

IDegLira (insulina degludec/liraglutide): una nuova opportunità terapeutica per il paziente affetto da diabete tipo 2

Paola Ponzani

SSD Endocrinologia, Diabetologia
e Malattie Metaboliche, ASL3 Genovese

Parole Chiave

Insulina Degludec/Liraglutide

Diabete Tipo 2

Intensificazione della Terapia Insulinica

Summary

As a result of the progressive pathophysiology of type 2 diabetes and the complexity of managing a chronic disease like diabetes in which the active involvement of the patient and his adherence play an essential role, the achievement of glycaemic goals is very difficult to obtain in clinical practice. It is necessary over time the adoption of increasingly complex therapeutic schemes and the start of insulin therapy and further intensification is often required. The use of the basal insulin/GLP-1 RA association, above all in its fixed formulation now available IDegLira (insulin degludec and liraglutide, Xultophy), represents a valid therapeutic opportunity both for the synergy of action of its two components on the different pathogenic mechanisms underlying diabetes, and for the greater simplicity and usability than traditional basal-bolus therapy but with the same efficacy. The action on both fasting and postprandial glycemia with complementary mechanisms, the lower impact on body weight, the cardiovascular and renal extraglycemic protective effects and the lower hypoglycemic risk supported by numerous clinical evidence make the therapeutic approach with IDegLira effective and safe, simpler than the classic intensification of insulin therapy with the addition of prandial insulin, able to satisfy a whole series of "clinical needs" still unresolved, requiring neither the increase in the number of injections nor the intensification of home glycemic self-monitoring, with a simpler dose titration and a less complex educational activity towards the patient and certainly with greater acceptability and probably greater therapeutic adherence in the long run.

Il raggiungimento degli obiettivi metabolici definiti dalle diverse linee guida internazionali e dagli Standard Italiani è difficile da realizzare nella pratica clinica, come testimoniano anche i dati provenienti dagli Annali AMD, e questo per una moltitudine di fattori sia dipendenti dalla naturale storia clinica del diabete tipo 2, caratterizzata da un progressivo deterioramento della funzione beta-cellulare, sia legati all'inerzia terapeutica purtroppo ancora abbastanza frequente nella realtà clinica, sia dipendenti dalla complessità della gestione di una malattia cronica come il diabete, in cui il coinvolgimento attivo del paziente e la sua aderenza giocano un ruolo essenziale nel raggiungimento dei target.

In questi ultimi anni le armi terapeutiche a disposizione del diabetologo sono progressivamente aumentate, consentendo allo specialista di attuare una terapia maggiormente eziologica e di personalizzare sempre più l'approccio farmacologico e di "fenotipizzare" in modo più adeguato la cura, in base alle caratteristiche cliniche, biologiche, psicologiche e sociali della persona con diabete.

Indirizzo per la corrispondenza

PAOLA PONZANI
paola.ponzani@asl3.liguria.it

La grande varietà di farmaci oggi disponibili, in grado di agire sui complessi meccanismi alla base del diabete tipo 2 (ridotta produzione di insulina, insulino-resistenza, deficit incretinico, alterata secrezione di glucagone, aumentato riassorbimento tubulare di glucosio) consente di mantenere un adeguato compenso metabolico nel tempo, in sicurezza, senza aumento di peso e con rischio ipoglicemico molto ridotto; nonostante ciò, la naturale evoluzione progressiva della malattia diabetica rende necessario nel tempo l'adozione di schemi terapeutici sempre più complessi e l'avvio della terapia insulinica. Questo è un momento critico nella gestione della patologia diabetica, non solo per gli aspetti clinici, ma soprattutto per le profonde implicazioni psicologiche che comporta e che riguardano sia il medico sia il paziente. La paura delle ipoglicemie e dell'aumento di peso da una parte e il timore di una terapia iniettiva dall'altra condizionano sia le scelte del medico, giustificando spesso un ritardo nell'avvio o nell'intensificazione della terapia insulinica, sia le difficoltà del paziente nell'accettare questo cambio terapeutico, spesso avvertito come una sconfitta, come un fallimento personale, come un peso soprattutto per la necessità di un autocontrollo molto più intenso e frequente e per la difficoltà a gestire le variazioni del dosaggio insulinico. Tutti questi aspetti si riflettono negativamente sul compenso metabolico e sulla qualità di vita dei pazienti.

