

REVIEW

Ottimizzazione della terapia con insulina basale nel DM2: add-on di GLP-1 RA in associazione libera e in combinazione pre-costituita

Basal insulin treatment optimization in T2DM: GLP-1 Receptor Agonists in loose addition or in fixed dose combination

G. Formoso¹, M.P.A. Baldassarre¹, A. Consoli¹

¹Dipartimento di Medicina e Scienze dell’Invecchiamento - Centro Scienze dell’Invecchiamento e Medicina Traslazionale, Università “G. D’Annunzio”, Chieti - Pescara.

Corresponding author: consoli@unich.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Abstract

Administration of basal insulin formulations is often used when oral therapies fail to achieve and/or maintain adequate glucose control in T2DM. However, observational studies documented that a large percentage of basal insulin treated subjects fails to achieve glycemic targets. Among the possible strategies to intensify basal insulin therapy, addition of a GLP-1 RA has several advantages. Indeed GLP-1 RA mechanism of action could be seen as complementary to insulin action. Furthermore, studies have shown that addition of a GLP-1 RA to basal insulin improves HbA1c with a minimal increase in the risk of hypoglycemia and null or modest weight gain. Addition of a GLP-1 RA to basal insulin therapy might be easier if performed by switching from daily basal insulin injections to daily injections of a fixed dose combination of a GLP-1 RA+basal insulin preparation. Two such fixed combinations are presently available, IDegLira (Degludec Insulin + Liraglutide) and IGLarLixi (Insulin Glargine+Lixisenatide). Two studies with IDegLira and one study with IGLarLixi have shown that these combinations are more efficacious and safer than mere up-titration of basal insulin. Use of fixed dose GLP-1 RA+basal insulin combination appears therefore an excellent strategy of basal insulin intensification. No studies are available directly comparing efficacy and safety of IGLarLixi and IDegLira. Data obtained in registration trials appear numerically better for IDegLira. Furthermore, as compared to IGLarLixi, IDegLira offers a greater flexibility in time of administration.

KEY WORDS basal insulin; GLP-1 RA; liraglutide; lixisenatide; fixed dose combination.

Riassunto

Spesso, quando, in soggetti con diabete mellito di tipo 2 (DM2) le terapie con farmaci orali non sono sufficienti per raggiungere o mantenere

Citation G. Formoso, M.P.A. Baldassarre, A. Consoli (2019). Ottimizzazione della terapia con insulina basale nel DM2: add-on di GLP-1 RA in associazione libera e in combinazione pre-costituita. JAMD Vol. 22-1/2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received April, 2019

Accepted April, 2019

Published June, 2019

Copyright © 2019 Formoso et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

un adeguato controllo metabolico, si fa ricorso alla terapia con insulina basale. Tuttavia, una serie di studi osservazionali hanno dimostrato che una larga percentuale di soggetti trattati con insulina basale non raggiunge target di controllo glicemico soddisfacenti. Tra le diverse strategie di intensificazione del trattamento con insulina basale, la aggiunta in terapia di un agonista recettoriale del GLP-1 (GLP-1 RA) sembra offrire diversi vantaggi. Infatti, i meccanismi di azione dei GLP-1 RA appaiono complementari ai meccanismi di azione dell'insulina. Inoltre, diversi studi hanno dimostrato che la aggiunta di un GLP-1 RA alla insulina basale permette un notevole miglioramento del compenso metabolico con un aumento minimo del rischio di ipoglicemia ed un incremento ponderale nullo o molto modesto. L'aggiunta di un GLP-1 RA in soggetti trattati con insulina basale può essere reso ancora più facile dalla sostituzione della iniezione giornaliera di insulina basale con una iniezione giornaliera di una preparazione contenente un GLP-1 RA + una insulina basale in combinazione fissa. Due preparazioni di questo tipo sono al momento disponibili: IDegLira (insulina degludec+liraglutide) ed IGLarLixi (insulina glargina+lixisenatide). Due studi con IDegLira ed uno studio con IGLarLixi hanno dimostrato che l'uso di queste combinazioni nella intensificazione della terapia insulinica basale è più efficace e più sicuro rispetto alla semplice titolazione più aggressiva della insulina basale. Quindi, l'uso di combinazioni fisse di GLP-1 RA + insulina basale può essere considerato una eccellente strategia di intensificazione della insulinizzazione basale. Non esistono studi che mettano a confronto diretto efficacia e sicurezza di IDegLira e di IGLarLixi in soggetti precedentemente trattati con insulina basale, tuttavia, relativamente ai dati ottenuti negli studi registrativi di entrambi, quelli ottenuti con IDegLira sembrerebbero leggermente migliori. Infine, a paragone di IGLarLixi, l'uso di IDegLira consente una maggiore flessibilità dell'ora di somministrazione.

PAROLE CHIAVE insulina basale; GLP-1 RA; liraglutide; lixisenatide; combinazioni fisse.

Introduzione

L'attuale paradigma terapeutico della gestione del diabete mellito di tipo 2 (DM2) richiede il raggiungimento di una serie di target metabolici, che comprendono anche la riduzione della glicemia a digiuno o dei livelli di glicata, ritenuti efficaci ai fini di minimizzare il rischio di sviluppare complicanze micro- e macrovascolari. Gli obiettivi terapeutici da

raggiungere sono quelli suggeriti dalle raccomandazioni ADA/EASD⁽¹⁾, per il raggiungimento dei quali, in una certa percentuale di pazienti, diviene opportuno il ricorso alla terapia insulinica basale. Tuttavia, dai dati disponibili si evince che una elevata percentuale di soggetti con DM2 non raggiunge i target suggeriti di controllo metabolico nonostante il ricorso alla terapia insulinica basale⁽²⁻⁵⁾. Anche in trial specificamente disegnati per raggiungere il miglior controllo possibile attraverso il trattamento con insulina basale, come il "classico" studio Treat-to-Target⁽⁴⁾ 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, e nonostante un ambizioso e rigoroso algoritmo di titolazione della insulina basale, non raggiungeva il target prefissato. Dati da studi osservazionali retrospettivi offrono un panorama ancor più sconcertante: analisi di data base sia degli USA che degli UK dimostrano che, a distanza di 2/3 anni dall'inizio della terapia insulinica, meno del 30% di pazienti con DM2 raggiungeva il target glicemico prefissato.^(6,7) Si pone quindi la necessità di intensificare la terapia insulinica basale, ancorché fare questo attraverso 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 insulinica. Questo molto spesso impedisce, nella pratica clinica, di raggiungere gli obiettivi glicemici ottimali⁽⁸⁾. La terapia con agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1 RA) ha la potenzialità di agire sulla fine regolazione della omeostasi glicemica mediante la soppressione dei livelli di glucagone insieme all'aumento della secrezione insulinica.^(9,10) Inoltre, grazie al meccanismo d'azione glucosio dipendente, il trattamento con GLP-1 RA si associa ad una bassa incidenza di eventi ipoglicemici.⁽¹¹⁾ Questi farmaci inoltre inducono una discreta perdita di peso⁽¹²⁾ e potrebbero rallentare la progressione della malattia grazie ad un possibile effetto protettivo della funzione beta-cellulare.^(11,13,14) Infine, la loro azione ipoglicemizzante 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, come, ad esempio, liraglutide, anche ad un discreto effetto sulla glicemia a digiuno.⁽¹⁵⁾ 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 è una ipotesi con un solido razionale che verrà appreso discusso.

