 2, un importante numero di evidenze sembrerebbe dimostrare che un deficit quantitativo oltre che qualitativo, di secrezione insulinica è necessario perché la malattia si instauri. In altre parole, anche se ancora si discute su quali siano i meccanismi che conducono a questa perdita di funzione cellulare (e potrebbero essere più di uno) esiste un diffuso convincimento che il diabete mellito non possa manifestarsi in assenza di un deficit di secrezione insulinica⁽¹⁾. Anche il diabete di tipo 2, quindi, come il diabete di tipo 1, può essere per certi versi conside-

La pubblicazione di questo articolo ha ricevuto assistenza editoriale e redazionale da Airon Communication s.r.l. ed un supporto non condizionato da Novo Nordisk S.p.A.

rato una malattia endocrina del pancreas e quindi, anche per il diabete di tipo 2, come per il diabete di tipo 1, la terapia "naturale", la terapia più "logica" dovrebbe essere la terapia insulinica. In effetti, nel Position Statement ADA/EASD la terapia insulinica, generalmente come terapia insulinica basale, è una opzione consigliata sia come add-on al trattamento con metformina, sia come add-on a qualunque trattamento con altri farmaci antidiabete in duplice, triplice o anche quadruplica terapia⁽²⁾.

Limiti della terapia insulinica basale

Tuttavia, nonostante gli importanti progressi fatti dalla ricerca nella generazione di preparazioni insuliniche sempre più "duttibili" e sempre più capaci di andare incontro ai bisogni del paziente, l'evidenza dei trial dimostra che, anche quando venivano impiegati rigorosi algoritmi di titolazione con l'obiettivo di trattare "a target", una ampia fascia dei pazienti arruolati in questi trial in realtà non raggiungeva l'obiettivo⁽³⁻⁶⁾. Nel trial TREAT TO TARGET⁽⁵⁾, ad esempio, che è tra quelli con il miglior risultato in termini di pazienti che raggiungevano il target, sia nel braccio con glargina sia nel braccio con insulina umana NPH, la percentuale di pazienti che raggiungeva una HbA1c di 7% o inferiore era del 58%. Il che vuol dire che oltre il 40% dei pazienti, pur nell'ambito dello stretto monitoraggio clinico che il trial imponeva, pur trattato con un ambizioso algoritmo di titolazione della insulina basale, non raggiungeva il target prefissato. La situazione non migliora, anzi, peggiora decisamente, se prendiamo in considerazione dati "real life" da studi osservazionali retrospettivi: sia dati da database degli USA sia dati da database del Regno Unito dimostrano che, a distanza di 2-3 anni dall'inizio della terapia insulinica, meno del 30% di pazienti con diabete di tipo 2 raggiungeva il target glicemico prefissato^(7,8).

Non è facile individuare le ragioni precise per cui questo accade, ma certamente i maggiori ostacoli al successo della terapia insulinica sono l'ipoglicemia, l'aumento ponderale e la complessità di regimi insulinici multi-iniettivi. A questo proposito Peyrot et al. hanno documentato che il timore che il paziente incorra in episodi di ipoglicemia è la principale ragione per la quale i medici sono estremamente restii ad aumentare la posologia della insulina, anche quando un controllo metabolico ottimale non sia ancora stato raggiunto, e che la maggior parte dei pazienti in trattamento insulinico è preoccupata dall'aumento ponderale che questa terapia può indurre⁽⁹⁾. Inoltre i pazienti preferiscono comprensibilmente limitare il numero di iniezioni cui vengono sottoposti ed un aumento del numero di iniezioni riduce significativamente l'aderenza alla terapia e viene percepito come un aumento del "burden" complessivo che la malattia impone al paziente⁽¹⁰⁻¹²⁾.