Dati epidemiologici sottolineano che una percentuale consistente di pazienti in terapia "Basal Oral" rimane lontano dagli obiettivi terapeutici. Da qui la necessità di intensificare la terapia con l'aggiunta di insulina rapida ai pasti, con schemi più complessi che richiedono un autocontrollo più intensivo e che si associano a un aumento degli effetti collaterali: aumento di peso e aumento degli episodi ipoglicemici. Questi svantaggi, la scarsa accettazione da parte del paziente e in parte anche l'inerzia terapeutica correlata a questi aspetti si riflettono negativamente sul compenso metabolico e sul raggiungimento degli obiettivi. Dati italiani indicano infatti che dal 20% al 30% dei pazienti in terapia insulinica presentano un controllo glicemico assolutamente inadeguato, con valori di $HbA_{1c} > 9\%$ ¹.

Per superare queste difficoltà, è oggi possibile ricorrere a nuovi regimi terapeutici, in grado di minimizzare gli effetti negativi dell'insulina, semplificando la terapia, aumentando così l'accettazione e l'aderenza del paziente e le possibilità di raggiungere gli obiettivi desiderati. Tra questi, un ruolo fondamentale è svolto dall'associazione tra gli analoghi del GLP-1 e l'insulina basale.

Razionale dell'associazione insulina basale/analogo del GLP-1

Le evidenze della letteratura a sostegno dei vantaggi di questa associazione sono ormai solide, a tal punto che questo regime terapeutico è entrato di diritto in tutte le nuove linee guida ^{2,3}.

La complementarità del loro meccanismo d'azione, l'efficacia sui parametri glicometabolici, la possibilità di semplificare gli schemi terapeutici, il minor impatto sul peso e il minor rischio ipoglicemico, oltre ai benefici sui parametri extraglicemici, sono tutte motivazioni valide che rendono interessante e vantaggiosa questa associazione rispetto alla tradizionale intensificazione della terapia con l'aggiunta, alla basale, di insulina rapida ai pasti.

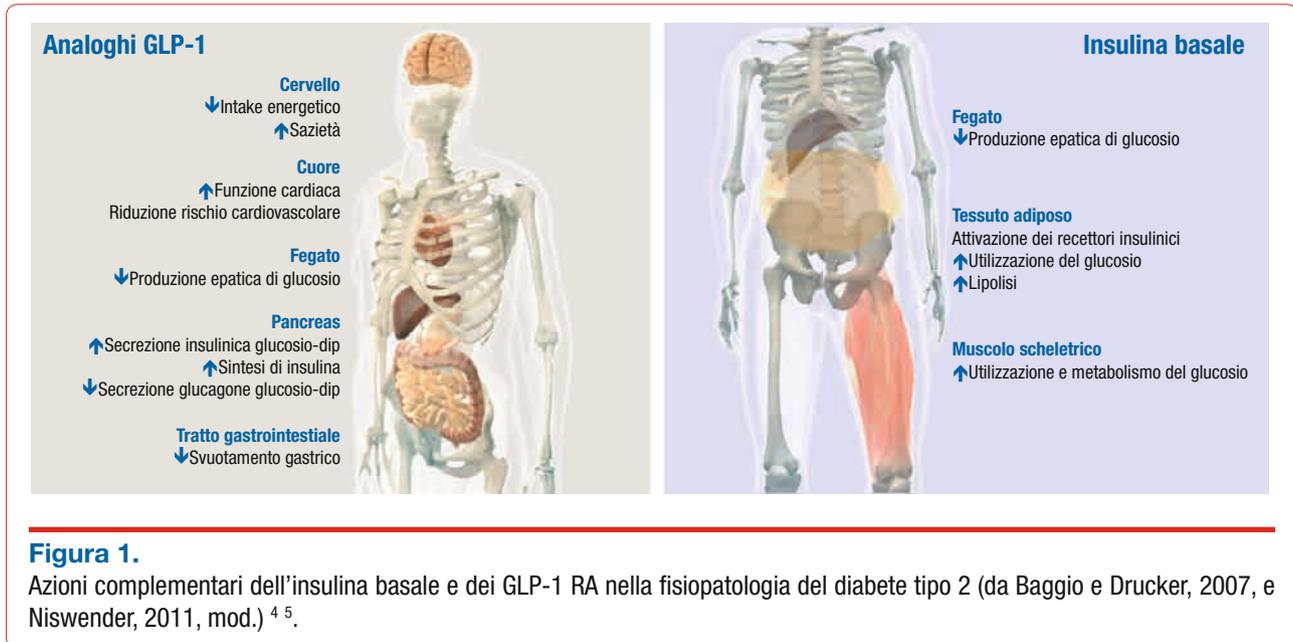
L'insulina basale agisce essenzialmente sulla glicemia a digiuno, in quanto riduce la produzione epatica di glucosio e ne aumenta l'utilizzazione periferica, soprattutto a livello del muscolo, del fegato e del tessuto adiposo, dove stimola anche la lipolisi. Gli analoghi del GLP-1 agiscono sia sulla glicemia a digiuno sia soprattutto su quella post-prandiale, in quanto stimolano la secrezione insulinica in risposta al pasto, riducono la secrezione di glucagone nella fase post-prandiale e rallentano lo svuotamento gastrico (Fig. 1) ^{4,5}. Questa sinergia di azione consente un efficace controllo sia della glicemia a digiuno sia di quella post-prandiale, con riduzione dei valori medi di emoglobina glicata e con un aumento della percentuale di pazienti che raggiungono i target.