Razionale fisiopatologico per la terapia di combinazione con analoghi del GLP-1 ra e Insulina

COMPENSO GLICEMICO

L'insulina basale permette il controllo dei livelli di glicemia a digiuno.⁽¹⁶⁾ I GLP-1 RA, allo stesso tempo, riducono i livelli di glicemia a digiuno e le escursioni glicemiche post-prandiali.^(17,18) Nel periodo post-prandiale i GLP-1 RA riducono la produzione epatica di glucosio mediante l'aumento della secrezione insulinica associata alla riduzione della secrezione di glucagone.^(19,20) Anche in caso di funzione β cellulare severamente compromessa, i GLP-1 RA mantengono la loro azione ipoglicemizzante attraverso la soppressione del rilascio di glucagone dalle cellule α intervenendo su uno dei difetti patogenetici del DM2 su cui le altre terapie non hanno alcun effetto.⁽²¹⁾ Questo è ben dimostrato da studi osservazionali su soggetti con DM1 i quali dimostrano che, a prescindere dalla funzione beta cellulare residua, la terapia con liraglutide riduce i livelli postprandiali di glucagone e permette di ridurre la dose di insulina con un miglioramento del compenso metabolico.⁽²²⁾ Di conseguenza, la combinazione GLP-1 RA ed insulina basale dovrebbe consentire di massimizzare il controllo glicemico nel paziente con DM2.

Tutti i trial clinici che hanno valutato l'uso di liraglutide q.d o exenatide b.i.d. in associazione ad insulina basale hanno dimostrato la capacità di questa combinazione di ridurre la emoglobina glicosilata. Inoltre, in molti di questi trial, un'alta proporzione di pazienti raggiungeva livelli di glicata $<7\%$ (53 mmol/mol). I recenti trial clinici che hanno valutato, in pazienti con inadeguato controllo metabolico, l'aggiunta di una GLP-1 RA a lunga durata d'azione alla preesistente terapia insulinica basale hanno mostrato un significativo miglioramento del compenso glicemico e una riduzione di peso corporeo in assenza di aumento degli episodi ipoglicemici e di effetti collaterali (Duration⁽²³⁾ e AWARD-9⁽²⁴⁾). La combinazione di GLP-1 RA e insulina basale si associa

dunque ad un importante miglioramento del controllo metabolico in questi pazienti, con un effetto duraturo nel tempo⁽²⁵⁾.

IPOGLICEMIA E PESO CORPOREO

I GLP-1 RA stimolano la secrezione di insulina in modo glucosio dipendente e non inibiscono la risposta della alfa cellula all'ipoglicemia^(9,20), questo fa sì che il loro impiego in terapia si associ ad una incidenza di episodi ipoglicemici molto bassa.⁽¹¹⁾ Utilizzare un GLP-1 RA al posto di un'insulina prandiale per il controllo delle escursioni glicemiche post-prandiali minimizza quindi il rischio di ipoglicemia.

L'uso di insulina si associa generalmente ad aumento di peso.⁽²⁶⁾ Al contrario, l'uso di GLP-1 RA si associa a calo ponderale, verosimilmente attraverso effetti sul sistema nervoso centrale che portano ad una modificazione del senso di fame e sazietà.⁽¹²⁾ L'entità del calo ponderale associato a terapia con GLP-1 RA è comunque influenzata anche dalla terapia concomitante. Quindi, in linea di principio, ci si potrebbe aspettare, usando un GLP-1 RA associato ad insulina basale, un effetto positivo sul peso, o, comunque, un incremento ponderale minore rispetto a quello che conseguirebbe ad una intensificazione della terapia operata introducendo la somministrazione di insulina prandiale. Inoltre, la associazione di un GLP-1 RA alla terapia con insulina basale già in atto potrebbe indurre una riduzione delle dosi di insulina, con conseguenti ulteriori benefici sul peso corporeo. È importante notare che ogni beneficio ottenuto sul peso corporeo è comunque di particolare rilevanza, considerando che l'aumento di peso a sua volta peggiora il controllo metabolico e peggiora il rischio di progressione del DM2, e che l'obesità è un fattore di rischio significativo per l'aumento di morbilità e mortalità nei pazienti con DM2.⁽²⁷⁾ Al contrario, la perdita di peso o il controllo dell'incremento ponderale (osservato nei trial clinici che hanno valutato la terapia di associazione GLP-1 RA con insulina basale) possono innescare un effetto positivo sul compenso metabolico, riducendo la morbilità e la mortalità associate al DM2.⁽²⁷⁾

Quindi, associare un GLP-1 RA alla terapia insulinica basale, rispetto ad un regime insulinico basal-bolus, comporta un notevole guadagno in termini di riduzione degli eventi ipoglicemici e del controllo del peso corporeo, come è emerso dagli studi che hanno confrontato le due strategie di intensificazione e da metanalisi degli stessi⁽²⁸⁻³⁰⁾.

DOSE DI INSULINA

Il miglioramento del controllo glicemico ottenuto associando un GLP-1 RA ad un regime di insulina basale potrebbe permettere di ridurre la dose quotidiana di insulina, minimizzando quindi ulteriormente il rischio di eventi ipoglicemici e di incremento ponderale. La riduzione del fabbisogno insulinico è stata osservata in numerosi studi clinici che hanno valutato l'associazione di un GLP-1RA alla terapia insulinica multi-iniettiva già in atto, con una significativa riduzione della dose prandiale o di insulina premiscelata e in alcuni casi, la sospensione dell'insulina.^(31,32)

Sostituire la terapia insulinica basale con terapia con GLP-1 RA potrebbe invece non essere a scelta ottimale, come osservato in uno studio nel quale i pazienti che hanno sospeso la terapia insulinica all'inizio di quella con exenatide sono andati incontro ad un peggioramento del controllo metabolico in circa il 50% dei casi. Questo suggerisce di non interrompere la terapia insulinica quando si inizia l'uso concomitante di un GLP-1 RA. È necessario invece valutare la riduzione della dose di insulina nel momento in cui il compenso metabolico migliora sensibilmente,⁽³³⁾ invitando il paziente a rilevare i livelli di glucosio ematico con una frequenza idonea alla titolazione in sicurezza della dose di insulina, almeno nel primo periodo della terapia combinata.

ULTERIORI VANTAGGI

È utile anche richiamare l'attenzione sul fatto che relativamente alla terapia insulinica, pur essendoci ormai dati solidi che ne testimoniano la sicurezza cardiovascolare,^(34,35) manca ancora la dimostrazione incontrovertibile che essa sia in grado di determinare protezione cardiovascolare. Si vanno invece accumulando evidenze che dimostrano come la terapia con GLP-1 RA si associ ad una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori, almeno in pazienti con storia di pregressi eventi cardiovascolari.^(36,37) Negli studi in questione, i GLP-1 RA venivano usati in add on a qualsiasi terapia precedentemente in atto per la cura del DM2, di conseguenza anche in add on a terapia insulinica. Intensificando quindi la terapia insulinica basale con l'aggiunta di un GLP-1 RA si potrebbero teoricamente sfruttare anche i vantaggi sul rischio cardiovascolare dimostrati da alcune delle molecole di questa classe.