La terapia di combinazione insulina + agonisti recettoriali del GLP-1

Accanto alla terapia insulinica, che trova adesso giustamente un posizionamento anche molto precoce

nell'algoritmo terapeutico del diabete mellito di tipo 2, la terapia con gli agonisti recettoriali del GLP-1, divenuta disponibile molto più recentemente (in Italia da meno di 10 anni) ha anch'essa un forte rationale di impiego nel diabete di tipo 2, ancorchè, almeno in Italia, non abbia ancora conosciuto la diffusione che forse meriterebbe. Gli agonisti recettoriali del GLP-1, infatti: a) potenziano la secrezione insulinica (deficitaria, come abbiamo sottolineato, nel diabete di tipo 2) con un meccanismo d'azione glucosio-dipendente (e quindi difficilmente in grado di provocare ipoglicemia); b) riducono la secrezione di glucagone (impropriamente elevate nel diabete di tipo 2) anche in questo caso con un meccanismo glucosio-dipendente (e che quindi non altera i meccanismi di difesa dall'ipoglicemia); e, c) inducono una riduzione dell'intake calorico che risulta in una significativa riduzione del peso corporeo⁽¹³⁾. Inoltre, vicariano l'azione del GLP-1, che nei soggetti diabetici è deficitaria sia per un deficit di secrezione sia per un deficit di azione dell'ormone. In virtù di questo, la terapia con gli agonisti recettoriali del GLP-1 va a colpire ben 4 degli 8 bersagli indicati da Ralph De Fronzo come componenti dell'"ottetto mortale" che causa il diabete mellito di tipo 2⁽¹⁴⁾.

A ben vedere, proprio in virtù del meccanismo d'azione, la terapia con agonisti recettoriali del GLP-1 apparirebbe avere un'azione sinergica o quanto meno additiva a quella della terapia insulinica su una serie di meccanismi patogenetici del diabete di tipo 2. Se infatti consideriamo il deficit di funzione beta cellulare, la terapia insulinica provvede la terapia sostitutiva elevando i livelli periferici di insulina (e potrebbe anche essere legata ad una preservazione della funzione beta cellulare residua), ma, al tempo stesso, la terapia con agonisti recettoriali del GLP-1 potenzia la funzione beta cellulare migliorando così i livelli di insulina portale e potrebbe avere una funzione di protezione delle beta cellule nei confronti di un ulteriore deterioramento o potrebbe addirittura favorire la rigenerazione di nuove cellule beta pancreatiche. Inoltre, sia la terapia insulinica sia la terapia con agonisti recettoriali del GLP-1 antagonizzano l'eccessiva produzione di glucagone e, potenziando la azione insulinica e riducendo la concentrazione di glucagone, entrambe contribuiscono a ridurre la produzione epatica di glucosio il cui aumento è responsabile della iperglicemia nel diabete⁽¹⁵⁾.

La terapia combinata insulina + agonisti recettoriali del GLP-1 avrebbe quindi un solido rationale di impiego. Tuttavia, un solido rationale di impiego deve poi essere seguito da prove di efficacia e sicurezza dimostrate in studi di applicazione clinica. In realtà diversi studi esistono che documentano l'efficacia e la sicurezza di questo tipo di approccio, come confermato da una recente meta-analisi⁽¹⁶⁾. Buse et al.⁽¹⁷⁾, ad esempio, hanno randomizzato 260 soggetti con diabete di tipo 2 in terapia con insulina basale (glargina) con HbA1c superiore a 7.1% a ricevere per 30 settimane exenatide 2 volte al giorno o placebo mentre glargina veniva titolata a target in entrambi i gruppi. Alla fine del periodo di studio, i soggetti in trattamento con exenatide + glargina