L'analogo del GLP-1 mitiga inoltre gli eventi avversi della terapia insulinica: il suo meccanismo d'azione strettamente glucosio-dipendente permette di migliorare il compenso con basso rischio ipoglicemico, inoltre la sua azione a livello centrale aumenta il senso di sazietà e regola l'apporto energetico e questo, associato alle azioni sullo svuotamento gastrico, favorisce il calo di peso, contrastandone l'aumento favorito dalla terapia insulinica.

Numerosi studi e metanalisi hanno dimostrato non solo l'efficacia della combinazione tra insulina basale e analoghi del GLP-1, ma la sua superiorità rispetto alla terapia con insulina basale e insulina pronta ai pasti in termini di compenso glicemico, di controllo del peso corporeo e di rischio ipoglicemico ^{6,7} (Fig. 2).

IDegLira: associazione preconstituita insulina degludec e liraglutide

Recentemente è stata commercializzata in Italia una associazione fissa tra un analogo del GLP-1, liraglutide e una insulina basale, l'insulina degludec nello stesso dispositivo: IDegLira (Xultophy[®], Novo Nordisk), autorizzata dall'Agenzia Europea del farmaco (EMA) nel 2014 con l'indicazione per l'uso in pazienti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllati dalla combinazione di altri anti-iperlipidizzanti orali da soli o in associazione con insulina basale o GLP-1 RA. In Italia è attualmente rimborsabile dal SSN, mediante la compilazione di un piano terapeutico apposito con validità annuale, in pazienti adulti con diabete tipo 2 inadeguatamente controllati dalla precedente linea di terapia con insulina basale e altri ipoglicemizzanti diversi dall'insulina.



IDegLira è stato classificato dall'EMA nella categoria farmaco terapeutica "Insuline e analoghi per iniezione, ad azione prolungata"; è quindi a tutti gli effetti un'insulina basale e come tale trova impiego nei pazienti che necessitano di un controllo della glicemia nei periodi di digiuno e inter-prandiali, ma non solo. Infatti, diversamente dagli altri analoghi dell'insulina ad azione prolungata, la presenza in IDegLira anche della componente liraglutide fa sì che si verifichi una complementarietà e una sinergia di effetto sul controllo glicemico.

La formulazione è costituita da insulina degludec alla concentrazione di 100 U/ml e liraglutide alla concentrazione di 3,6 mg/ml in penna pre-riempita. La somministrazione del farmaco avviene mediante iniezione sottocutanea una volta al giorno, indipendentemente dai pasti e dall'ora del giorno (anche se preferibilmente alla stessa ora tutti i giorni), in dosi-steps dove ogni step (dose unitaria) è costituito da 1 U di degludec e 0,036 mg di liraglutide, sino a un massimo di 50 U di degludec che corrispondono a 1,8 mg di liraglutide. La dose consigliata per l'avvio è 16 U (16 U di insulina degludec e 0,6 mg di liraglutide), con titolazione successiva della dose sulla base delle necessità individuali, in particolare basandosi sulla glicemia a digiuno ottenuta attraverso l'autocontrollo capillare domiciliare.