GLP-1 RA + INSULINA BASALE: ASSOCIAZIONE LIBERA O COMBINAZIONE PRE-COSTITUITA

La terapia combinata insulina basale + GLP-1 RA ha dunque un forte razionale, sufficienti dati clinici che

ne dimostrano la 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. Tuttavia, tra gli ostacoli alla intensificazione della terapia insulinica vi è sicuramente anche la comprensibile riluttanza da parte del paziente (e spesso da parte del medico) ad "intensificare" la frequenza con la quale la terapia iniettiva deve essere somministrata. Quindi, la intensificazione della terapia in termini di numero di iniezioni non sempre viene facilmente accettata. Questo è il razionale che ha portato alla realizzazione di formulazioni dove un GLP-1 RA è somministrabile in contemporanea ad una insulina basale in una unica iniezione con i due composti presenti in rapporto fisso nella stessa soluzione e somministrati attraverso lo stesso device.

EFFICACIA E SICUREZZA DELLE COMBINAZIONI PRE-COSTITUITE

Due combinazioni in associazione precostituita di insulina basale e GLP-1 RA sono attualmente disponibili per il trattamento del DM2: IDegLira e IGlarLixi. IDegLira è un'associazione precostituita di insulina degludec e di liraglutide in una penna pre-riempita da 3 ml, contenente 100 unità/mL (U/mL) di degludec e 3.6 mg/mL di liraglutide. L'insulina degludec è un analogo dell'insulina ad azione basale in cui l'aggiunta di un acido grasso alla catena peptidica comporta modificazioni strutturali che determinano la formazione nel sottocute di aggregati molecolari la disgregazione dei quali assicura un afflusso costante di insulina attiva dal sottocute al circolo. La somministrazione di insulina degludec permette di ottenere a steady-state profili di insulinemia virtualmente piatti durante le 24 ore, a prescindere dall'orario di somministrazione.⁽³⁸⁾ Liraglutide è un GLP-1 RA a somministrazione giornaliera (tempo di dimezzamento: circa 13 ore) caratterizzato da una similarità della sequenza amminoacidica del 97% con il GLP-1 nativo. La somministrazione di liraglutide una volta al giorno permette una riduzione della curva glicemica post-prandiale successiva a tutti i pasti della giornata: alcuni studi hanno anche dimostrato un effetto di liraglutide nella riduzione della glicemia a digiuno.⁽³⁹⁾

IGlarLixi è un'associazione precostituita di insulina glargina e lixisenatide. La preparazione è disponibile in due diversi rapporti di combinazione, ovvero in penna pre-riempita da 3 ml, contenente 100 U/mL di glargina e 33 µg/mL di lixisenatide oppure in penna pre-riempita da 3 ml, contenente 100 U/mL di glargina e 50 µg/mL di lixisenatide. Lixisenatide è

un derivato dell'exendin-4 la cui azione sulle glicemie postprandiali è principalmente dovuta al ritardo dello svuotamento gastrico e all'inibizione della secrezione di glucagone. Il tempo di dimezzamento di lixisenatide è di 2–4 ore; la durata d'azione breve comporta un controllo della glicemia postprandiale principalmente sul pasto prima del quale è stata effettuata la somministrazione⁽⁴⁰⁾. L'efficacia clinica e la sicurezza di IDegLirae di IGLarLixi sono state oggetto di in una serie di studi clinici di fase 3 (programmi DUAL e LixiLan rispettivamente, Tabella 1). Gli studi sono stati condotti in varie tipologie di pazienti con DM: soggetti non adeguatamente controllati con ipoglicemizzanti orali (DUAL I,⁽⁴¹⁾ IV,⁽⁴²⁾ VI⁽⁴³⁾ e LixiLan-O⁽⁴⁴⁾ a novel titratable fixed-ratio combination of insulin glargine (iGlar), non adeguatamente controllati con GLP-1 RA (DUAL III)⁽⁴⁵⁾, non adeguatamente controllati con insulina basale (DUAL II,⁽⁴⁶⁾ double-blind trial, patients with type 2 diabetes (A1C 7.5-10.0% [58-86 mmol/mol] V⁽⁴⁷⁾ e LixiLan-L⁽⁴⁸⁾ a novel, titratable, fixed-ratio combination of insulin glargine (iGlar) o con terapia insulinica basal-bolus (DUAL VII)⁽⁴⁹⁾. Non esistono al momento confronti diretti tra IDegLira ed IGLarLixi: occorre però osservare che il programma DUAL è molto più esteso del programma LixiLan ed ha esplorato molteplici situazioni cliniche permettendo anche il confronto tra IDegLira e diversi comparator. Occorre anche osservare che tutti gli studi (di entrambi i programmi), che verranno appresso descritti in maggior dettaglio, hanno in genere documentato buona efficacia delle combinazioni fisse insulina/GLP-1 RA oltre ad evidenziare una serie di vantaggi di esse. Tra questi, un beneficio sul peso (neutralità o riduzione), una riduzione degli episodi ipoglicemici ed una riduzione del fabbisogno insulinico complessivo (Tabella 1). Tre studi con IDegLira ed uno studio con IGLarLixi hanno valutato efficacia e sicurezza delle combinazioni fisse in soggetti che fallivano il trattamento con farmaci antidiabete orali in monoterapia o in combinazione. Per quello che riguarda IGLarLixi, lo studio LixiLan-O ne ha valutato efficacia e sicurezza in pazienti in trattamento con metformina ± altro ipoglicemizzante orale⁽⁴⁴⁾. In questo studio, il trattamento con IGLarLixi è stato confrontato verso l'aggiunta di sola lixisenatide o di sola insulina glargina. L'add-on di IGLarLixi, dopo 30 settimane di trattamento, permetteva di raggiungere una maggiore riduzione in termini di HbA1c (-1.6% vs 1.3% nel braccio glargina e 0.9% nel braccio lixisenatide, $p < 0.0001$), con un tasso di eventi ipoglicemici simile nei pazienti trattati con IGLarLixi e glargina, ed inferiore rispetto ai pazienti

trattati con sola lixisenatide. Nei pazienti trattati con la combinazione preconstituita si osservava una modesta riduzione del peso corporeo (-0.3 Kg) comunque minore di quella osservata nei soggetti trattati con sola lixisenatide (-2.3 kg) ma decisamente migliore dell'aumento di 1.1 kg osservato con il trattamento con sola glargina. Inoltre, i pazienti trattati con IGLarLixi presentavano, rispetto a lixisenatide da sole, una minore incidenza di effetti collaterali gastrointestinali.⁽⁴⁴⁾