avevano, rispetto ai soggetti in trattamento con glargina + placebo, una riduzione della HbA1c superiore di 0.7 punti percentuali (Δ HbA1c vs baseline -1.74% vs 1.04%, $p < 0.01$) senza nessun aumento degli episodi di ipoglicemia e con un significativo vantaggio sul peso (Δ peso vs baseline -1.8 Kg vs +1.0 Kg, $p < 0.001$). Risultati molto simili sono stati ottenuti da Riddle et al.⁽¹⁸⁾ in uno studio di 24 settimane nel quale soggetti in controllo non ottimale con terapia insulinica basale sono stati randomizzati a ricevere lixisenatide una volta al giorno verso placebo. La percentuale di soggetti che alla fine dello studio raggiungeva una HbA1c inferiore al 7% risultava più che doppia nel braccio in trattamento con l'agonista recettoriale del GLP-1 (28% vs 12%, $p < 0.0001$) e nei soggetti in questo braccio si assisteva ad una significativa perdita di peso ad una modesta ma significativa riduzione della dose totale di insulina. Anche in questo caso, pur in presenza di valori di HbA1c più bassi, non si notava un significativo aumento degli episodi di ipoglicemia nei soggetti trattati con l'agonista recettoriale del GLP-1. Un approccio per certi versi opposto, ma che conduce a conclusioni molto simili, è stato invece adottato nello studio di DeVries et al.⁽¹⁹⁾, dove in 988 soggetti con diabete di tipo 2 in controllo metabolico insufficiente con metformina in monoterapia o metformina+sulfoniluree, le sulfoniluree sono state sospese ed è stata introdotta terapia con liraglutide per 12 settimane. I soggetti che, dopo 12 settimane, non avevano raggiunto una HbA1c inferiore o uguale a 7% (il 40% dei soggetti iniziali) venivano ulteriormente randomizzati a proseguire con liraglutide+placebo o liraglutide+insulina detemir per ulteriori 26 settimane. Alla randomizzazione il valore medio di HbA1c era 7.6%: nel braccio trattato con liraglutide+detemir questo diminuiva ulteriormente di 0.5 punti percentuali per un valore medio finale di 7.1%, mentre nel braccio trattato con liraglutide + placeborestava sostanzialmente immutato. I soggetti trattati con liraglutide+detemir non riguadagnavano peso rispetto a quello che avevano perduto nelle 12 settimane precedenti alla randomizzazione ed andavano incontro ad un numero molto basso di episodi di ipoglicemia mentre non si registrava nessuna ipoglicemia severa.

Gli studi citati dimostrano quindi che usare un agonista recettoriale del GLP-1 nella intensificazione della terapia insulinica basale in soggetti non adeguatamente controllati dalla terapia basale stessa rappresenta una opzione valida, efficace e sicura. Tali studi tuttavia non chiariscono se questa opzione sia preferibile rispetto alla intensificazione della terapia insulinica basale con l'aggiunta di insulina prandiale. A questa domanda ha dato recentemente risposta lo studio di Mathieu et al.⁽²⁰⁾, dove soggetti con diabete di tipo 2, che non avevano raggiunto il target di HbA1c alla fine di uno studio di 104 settimane con insulina degludec, sono stati randomizzati a continuare per ulteriori 26 settimane con degludec + liraglutide o con degludec + insulina aspart somministrata 1 volta al giorno prima del pasto principale. Nei soggetti trattati con liraglutide si riscontrava una maggiore riduzione della glicata rispetto al valore

di partenza di 7.7% (-0.74 punti percentuali vs -0.39 punti percentuali con aspart, $p = 0.0024$). Inoltre quasi il 50% dei soggetti trattati con liraglutide raggiungeva l'obiettivo di una HbA1c inferiore a 7% senza ipoglicemie e senza aumento di peso, mentre appena il 7% dei pazienti trattati con aspart raggiungeva questo obiettivo composito. Infine, i pazienti trattati con liraglutide avevano un minor numero di ipoglicemie e perdevano in media 2.8 Kg di peso mentre i pazienti trattati con aspart guadagnavano in media 0.9 Kg di peso.