Il programma DUAL: efficacia e sicurezza di IDegLira

L'efficacia e la sicurezza di IDegLira sono stati valutati nel programma di studi clinici DUAL (*DUAL Action of Liraglutide and Insulin Degludec in type 2 Diabetes*) descritto nella Tabella I,

condotto in varie tipologie di pazienti: non adeguatamente controllati con ipoglicemizzanti orali (DUAL I, IV e VI), non adeguatamente controllati con analogo del GLP-1 (DUAL III) e non adeguatamente controllati con insulina basale (DUAL II, V e VII). A parte qualche breve osservazione, concentrerò l'attenzione sul terzo gruppo di trial clinici, condotti nella tipologia di pazienti per cui è prevista la rimborsabilità nel nostro Paese.

Nello studio randomizzato, controllato, in aperto, treat-to-target DUAL I, condotto in più di 1600 pazienti insulin-naive, in trattamento con metformina ± pioglitazone, IDegLira si è dimostrato significativamente più efficace rispetto alle singole componenti opportunamente titolate (HbA_{1c} -1,9% con IDegLira, -1,4% con degludec e -1,3% con liraglutide) dopo 26 settimane di trattamento, con un tasso di ipoglicemie inferiore rispetto al trattamento con sola insulina degludec e una percentuale significativamente maggiore di pazienti che hanno raggiunto il target di $HbA_{1c} < 7\%$ senza ipoglicemie (60,4% vs 40,9% con degludec, $p < 0,0001$) e simile al braccio con liraglutide (57,7%, $p = 0,2$)⁸. I benefici della terapia con IDegLira si sono mantenuti nell'estensione dello studio a 52 settimane.

La modalità di titolazione di IDegLira è stata studiata nel trial DUAL VI che ha dimostrato che non ci sono differenze nel raggiungimento dei target o nel profilo di sicurezza di IDegLira tra due schemi differenti di titolazione, settimanale o quello più tradizionale due volte alla settimana, sempre in base alla glicemia a digiuno⁹.

Interessanti sono i risultati dello studio DUAL II che ha arruolato 413 pazienti già in terapia con insulina basale e metformina ± sulfoniluree o glinidi, non a target, in cui è stata sospesa