Efficacia e sicurezza di IDegLira sono state studiate in add on a diverse combinazioni di farmaci orali antidiabete. Nel primo degli studi del programma DUAL la terapia con IDegLira è stata confrontata verso terapia con la sola Liraglutide o con la sola insulina degludec (opportunitamente titolata sulla base della glicemia a digiuno) in add on a metformina ± pioglitazone in pazienti che fallivano il trattamento precedente con le due molecole orali.⁽⁴¹⁾ Dopo 26 settimane di terapia, IDegLira si dimostrava significativamente più efficace nella riduzione della HbA1c rispetto alle singole componenti (-1.9% IDegLira; -1.4% degludec; -1.3% liraglutide). Inoltre, e probabilmente più importante dal punto di vista clinico, il 60.4% dei soggetti trattati con IDegLira raggiungeva il target di $< 7\%$ di HbA1c senza ipoglicemie, rispetto al solo 40.9% dei pazienti trattati con sola degludec che raggiungeva questo target composito ($p < 0.0001$).⁴¹ Riguardo al peso, i soggetti trattati con la combinazione fissa perdevano circa 0,5 Kg rispetto al baseline, laddove i pazienti trattati con sola insulina mostravano, come atteso, un modesto ma significativo incremento ponderale ed i pazienti trattati con il solo GLP-1 RA mostravano un significativo decremento ponderale di 3 Kg in media.⁽⁴¹⁾ I risultati ottenuti a 26 settimane venivano poi successivamente confermati dalla estensione dello studio ad un anno di follow-up, che dimostra i vantaggi della combinazione fissa rispetto alla utilizzazione dei due componenti da soli vengono mantenuti nel tempo.⁽⁵⁰⁾

La stessa tipologia di pazienti (in terapia con metformina ± pioglitazone) veniva arruolata anche nello studio DUAL VI. Questo studio confermava come una titolazione di IDegLira più semplice (1 volta alla settimana sulla base di 2 valori di glicemia a digiuno) fosse efficace al pari di quella lievemente più complessa (2 volte alla settimana sulla base di 3 misurazioni) utilizzata nello studio DUAL I, dimostrando che con un approccio veramente semplice (1 iniezione al giorno non necessariamente legata alla assunzione del pasto, 2 misurazioni della glicemia a digiuno alla settimana e titolazione settimanale)

Tabella 1 | Studi di efficacia e sicurezza su IDegLira e IGlarLixi.

Studio e durata del trattamento	Caratteristiche al baseline	Terapia di background	Trattamento	HbA1c al baseline	Riduzione della HbA1c (%)	% di pazienti che raggiungono HbA1c < 7%	Eventi ipoglicemici (%)	Comparsa di nausea (%)	Cambiamento del peso corporeo (kg)
DUAL I (26 settimane)	Numero soggetti: 1663 Età (anni): 55 BMI (kg/m ²): 31.2 Durata Diabete (anni): 6.6-7.2	Metformina ± pioglitazone	- IDegLira - degludec - liraglutide	8.3 8.3	-1.9 -1.4 -1.3	81 65 60	32 39 7	9 4 20	-0.5 +1.6 -3.0
DUAL I (estensione a 52 settimane)	Numero soggetti: 1311 Età (anni): 55 BMI (kg/m ²): 31.2 Durata Diabete (anni): 6.9	Metformina ± pioglitazone	- IDegLira - degludec - liraglutide	8.3 8.3	-1.84 -1.40 -1.21	78.2 62.5 56.5	176.7* 279.1* 19.1*	NA NA NA	-0.4, +2.3 -3.0
DUAL II (26 settimane)	Numero soggetti: 413 Età (anni): 57.5 BMI (kg/m ²): 33.7 Durata Diabete (anni): 10.5	Insulina Basale+ metformina ± sulfoniluree	- IDegLira - degludec	8.7 8.8	-1.9 -0.9	60 23	24 25	6.5 3.5	-2.7 nessuno
DUAL III (26 settimane)	Numero soggetti: 438 Età (anni): 58.4 BMI (kg/m ²): 32.9 Durata Diabete (anni): 10.5	Glp1-Ra + altri ipoglicemizzanti	- IDegLira -Glp1-Ra	7.8 7.7	-1.4 -0.3	75 36	32 2.8	3.1 4.1	+2.0 -0.8
DUAL IV (26 settimane)	Numero soggetti: 435 Età (anni): 59.7 BMI (kg/m ²): 31.6 Durata Diabete (anni): 9.1	Sulfonilurea ± metformina	-IDegLira -placebo	7.9 7.9	-1.5 -0.5	79.2 28.8	41.7 17.1	4.5 3.4	+0.5 -1.0
DUAL V (26 settimane)	Numero soggetti: 557 Età (anni): 58.8 BMI (kg/m ²): 31.7 Durata Diabete (anni): 11.5	Glargina + metformina	-IDegLira -glargina	8.4 8.2	-1.81 -1.13	71.6 47	28.4 49.1	9.4 1.1	-1.4 +1.8

Tabella 1 | segue Studi di efficacia e sicurezza su IDegLira e IGlarLixi.

Studio e durata del trattamento	Caratteristiche al baseline	Terapia di background	Trattamento	HbA1c al baseline	Riduzione della HbA1c (%)	% di pazienti che raggiungono HbA1c < 7%	Eventi ipoglicemici (%)	Comparsa di nausea (%)	Cambiamento del peso corporeo (kg)
DUAL VI (26 settimane)	Numero soggetti: 420 Età (anni): 56.8 BMI (kg/m ²): 32.4 Durata Diabete (anni): 7.3	Metformina ± pioglitazone	-titolazione IDegLira 1/settimana -titolazione IDegLira 2/settimana	8.2 8.1	-2.01 -2.02	89.9 89.5	5.7 16.2	5.3 5.2	-1.0 -2.0
DUAL VII (26 settimane)	Numero soggetti: 506 Età (anni): 58.3 BMI (kg/m ²): 31.7 Durata Diabete (anni): 13.2	Glargina+ metformina	-IDegLira -aspart/glargina	8.2 8.2	-1.48 -1.46	49.6# 44.6#	19.8 52.6	3 3	-0.9 +2.6
DUAL IX (26 settimane)	Numero soggetti: 554 Età (anni): 56.5 BMI (kg/m ²): 31.2 Durata Diabete (anni): 9.5	SGLT2 inibitori ± altri ipoglicemizzanti	-IDegLira -glargina	8.2 8.4	-1.9 -1.7	84.8 71.3	12.9 19.5	NA NA	Nessuno +2
LixiLan-0 (26 settimane)	Numero soggetti: 1170 Età (anni): 58.4 BMI (kg/m ²): 31.8 Durata Diabete (anni): 8.8	Metformina ± altri ipoglicemizzanti orali	-IGlarLixi -glargina -lixisenatide	8.2 8.2 8.3	-1.63 -1.34 -0.85	73.7 59.4 33.0	25.6 23.6 6.4	9.6 3.6 24	-0.3 +1.1 -2.3
LixiLan-L (30 settimane)	Numero soggetti: 736 Età (anni): 60 BMI (kg/m ²): 31.2 Durata Diabete (anni): 12.1	Insulina basale ± altri ipoglicemizzanti orali	-IGlarLixi -glargina	8.5 8.5	-1.1 -0.6	54.9 29.6	40 42.5	10.4 0.5	-0.7 +0.7

* Events per 100 patient-years of exposure (PYE).

Target HbA1c < 6.5%.