Insulina ed agonisti recettoriali del GLP-1 in combinazione fissa

La terapia combinata insulina + agonisti recettoriali del GLP-1 ha dunque un forte razionale, sufficienti dati clinici che ne dimostrano l'efficacia e la sicurezza e dati che suggeriscono che essa rappresenti una strategia di intensificazione della terapia insulinica basale superiore rispetto alla intensificazione con insulina prandiale. In particolare, la intensificazione con l'aggiunta di un agonista recettoriale del GLP-1 può permettere non solo di migliorare il controllo glicemico, ma di farlo in sicurezza (meno ipoglicemie) e minimizzando gli effetti negativi sul peso della intensificazione della terapia insulinica quando non addirittura in grado di indurre un calo ponderale. Come abbiamo precedentemente ricordato, tuttavia, tra le barriere che ostacolano l'inizio o l'intensificazione della terapia insulinica vi è la comprensibile riluttanza da parte del paziente (e spesso da parte del medico) alla terapia iniettiva. Ed anche laddove la terapia iniettiva venga accettata, la sua intensificazione in termini di numero di iniezioni si scontra spesso con la riluttanza del paziente. Questo è il razionale che ha portato alla realizzazione di formulazioni dove un agonista recettoriale del GLP-1 è somministrabile in contemporanea ad una insulina basale in una unica iniezione, dal momento che i due composti sono presenti in un rapporto fisso nella stessa soluzione. Di queste formulazioni una (glargina+lixisenatide) è in fase di sviluppo e l'accesso ai dati è ancora limitata mentre l'altra (insulina degludec+liraglutide) ha terminato la fase registrativa, è approvata per uso clinico in Europa ed almeno 2 importanti trial che documentano l'efficacia e la sicurezza del suo impiego sono recentemente stati pubblicati.

La formulazione contenente insulina degludec e liraglutide è stata chiamata IDegLira e contiene 100 U/ml di insulina degludec e 3.6 mg/ml di liraglutide in proporzione fissa. Gli studi registrativi hanno dimostrato che la somministrazione contemporanea, nella stessa soluzione, di liraglutide non altera minimamente la farmacocinetica della insulina degludec. Al contrario, la presenza di degludec nella stessa soluzione comporta minime alterazioni della cinetica di liraglutide (la concentrazione plasmatica a steady state risulta leggermente più bassa) ma la differenza è così modesta da non avere rilevanza clinica⁽²¹⁾. Il device con cui viene somministrata IDegLira consente la somministrazione, in

una unica iniezione, di un massimo di 50U di insulina degludec e, quindi, di 1.8 mg di liraglutide. La titolazione di IDegLira avviene per "dose steps" dove ogni "step" è costituito da 1U di insulina degludec e 0.036 mg di liraglutide⁽²²⁾. L'efficacia e la sicurezza di IDegLira sono testati in un programma di trial clinici denominato DUAL. Nel primo degli studi del programma (DUAL I⁽²³⁾) 1663 pazienti con diabete di tipo 2 trattati con metformina o con metformina + pioglitazone, con HbA1c superiore a 7.5% a baseline sono stati randomizzati a ricevere (in rapporto 2:1:1) una iniezione giornaliera di IDegLira, o di insulina degludec o di liraglutide. Liraglutide veniva titolato in 3 settimane alla dose di 1.8 mg/die, mentre IDegLira e degludec venivano titolati in modo da raggiungere una glicemia al mattino tra i 70 ed i 90 mg/dL. Dopo 26 settimane la riduzione della HbA1c era di 1.9, 1.4, ed 1.3 punti percentuali rispettivamente con IDegLira, degludec e liraglutide con la riduzione osservata con IDegLira che risultava migliore sia di quella ottenuta con degludec sia di quella ottenuta con liraglutide. Inoltre, la proporzione di pazienti che raggiungeva una HbA1c inferiore a 7% era dell'80% nei soggetti trattati con IDegLira, che risultava significativamente superiore al 65% che raggiungeva il target nel braccio degludec e al 60% che raggiungeva il target nel braccio liraglutide. Nei soggetti nel braccio IDegLira, pur raggiungendo questi una HbA1c alla fine dello studio inferiore a quella dei soggetti nel braccio degludec (6.4% vs 6.9%) il tasso di ipoglicemie risultava significativamente inferiore rispetto ai soggetti trattati con degludec. Nei soggetti trattati con liraglutide la prevalenza di ipoglicemie era prossima a 0 e risultava inferiore sia rispetto ai soggetti trattati con degludec sia rispetto ai soggetti trattati con IDegLira. Infine, i soggetti trattati con IDegLira andavano incontro ad una perdita di peso media di 0.5 Kg, mentre i soggetti trattati con Degludec guadagnavano in media 1.9 Kg ed i soggetti nel braccio liraglutide perdevano, come atteso, circa 3 Kg. I vantaggi osservati a 26 settimane nel gruppo trattato con IDegLira venivano confermati dopo un anno di trattamento come riportato nello studio di Gough et al.⁽²⁴⁾ recentemente pubblicato in *Diabetes Obesity and Metabolism*.