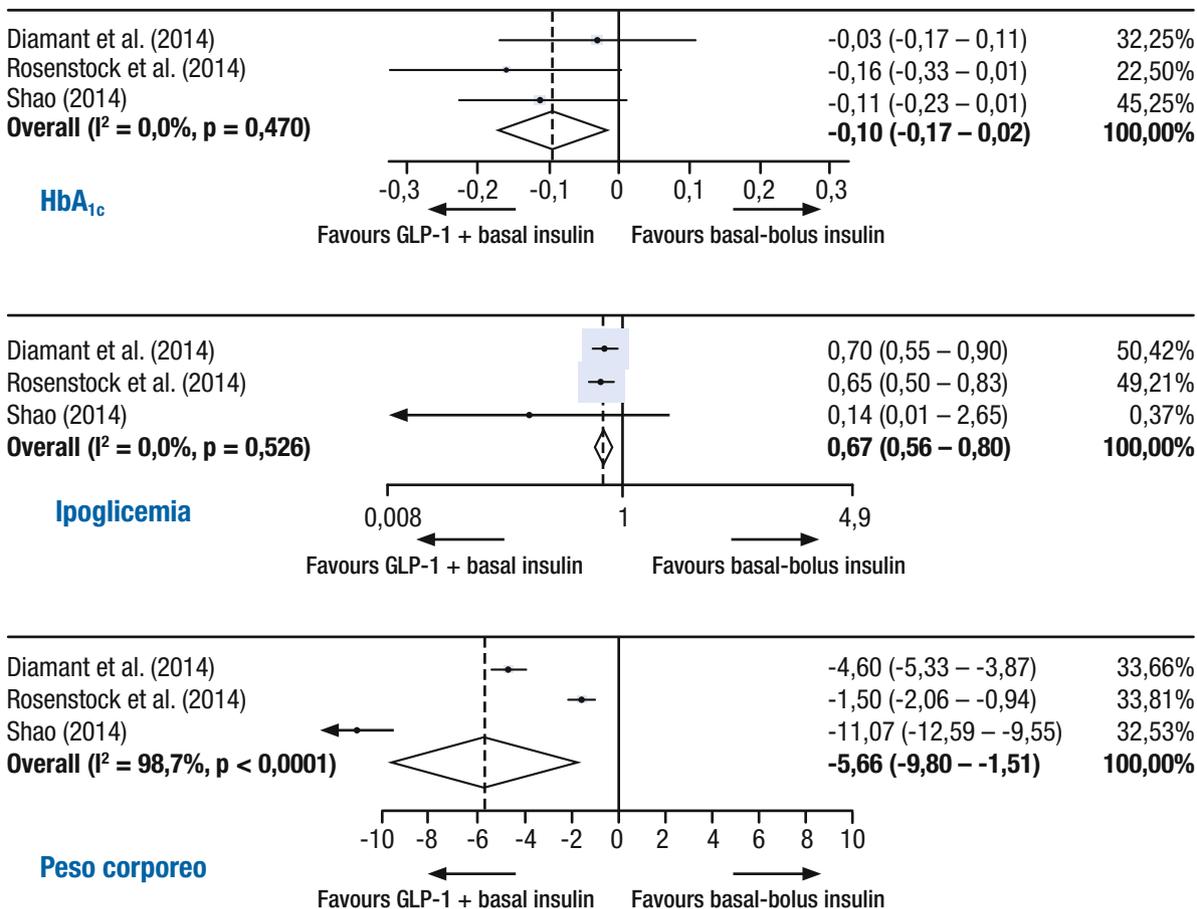


Figura 2. Meta-analisi dei trial clinici di confronto insulina basale/GLP-1 RA e terapia insulinica basal-bolus (da Eng et al., 2014, mod.)⁶.

Tabella I. Programma clinico DUAL (*Dual Action of Liraglutide and Insulin degludec in type 2 Diabetes*).

Non controllati con ipo-orali	Non controllati con GLP-1 RA	Non controllati con insulina basale
DUAL I IDegLira compared to the mono-components added on to OAD (26w + 26w)	DUAL III Switch from (daily) GLP-1 RA therapy vs unchanged GLP-1 RA therapy (26w)	DUAL II IDegLira compared to IDeg in patients previously treated with basal insulin (26w)
DUAL IV IDegLira add-on to SU vs placebo (26w)		DUAL V IDegLira vs basal insulin optimisation with Iglar (26w)
DUAL VI Once-weekly vs twice-weekly IDegLira titration (32w)		DUAL VII IDegLira vs basal bolus (26w)

Soggetti con T2D non controllati con insulina basale
(n = 506)

IDegLira + metformina
(n = 252)

IGlar U100 + IAsp (≤ 4 volte) + metformina
(n = 254)

IDegLira

Dose iniziale: 16 U
Dose massima: 50 U

IGlar U100

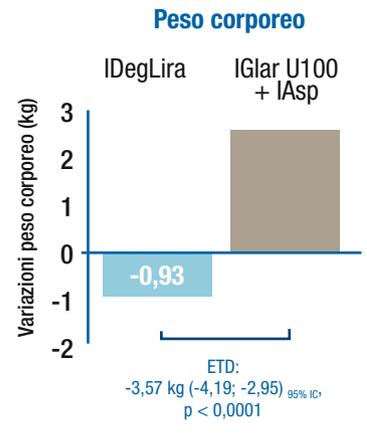
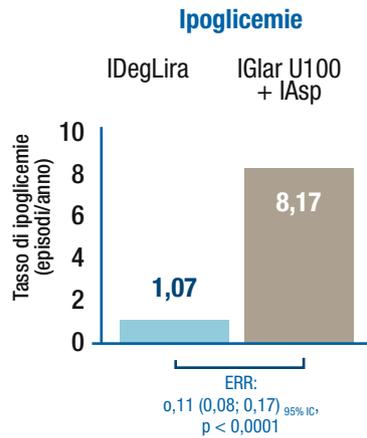
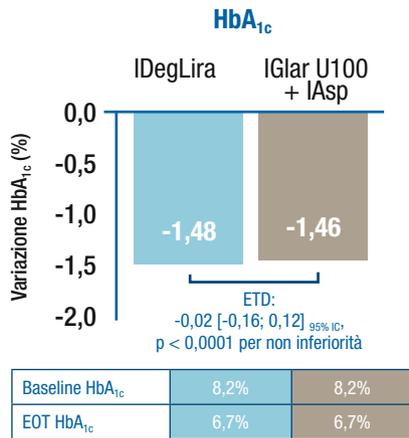
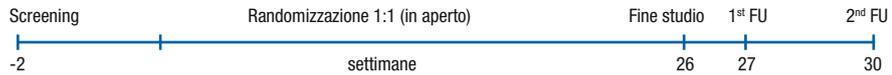
Dose iniziale: dosaggio pre-studio
Dose massima: nessuna