NA: dato non pubblicato.

si possa raggiungere un importante miglioramento del compenso glicemico, con basso rischio di ipoglicemia e senza incremento ponderale.⁽⁴³⁾

Pazienti in trattamento con una diversa combinazione di farmaci antidiabetici orali (sulfoniluree o glinidi ± metformina) venivano invece arruolati nello studio DUAL IV e randomizzati ad aggiungere placebo.⁽⁴²⁾ Dopo 26 settimane ed una titolazione progressiva effettuata per raggiungere un target di glicemia a digiuno compresa tra 72-108 mg/dl, la HbA1c scendeva comprensibilmente in maniera significativamente maggiore nei pazienti del braccio IDegLira rispetto al braccio placebo (da 7.9% a 6.4% e da 7.9% a 7.4% rispettivamente). Come atteso, il tasso di eventi ipoglicemici era maggiore nei pazienti trattati con l'associazione GLP-1 RA/insulina rispetto al placebo (3.5 vs 1.4 eventi/anno rispettivamente), ma occorre considerare che i soggetti nel braccio di trattamento attivo raggiungevano un livello di HbA1c in media di 1 punto percentuale inferiore rispetto ai soggetti esposti a placebo e che comunque, in entrambi i gruppi, i pazienti continuavano ad essere trattati anche con sulfoniluree.⁽⁴²⁾

La efficacia e la sicurezza della combinazione fissa GLP-1 RA in soggetti che fossero già in trattamento con un GLP-1 RA non avendo, con esso, raggiunto un controllo ottimale sono state esplorate solo con la combinazione IDegLira. Nello studio DUAL III, infatti, è stato valutato se IDegLira, paragonata alla dose massima di GLP-1 RA, consentisse un miglioramento della HbA1c in soggetti già in terapia con GLP-1 RA in associazione ad ipoglicemizanti orali.⁽⁴⁵⁾ Dopo 26 settimane di terapia, la HbA1c si riduceva da 7.8% a 6.4% nei pazienti trattati con IDegLira e da 7.7 a 7.4% nei soggetti che non modificavano la terapia con GLP-1 RA. Il tasso di ipoglicemie era basso in entrambi i gruppi ma più elevato nei soggetti del braccio IDegLira. Come atteso, l'introduzione della insulina in terapia, seppure in combinazione fissa con liraglutide, faceva sì che i soggetti nel braccio IDegLira andassero incontro ad aumento ponderale (+ 2.0 Kg rispetto al baseline) mentre nei soggetti che proseguivano la terapia con GLP-1 RA aumentando la posologia fino alla dose massima si registrava un ulteriore decremento ponderale (-0.8 Kg rispetto al baseline).⁽⁴⁵⁾

Nonostante gli eccellenti dati di efficacia e sicurezza dimostrati dalle combinazioni fisse in soggetti in trattamento con farmaci orali o in soggetti in trattamento con farmaci orali + GLP-1 RA (che sono valsi a queste formulazioni la indicazione all'uso in questi soggetti da parte dell'FDA e dell'EMA), in Italia queste formulazioni sono concesse in regime di rimbor-

sabilità solo quando impiegate in sostituzione della terapia insulinica basale ed ai fini di "intensificare" quest'ultima. Per il nostro paese, quindi, assumono particolare importanza gli studi che hanno valutato l'impiego di queste formulazioni in soggetti in trattamento non ottimale con insulina basale ± terapia orale antidiabete. Relativamente a questi soggetti, sono disponibili due studi condotti con IDegLira ed un solo studio condotto con IGlarLixi.

Relativamente a quest'ultima formulazione, lo studio in questione è lo studio LixiLan-L, nel quale la sostituzione della terapia con insulina glargina con IGlarLixi nel braccio in trattamento attivo è stata confrontata con la intensificazione della titolazione della insulina glargina nel braccio di controllo.⁽⁴⁸⁾ La riduzione della HbA1c era significativamente maggiore nei soggetti che assumevano IGlarLixi (-1.1% vs -0.6%; $p < 0.0001$). Gli eventi ipoglicemici si sono distribuiti uniformemente tra i due gruppi, mentre la terapia con IGlarLixi risultava in un significativo vantaggio sul peso corporeo che si riduceva, seppur modestamente con IGlarLixi mentre aumentava modestamente nel gruppo che intensificava la titolazione di insulina glargina (-0.7kg vs +0.7kg; $p < 0.0001$).⁽⁴⁸⁾

Due studi dal disegno sostanzialmente simile hanno invece investigato efficacia e sicurezza di IDegLira in soggetti non adeguatamente compensati da trattamento con insulina basale ± terapia orale.^(46,47) Lo studio DUAL II prevedeva l'arruolamento di soggetti con DM2 già in terapia con una insulina basale in associazione a metformina ± sulfoniluree o glinidi, la sospensione delle terapie ipoglicemizanti con eccezione della metformina e la successiva randomizzazione a terapia con IDegLira o degludec con uno schema di titolazione il cui obiettivo era una glicemia a digiuno tra 72 e 90 mg/dl. La titolazione di entrambe le preparazioni non poteva andare oltre i 50 dose steps per IDegLira o le 50 U per insulina degludec, in modo che la dose massima di insulina somministrabile nei due bracci fosse sovrapponibile. IDegLira si dimostrava nettamente superiore a insulina degludec in termini di riduzione della HbA1c (-1.9% vs 0.9 % con degludec, $p < 0.0001$) presentando al contempo benefici relativamente al peso corporeo, che si riduceva di 2,7 Kg nel braccio IDegLira mentre non presentava modificazioni rispetto al baseline nel braccio trattato con insulina degludec. La incidenza di ipoglicemia risultava comparabile nei due bracci (circa il 25%) ma occorre notare che i soggetti trattati con IDegLira presentavano a fine studio valori di HbA1c medi di 6.9%, a fronte dell'8% registrati nei soggetti nel braccio degludec. Quindi, un sostanziale migliora-

mento del controllo glicemico non veniva “pagato” da un aumento del rischio di ipoglicemia.⁽⁴⁶⁾

Lo studio DUAL V aveva simili criteri di inclusione e sostanzialmente lo stesso disegno sperimentale.⁽⁴⁷⁾ In questo studio soggetti in terapia con insulina glargina e metformina in controllo non ottimale erano randomizzati a sostituire glargina con IDegLira o a continuare la terapia con insulina glargina intensificando la titolazione. Entrambe le formulazioni erano titolate 2 volte alla settimana con l’obiettivo di raggiungere una glicemia a digiuno compresa tra i 72 ed i 90 mg/dl: la dose massima di IDegLira raggiungibile era di 50 dose steps, mentre, contrariamente allo studio DUAL II, non vi era da protocollo un limite da non superare relativamente alla titolazione della insulina glargina. La HbA1c si riduceva in maniera significativamente maggiore nei pazienti trattati con IDegLira (-1.81% vs -1.13% nei pazienti trattati con glargina, $p < 0.0001$) con un tasso di eventi ipoglicemici più basso (IDegLira 2.23 vs glargina 5.05 episodi/paziente/anno). Inoltre, mentre nei soggetti trattati con l’associazione pre-costituita si osservava una significativa riduzione del peso, i soggetti trattati con glargina andavano incontro ad aumento ponderale.⁽⁴⁷⁾

Nel complesso, quindi, i risultati degli studi in soggetti in controllo non ottimale con insulina basale fanno ritenere che la “intensificazione” effettuata mediante sostituzione della insulina basale con una formulazione di insulina basale+GLP-1 RA in combinazione fissa consente, a parità di numero di iniezioni giornaliere e di modalità di titolazione, di ottenere, rispetto ad una mera titolazione più stretta della insulina basale, un controllo metabolico sensibilmente migliore senza aumento del rischio di ipoglicemia e senza ripercussioni negative sul peso corporeo.