IDegLira è stato anche studiato in soggetti trattati con insulina basale che non avevano raggiunto un buon controllo metabolico nello studio DUAL II⁽²⁵⁾. In questo studio erano arruolati soggetti che avevano HbA1c tra 7,5% e 10% in trattamento con insulina basale e metformina che venivano randomizzati a ricevere insulina degludec (titolata fino ad un massimo di 50 U al giorno) o IDegLira per 26 settimane. La riduzione dei valori della HbA1c alla fine dello studio risultava doppia nei soggetti trattati con IDegLira (-1.9% vs 0.9% con degludec) ed il numero di soggetti che raggiungeva il target di HbA1c < 7% era quasi triplo (60% vs 23% con degludec). Il numero di ipoglicemie era nominalmente (anche se non significativamente) inferiore nei soggetti in trattamento con IDegLira, ma occorre considerare che la HbA1c media a fine studio era in media 6.9% nel braccio IDegLira ma ben 8.0% nel braccio degludec.

Inoltre, mentre nei soggetti randomizzati a degludec non si osservava alcun cambiamento di peso, i soggetti randomizzati ad IDegLira perdevano in media 2.7 Kg. Infine, secondo i risultati dello studio DUAL III presentati all'ultimo convegno EASD di Stoccolma 2015 e pubblicati al momento solo in forma di abstract⁽²⁶⁾, in pazienti in terapia con agonisti recettoriali del GLP-1 in associazione a metformina o metformina+pioglitazone, l'introduzione della terapia con IDegLira permetteva un significativo miglioramento del controllo metabolico con il 75% dei pazienti che raggiungevano un target di HbA1c inferiore a 7%, anche se in essi, rispetto ai soggetti che rimanevano in terapia con agonista recettoriale del GLP-1 ed il cui controllo metabolico migliorava solo marginalmente, si registrava un aumento ponderale ed un modesto incremento nel numero di ipoglicemie (che erano ovviamente assenti nel braccio in trattamento solo con agonisti recettoriali del GLP-1).

Conclusioni

In conclusione, esistono al momento diverse opzioni per l'intensificazione del trattamento in soggetti con diabete mellito di tipo 2 nei quali sia difficile o impossibile raggiungere il target ottimale attraverso la somministrazione della sola insulina basale, ed esistono molteplici fattori da considerare nella scelta della modalità di intensificazione giusta per ogni singolo paziente.

La terapia con analoghi del GLP-1 si è dimostrata efficace e sicura ed ha un forte razionale per essere usata come terapia di associazione ad insulina basale, razionale supportato da studi clinici che sottolineano la superiorità di questo approccio relativamente ad altre strategie di intensificazione. La possibilità di intensificare la terapia insulinica attraverso la combinazione con un agonista recettoriale del GLP-1 senza aumentare il numero di iniezioni giornaliere tramite l'uso delle 2 molecole in combinazione fissa può rappresentare un ulteriore vantaggio e migliorare la qualità di vita del paziente, come documentato da un ulteriore studio presentato all'ultimo convegno EASD2015⁽²⁷⁾ che dimostra, tramite un rigoroso assessment dell'impatto del trattamento sulla vita quotidiana dei pazienti, la superiorità di questo approccio rispetto alla titolazione più aggressiva della insulina basale. La disponibilità, quindi, di formulazioni come IDegLira può fornire un ulteriore piccolo aiuto allo sforzo quotidiano del clinico di raggiungere il miglior risultato possibile ma sempre adattando il diabete alla vita e non la vita al diabete.