IAsp

Dose iniziale 4U
Dose massima: nessuna

Criteria di inclusione

- Diabete tipo 2
- Età ≥ 18 anni
- HbA_{1c} 7,0-10,0%
- IGlar U 100 20-50 U + metformina
- BMI ≤ 40 kg/m²



Raggiungimento dei target

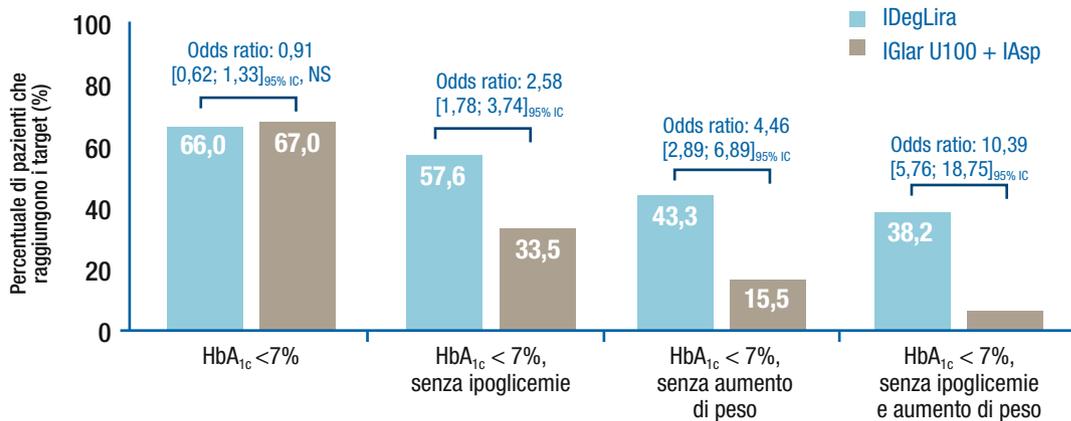


Figura 3.

DUAL VII. Disegno dello studio e risultati (da Billings et al., 2018, mod.)¹².

ogni altra terapia al di fuori della metformina e sono stati randomizzati a insulina degludec o IDegLira e seguiti per 26 settimane. Al termine dello studio, il dosaggio insulinico è risultato equivalente nei due bracci di trattamento (45 U), ma nei pazienti trattati con IDegLira si è ottenuta una riduzione dell'HbA_{1c} doppia rispetto al braccio trattato con sola insulina degludec (-1,9% vs 0,9%; $p < 0,0001$), una percentuale quasi tripla di soggetti che hanno raggiunto il target di HbA_{1c} $< 7\%$ con un'incidenza di ipoglicemia sovrapponibile (24% con IDegLira vs 25% con degludec), un calo di peso medio di 2,7 kg contro un peso invariato nel braccio trattato con degludec e un'incidenza di eventi gastrointestinali bassa in entrambi i gruppi (6,5% con IDegLira vs 3,5% con insulina degludec) ¹⁰.

IDegLira è risultata superiore anche all'insulina glargine nello studio DUAL V, condotto per 26 settimane in 557 pazienti trattati precedentemente con metformina e insulina glargine e randomizzati a glargine vs IDegLira in presenza di metformina in entrambi i bracci. Il trattamento con IDegLira ha ottenuto una maggiore riduzione di HbA_{1c} (-1,81% vs -1,13%; $p < 0,001$) e di peso corporeo (-1,4 kg vs +1,8 kg; $p < 0,001$), con un tasso inferiore di episodi ipoglicemici e un minor dosaggio insulinico (41 dosi unitarie, range 16-50 vs 66 U di insulina glargine, range 17-153) ¹¹.