Occorre tuttavia notare che sia nello studio Lixi-Lan-L⁽⁴⁸⁾ a novel, titratable, fixed-ratio combination of insulin glargine (iGlar che negli studi DUAL II⁽⁴⁶⁾ double-blind trial, patients with type 2 diabetes (A1C 7.5-10.0% [58-86 mmol/mol] e DUAL V⁽⁴⁷⁾ il “comparator” era una intensificazione della titolazione della formulazione di insulina basale: nella pratica clinica spesso la intensificazione della terapia con insulina basale (quando viene opportunamente praticata) consiste nell’aggiunta in terapia di una o più somministrazioni di insulina rapida prandiale. Occorrerebbe quindi documentare se la intensificazione della terapia insulinica basale operata attraverso la sostituzione di essa con una combinazione fissa insulina basale+GLP-1 RA possa risultare vantaggiosa rispetto alla intensificazione praticata attraverso il

ricorso a schemi terapeutici basal-plus o basal-bolus. L’unico studio disponibile in cui questo sia stato testato è lo studio DUAL VII con IDegLira. In questo studio pazienti non adeguatamente controllati con metformina + insulina glargina sono stati randomizzati a sostituire glargina con IDegLira o oppure ad aggiungere una o più somministrazioni prandiali di insulina aspart alla terapia con glargina, secondo uno schema basal-plus o basal-bolus.⁽⁴⁹⁾ Entrambe le strategie di trattamento si rivelavano sicuramente efficaci nel raggiungere un controllo glicemico ottimale, con i valori di HbA1c che passavano in entrambi i gruppi di trattamento da 8.2% al baseline a 6.7% al termine delle 26 settimane di trattamento, dimostrando la non-inferiorità del trattamento con IDegLira rispetto alla terapia insulincabasal-bolus ($p < 0.0001$) in termini di miglioramento del controllo glicemico.⁽⁴⁹⁾ Inoltre, a parte l’indubbio vantaggio di raggiungere lo stesso livello di controllo metabolico con un minor numero di somministrazioni iniettive e con una minore necessità di automonitoraggio glicemico intensivo, l’impiego di IDegLira risultava particolarmente vantaggioso anche in termini di numero di ipoglicemie (uno o più episodi severi nel 19.8% vs. 52.6% dei pazienti, corrispondente ad una riduzione del rischio del 61% nei pazienti in IDegLira; $p < 0.0001$) ed in termini di peso corporeo. I soggetti nei quali glargina veniva sostituita con IDegLira mostravano infatti una riduzione del peso di -0.9 kg al termine delle 26 settimane di trattamento, mentre i soggetti in terapia insulinica multi-iniettiva guadagnavano alla fine del trattamento 2.6 kg ($p < 0.0001$). Lo studio DUAL VII dimostrava quindi, nella tipologia dei pazienti studiata, la netta superiorità clinica dell’associazione pre-costituita liraglutide/degludec rispetto alla terapia insulinica multi-iniettiva.⁽⁴⁹⁾

In realtà, la superiorità dell’approccio con IDegLira rispetto ad altre strategie di intensificazione del controllo glicemico in soggetti con DM2 trattati con insulina basale trova conferma anche in una unapooledanalysis dei dati di 5 trial clinici in cui diverse strategie di intensificazione erano state adottate.⁽⁵¹⁾ In questa pooledanalysis i dati ottenuti in 129 pazienti trattati con IDegLira sono stati confrontati con i dati ottenuti in 225 pazienti in cui era stata aggiunta liraglutide ad una insulina basale, in 56 pazienti nei quali la strategia di intensificazione era stata quella di aggiungere insulina aspart ad insulina glargina ed in 329 pazienti nei quali la intensificazione era costituita da una più puntuale di insulina glargina è mirata al raggiungimento di un target glicemico più ambizioso. Dai risultati di questa analisi, basata sul confronto indiretto, ma operata con rigorose metodologie statistiche, dei dati di diversi studi si evince come

IDegLira sia più efficace rispetto alle altre strategie di intensificazione e come comporti, rispetto ad esse, un minor rischio di eventi ipoglicemici e di incremento ponderale.⁽⁵¹⁾

VANTAGGI DELL'USO DELLA COMBINAZIONE PRE-COSTITUITA VS ASSOCIAZIONE LIBERA

Dalle considerazioni fatte, dai dati disponibili, dall'analisi cumulativa di essi la introduzione di un GLP-1 RA in terapia appare come la opzione migliore da scegliere quando ci si trovi nella necessità di intensificare la terapia insulinica basale. È comunque evidente come questa strategia di intensificazione possa essere praticata sia sostituendo la insulina basale con una combinazione fissa GLP-1 RA+insulina basale, si aggiungendo alla somministrazione di insulina basale la somministrazione (separata) di un GLP-1 RA. Il primo ovvio vantaggio della combinazione fissa è il “risparmio” di una addizionale somministrazione iniettiva, vantaggio che potrebbe tuttavia essere mitigato dall'utilizzo di un GLP-1 RA la cui cinetica consenta una somministrazione settimanale. In questa ottica, il modesto svantaggio di una iniezione in più alla settimana potrebbe essere “controbilanciato” dalla possibilità di usare il GLP-1 RA a “dosi piene”, essendo in questo caso la sua dose non condizionata dalla contemporanea titolazione della terapia insulinica. Occorrerebbe quindi verificare se la strategia di intensificazione della terapia insulinica basale attraverso il passaggio ad una combinazione fissa GLP-1 RA+insulina basale sia efficace e sicura almeno quanto l'aggiunta di un GLP-1 RA a somministrazione settimanale. Non esistono, al momento, studi di confronto diretto tra la combinazione pre-costituita e l'associazione libera di insulina con GLP-1 RA. È possibile, tuttavia, considerare i dati ottenuti in studi effettuati su popolazioni con caratteristiche omogenee, entrambe composte da pazienti con DM2 non ben controllati con terapia insulinica basale, nelle quali siano state usate le due diverse strategie. Studi molto simili sotto questi aspetti sono il già citato studio DUAL V (IDegLira vs Insulina Glargina, entrambe titolate a target)⁽⁴⁷⁾ e lo studio AWARD 9 (Dulaglutide vs Placebo, entrambi in add on ad insulina glargina titolata a target).²⁴ In entrambi gli studi, di durata comparabile, la HbA1c era identica al basale (8,4%) e si riduceva di -1.81% nello studio DUAL V e di -1.41% nello studio AWARD). Il rischio di ipoglicemia risultava leggermente inferiore nei soggetti trattati con IDegLira nello studio e, nel braccio attivo dei due studi, la percentuale di pazienti che raggiungeva l'obiettivo composito di HbA1c <7%, senza ipoglicemia e senza incremento ponderale era sovrapponibili (54.3% e 52.0% nello studio DUAL V e nello studio AWARD 9

rispettivamente, risultato che può essere considerato eccellente in entrambi i casi). L'utilizzo di una combinazione fissa GLP-1 RA+insulina basale come strategia di intensificazione della insulinizzazione basale è, almeno nel caso di IDegLira, non inferiore alla somministrazione iniettiva di un GLP-1 RA in aggiunta alla insulina basale assicurando, comunque, un vantaggio di semplificazione della terapia.