BIBLIOGRAFIA

1. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 383(9922):1068-83, 2014.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 58(3):429-42, 2015.

3. Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P, Group TS. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets - the TITRATE study. *Diabetes, obesity & metabolism* 11(6):623-31, 2009.
4. Eliashchewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J, et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Archives of medical research* 37(4):495-501, 2006.
5. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, Insulin Glargine Study I. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26(11):3080-6, 2003.
6. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 51(3):408-16, 2008.
7. Curtis B, Lage MJ. Glycemic control among patients with type 2 diabetes who initiate basal insulin: a retrospective cohort study. *Journal of medical economics* 17(1):21-31, 2014.
8. Dale J, Martin S, Gadsby R. Insulin initiation in primary care for patients with type 2 diabetes: 3-year follow-up study. *Primary care diabetes* 4(2):85-9, 2010.
9. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association* 29(5):682-9, 2012.
10. Rubin RR, Peyrot M, Kruger DF, Travis LB. Barriers to insulin injection therapy: patient and health care provider perspectives. *The Diabetes educator* 35(6):1014-22, 2009.
11. Vijan S, Hayward RA, Ronis DL, Hofer TP. Brief report: the burden of diabetes therapy: implications for the design of effective patient-centered treatment regimens. *Journal of general internal medicine* 20 (5): 479-82, 2005.
12. Donnelly LA, Morris AD, Evans JM, collaboration DM. Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians* 100(6):345-50, 2007.
13. Consoli A, Formoso G. Potential side effects to GLP-1 agonists: understanding their safety and tolerability. *Expert Opinion on Drug Safety* 14(2):207-18, 2015.
14. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 58(4):773-95, 2009.
15. Nauck MA, Meier JJ. Pharmacotherapy: GLP-1 analogues and insulin: sound the wedding bells? *Nature reviews Endocrinology* 7(4):193-5, 2011.
16. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 384(9961):2228-34, 2014.
17. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AY, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 154(2):103-12, 2011.
18. Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care* 36(9):2489-96, 2013.
19. DeVries JH, Bain SC, Rodbard HW, Seufert J, D'Alessio D, Thomsen AB, et al. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. *Diabetes Care* 35(7):1446-54, 2012.
20. Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Ocampo Francisco AM, et al. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). *Diabetes, Obesity & Metabolism* 16(7):636-44, 2014.
21. Kapitza C, Bode B, Ingwersen SH, Jacobsen LV, Poulsen P. Preserved pharmacokinetic exposure and distinct glycaemic effects of insulin degludec and liraglutide in IDegLira, a fixed-ratio combination therapy. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2015.
22. Greig SL, Scott LJ. Insulin Degludec/Liraglutide: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs* 75(13):1523-34, 2015.
23. Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2(11):885-93, 2014.
24. Gough SC, Bode BW, Woo VC, Rodbard HW, Linjawi S, Zacho M, et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 2015.
25. Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Bottcher SG, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care* 37(11):2926-33, 2014.
26. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, Courreges J-P, Handelsman Y, Lehmann LM, et al. Efficacy and safety of IDegLira (combination of insulin degludec +liraglutide), in insulin-naïve patients with type 2 diabetes uncontrolled on GLP-1 receptor agonist (GLP-1RA) therapy. *Diabetologia* 58(S1):S401 - Abstract 834 (Poster at EASD Annual Meeting 2015), 2015.
27. Lingvay I, Pérez Manghi FC, García-Hernández PA, Norwood P, Jarlov H, Kongsø JH, et al. Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) improves patient-reported outcomes in subjects with type 2 diabetes uncontrolled on insulin glargine + metformin: DUAL V. *Diabetologia* 58(S1): S400 - Abstract 831 (Poster at EASD Annual Meeting 2015), 2015.