L'utilizzo di GLP-1 RA+ insulina in combinazione fissa, quindi, grazie alla complementarità del meccanismo d'azione dei GLP-1 RA e dell'insulina (Figura 1). Azioni dei GLP-1 RA e dell'insulina basale sui meccanismi fisiopatologici del DM2, al minore impatto sul peso e sugli eventi ipoglicemici, all'efficacia ed alla possibilità di semplificare gli schemi terapeutici consentirebbe di ottimizzare il compenso glicemico in una vasta gamma di pazienti affetti da DM2. Tuttavia, come ricordato, al momento, la rimborsabilità di queste preparazioni in Italia è limitata ai pazienti non ben controllati dalla terapia con insulina basale in associazione o meno con altri ipoglicemizzanti orali (tranne i farmaci SGLT2i). Tuttavia, anche con le attuali restrizioni prescrittive, la terapia con associazione precostituita GLP-1 RA/Insulina basale consentirebbe di:

- Sospendere farmaci con impatto negativo sul sistema cardiovascolare (sulfoniluree) mantenendo un buon controllo glicemico e metabolico e riducendo il rischio ipoglicemico;
- Intensificare la terapia insulinica basale in soggetti in sovrappeso o affetti da obesità, limitando l'utilizzo di insulina prandiale che, al contrario, impatterebbe negativamente sul peso, sugli eventi ipoglicemici e sulla qualità della vita;
- Sostituire, in caso di scarsa efficacia, farmaci inibitori della DPP4 in associazione a terapia insulinica per ottenere un maggiore impatto sul compenso glicemico, sul peso corporeo con la stessa sicurezza in pazienti affetti da malattia renale cronica;
- Semplificare la terapia in soggetti con poca aderenza alla terapia, ottimizzando il numero di iniezioni.

Le combinazioni fisse GLP-1 RA+insulina basale dovrebbero quindi essere opportunamente considerate nell'algoritmo terapeutico del DM2, come suggerito del resto anche dall'ultimo documento di consenso ADA/EASD. Nell'ambito del loro utilizzo una scelta andrà poi effettuata tra le diverse formulazioni. Non esistono al momento studi di confronti diretto tra IDegLira ed IGLarLixi. Per entrambi gli studi registrativi (in realtà molto più numerosi per IDegLira) suggeriscono buona efficacia e sicurezza. Nel caso di IDegLira esiste anche, come ricordato, un confronto diretto vs terapia insulinica multi-iniettiva che ne documenta i vantaggi anche

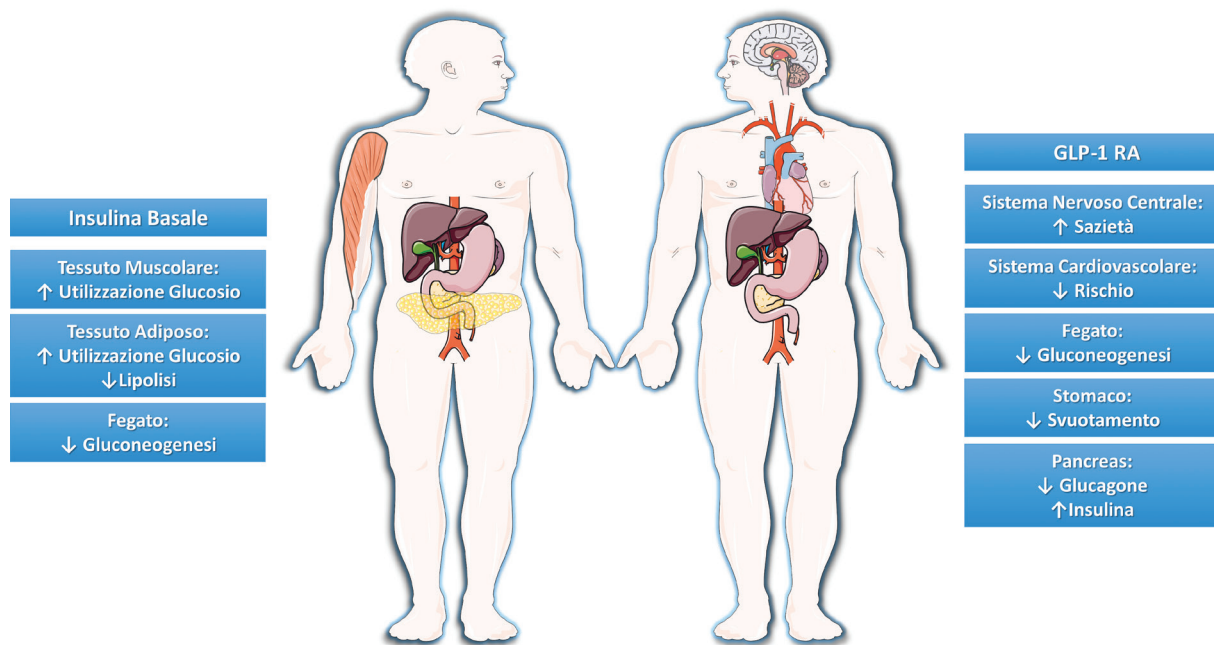


Figura 1 |

nei confronti di questa strategia di intensificazione. Infine, occorre considerare che, per le cinetiche dei suoi componenti, IDegLira assicura una ampia flessibilità dell'orario di somministrazione, assicurando la stabilità dei profili insulinemici dimostrata da insulina degludec e la possibilità di una buona "copertura" del periodo post-prandiale successivo a tutti i pasti della giornata. IGlarLixi deve essere somministrato prima del pasto principale della giornata, assicura una eccellente copertura della curva glicemica successiva ad esso, ma è teoricamente meno efficace relativamente sia agli altri pasti della giornata che relativamente alla glicemia a digiuno.

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.

Bibliografia

- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 61:2461-2498. doi:10.1007/s00125-018-4729-5, 2018.
- Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P, TITRATE Study Group. 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, Obes Metab.* 11:623-631. doi:10.1111/j.1463-1326.2009.01060.x, 2009.
- Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch Med Res* 37(4):495-501. 2006 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16715577>. Accessed April 18, 2019.
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target Trial. *Diabetes Care* 26:3080-3086. doi:10.2337/DIACARE.26.11.3080, 2003.
- Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner 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* 51:408-416. doi:10.1007/s00125-007-0911-x, 2008.
- Curtis B, Lage MJ. Glycemic control among patients with type 2 diabetes who initiate basal insulin: a retrospective cohort study. *J Med Econ* 17:21-31. doi:10.3111/13696998.2013.862538, 2014.
- Dale J, Martin S, Gadsby R. Insulin initiation in primary care for patients with type 2 diabetes: 3-Year follow-up study. *Prim Care Diabetes* 4:85-89. doi:10.1016/j.pcd.2010.03.001, 2010.
- Harris SB, Kapor J, Lank CN, Willan AR, Houston T. Clinical inertia in patients with T2DM requiring insulin in family practice. *Can Fam Physician.* 56:e418-24. 2010 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21156883>. Accessed April 18, 2019.
- Degn KB, Brock B, Juhl CB, et al. Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia. *Diabetes* 53:2397-2403. 2004 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15331551>. Accessed April 18, 2019.

10. 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-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 36:741-744. 1993 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8405741>. Accessed April 18, 2019.
11. White J. Efficacy and safety of incretin-based therapies: Clinical trial data. *J Am Pharm Assoc* 49:S30-S40. doi:10.1331/JA-PhA.2009.09079.
12. Vilsboll 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* 344(jan10 2):d7771-d7771. doi:10.1136/bmj.d7771, 2012.
13. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. 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* 32:1224-1230. doi:10.2337/dc08-2124, 2009.
14. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. 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* (London, England) 374:39-47. doi:10.1016/S0140-6736(09)60659-0, 2009.
15. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. 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* (London, England) 384:1349-1357. doi:10.1016/S0140-6736(14)60976-4, 2014.
16. Jensen MG, Hansen M, Brock B, Rungby J. Differences between long-acting insulins for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 11:2027-2035. doi:10.1517/14656566.2010.494831, 2010.
17. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettl R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol*. 1997;273(5 Pt 1):E981-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9374685>. Accessed January 6, 2019.
18. Flint A, Kapitza C, Hindsberger C, Zdravkovic M. The once-daily human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog liraglutide improves postprandial glucose levels in type 2 diabetes patients. *Adv Ther* 28:213-226. doi:10.1007/s12325-010-0110-x, 2011.
19. Hvidberg A, Nielsen MT, Hilsted J, Orskov C, Holst JJ. Effect of glucagon-like peptide-1 (proglucagon 78-107amide) on hepatic glucose production in healthy man. *Metabolism*. 1994;43:104-108. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8289665>. Accessed April 18, 2019.
20. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, et al. Effects of Glucagon-Like Peptide 1 on Counterregulatory Hormone Responses, Cognitive Functions, and Insulin Secretion during Hyperinsulinemic, Stepped Hypoglycemic Clamp Experiments in Healthy Volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1239-1246. doi:10.1210/jcem.87.3.8355, 2002.
21. Kielgast U, Asmar M, Madsbad S, Holst JJ. Effect of glucagon-like peptide-1 on alpha- and beta-cell function in C-peptide-negative type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2492-2496. doi:10.1210/jc.2009-2440, 2010.
22. Kielgast U, Krarup T, Holst JJ, Madsbad S. Four Weeks of Treatment With Liraglutide Reduces Insulin Dose Without Loss of Glycemic Control in Type 1 Diabetic Patients With and Without Residual β -Cell Function. *Diabetes Care* 34:1463-1468. doi:10.2337/dc11-0096, 2011.
23. Murphy CE. Review of the Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Pharmacother* 46:812-821. doi:10.1345/aph.1Q722, 2012.
24. Pozzilli P, Norwood P, Jódar E, et al. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). *Diabetes, Obes Metab* 19:1024-1031. doi:10.1111/dom.12937, 2017.
25. Holst JJ, Vilsbøll T. Combining GLP-1 receptor agonists with insulin: Therapeutic rationales and clinical findings. *Diabetes, Obes Metab* 15:3-14. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01628.x, 2013.
26. Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes--causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes Metab* 9:799-812. doi:10.1111/j.1463-1326.2006.00686.x, 2007.
27. Ross SA, Dzida G, Vora J, Khunti K, Kaiser M, Ligthelm RJ. Impact of weight gain on outcomes in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 27:1431-1438. doi:10.1185/03007995.2011.585396, 2011.
28. 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* (London, England) 384(9961):2228-2234. doi:10.1016/S0140-6736(14)61335-0, 2014.
29. Diamant M, Nauck MA, Shaginan R, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 37:2763-2773. doi:10.2337/dc14-0876, 2014.
30. Porcellati F, Lucidi P, Bolli GB, Fanelli CG. GLP-1 RAs as compared to prandial insulin after failure of basal insulin in type 2 diabetes: lessons from the 4B and Get-Goal DUO 2 trials. *Diabetes Metab* 41:6S16-6S20. doi:10.1016/S1262-3636(16)30004-0, 2015.
31. Lind M, Jendle J, Torffvit O, Lager I. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogue combined with insulin reduces HbA1c and weight with low risk of hypoglycemia and high treatment satisfaction. *Prim Care Diabetes* 6:41-46. doi:10.1016/j.pcd.2011.09.002, 2012.
32. Yoon NM, Cavaghan MK, Brunelle RL. Exenatide Added to Insulin Therapy : A Retrospective Review of Clinical Practice Over Two Years in an Academic Endocrinology Outpatient Setting. *Clin Ther* 31:1511-1523. doi:10.1016/j.clinthera.2009.07.021, 2009.
33. Thong KY, Jose B, Blann AD, et al. Response at 3 months to insulin dose decisions made at exenatide initiation in the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) nationwide exenatide audit. *Diabetes Res Clin Pract* 93:e87-91. doi:10.1016/j.diabres.2011.05.015, 2011.
34. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367:319-328. doi:10.1056/NEJMoa1203858, 2012.
35. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377:723-732. doi:10.1056/NEJMoa1615692, 2017.
36. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes HHS Public Access. *N Engl J Med Toronto (BZ); Int Diabetes Cent Park Nicollet Minneapolis RMB* 375:311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827, 2016.
37. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375:1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141, 2016.

38. Kerlan V, Thuillier P, Alavi Z. Long-term safety and efficacy of insulin degludec in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 8:483-93. doi:10.2147/DMSO.S54953, 2015.
39. Ponzani P. Long-term effectiveness and safety of liraglutide in clinical practice. *Minerva Endocrinol.* 2013;38:103-112. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23435446>. Accessed April 18, 2019.
40. Okere AN, Montesdeoca J, Glasper A, Diaby V. An Evaluation of the Clinical Therapeutic Effect of Lixisenatide in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Literature Review. *Curr Diabetes Rev* 14:363-375. doi:10.2174/1573399813666170724113240, 2018.
41. Gough SCL, Bode B, Woo V, 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-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(11):885-893. doi:10.1016/S2213-8587(14)70174-3, 2014.
42. Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, et al. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naïve people with Type 2 diabetes: the DUAL IV trial. *Diabet Med* 34:189-196. doi:10.1111/dme.13256, 2017.
43. Harris SB, Kocsis G, Prager R, et al. Safety and efficacy of IDegLira titrated once weekly versus twice weekly in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs: DUAL VI randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 19:858-865. doi:10.1111/dom.12892, 2017.
44. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care* 39:2026-2035. doi:10.2337/dc16-0917, 2016.
45. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, et al. The Efficacy of IDegLira (Insulin Degludec/Liraglutide Combination) in Adults with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with a GLP-1 Receptor Agonist and Oral Therapy: DUAL III Randomized Clinical Trial. *Diabetes Ther* 8:101-114. doi:10.1007/s13300-016-0218-3, 2017.
46. Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, et al. Contribution of Liraglutide in the Fixed-Ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care* 37:2926-2933. doi:10.2337/dc14-0785, 2014.
47. Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, et al. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315:898-907. doi:10.1001/jama.2016.1252, 2016.
48. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care* 39:1972-1980. doi:10.2337/dc16-1495, 2016.
49. Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 41:1009-1016. doi:10.2337/dc17-1114, 2018.
50. Gough SCL, Bode BW, Woo VC, 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 Obes Metab* 17:965-973. doi:10.1111/dom.12498, 2015.
51. Freemantle N, Mamdani M, Vilsbøll T, Kongsø JH, Kvist K, Bain SC. IDegLira Versus Alternative Intensification Strategies in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin Therapy. *Diabetes Ther* 6:573-591. doi:10.1007/s13300-015-0142-y, 2015.