Lo studio DUAL VII recentemente pubblicato è sicuramente il trial clinico più interessante, perché ha confrontato IDegLira e la terapia insulinica basal-bolus ¹² (Fig. 3). Lo studio (randomizzato, controllato, in aperto, treat-to-target della durata di 26 settimane) è stato condotto in 506 pazienti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllati dalla terapia con metformina e insulina glargine; in un braccio alla metformina è stata aggiunta IDegLira, nell'altro insulina glargine e insulina aspart ai pasti. Nei due gruppi la riduzione dell'HbA_{1c} è stata simile (-1,49% con IDegLira vs -1,4% nel braccio basal-bolus), così come la percentuale di soggetti che ha raggiunto il target di HbA_{1c} $< 7\%$ (66% vs 67%), ma nel gruppo trattato con IDegLira ci sono state meno ipoglicemie (% di soggetti con ipoglicemie gravi o sintomatiche confermate 19,8% vs 52,6% nel braccio basal-bolus), minor impatto sul peso corporeo (-0,9 kg vs +2,6 kg), la dose totale giornaliera di insulina è risultata più bassa (40 U vs 84 U) e la percentuale di soggetti che hanno raggiunto gli endpoint compositi di HbA_{1c} a target senza ipoglicemie e senza aumento di peso è risultata significativamente superiore (Fig. 3).

Le evidenze presenti in letteratura sull'utilizzo di IDegLira nel mondo clinico reale sono ancora scarse, limitate a poche esperienze su casistiche di ridotte dimensioni che ne confermano l'efficacia accanto a effetti positivi sul peso corporeo e sugli episodi di ipoglicemia ¹³. Recentemente è stato pubblicato uno studio osservazionale retrospettivo multicentrico europeo, lo studio EXTRA (*European Xultophy Treatment Retrospective Audit*), condotto su una larga popolazione di 611 soggetti con diabete tipo 2, con l'obiettivo di valutare il posizionamento clinico e l'*effectiveness* di IDegLira nella pratica clinica quotidiana ¹⁴.

IDegLira è stato utilizzato in una popolazione molto eterogenea, sia in soggetti non adeguatamente controllati dalla terapia con ipoglicemizzanti orali, sia con GLP-1 RA, sia con insulina basale ± analogo del GLP-1, sia in soggetti in terapia insulinica basal-bolus. Dopo sei mesi di trattamento l'HbA_{1c} si è ridotta significativamente sia nella popolazione complessiva sia in tutti i sottogruppi di soggetti; si è inoltre evidenziata una riduzione del dosaggio insulinico, una riduzione del numero o del dosaggio dei farmaci assunti al baseline e una riduzione del peso corporeo, più evidente nel sottogruppo in basal-bolus all'avvio della terapia. Tra questi ultimi, il 60,5% ha sospeso completamente l'insulina rapida ai pasti. Tutti questi risultati sono stati ottenuti con un dosaggio medio di IDegLira di 30,2 dosi-steps.

Posizionamento clinico di IDegLira

L'associazione preconstituita IDegLira rappresenta una valida opzione terapeutica in una vasta gamma di pazienti. Numerose evidenze cliniche ne sottolineano i vantaggi, l'efficacia e la sicurezza, grazie alla sinergia di azione dei suoi due componenti, in diverse tipologie di pazienti, già in terapia con insulina basale, in cui vi sia la necessità clinica di intensificare la terapia, sia in soggetti in cui la terapia con analogo del GLP-1 non consente di ottimizzare i livelli di glicemia a digiuno e sia in pazienti non adeguatamente controllati da altri ipoglicemizzanti orali.

Al momento in Italia la rimborsabilità di IDegLira è limitata all'utilizzo nei pazienti in terapia con insulina basale, in associazione o meno con altri ipoglicemizzanti orali (al di fuori degli SGLT-2 inibitori, nonostante il razionale e le elevate potenzialità di questa associazione). Anche limitandosi a questa tipologia di soggetti, IDegLira rappresenta una valida scelta terapeutica da prendere in considerazione in molti casi:

- soggetti in terapia classica con insulina basale e sulfonilurea con o senza metformina, anche con lunga durata di malattia, anche a target, con l'obiettivo di togliere la sulfonilurea e sfruttare tutti gli effetti positivi di liraglutide sul peso corporeo, sui parametri extraglicemici, sul rischio e sulla mortalità cardiovascolare, soprattutto se in prevenzione secondaria, in cui è prioritario evitare il rischio di ipoglicemia, piuttosto elevato in corso di trattamento con insulina e sulfonilurea;
- soggetti in terapia con analogo del GLP-1 e insulina basale in associazione estemporanea, soprattutto in presenza di alto dosaggio insulinico, con l'obiettivo di ridurre il numero delle somministrazioni e favorire la compliance del paziente;
- soggetti in terapia con insulina basale e inibitori del DPP-IV non a target, sia per la maggiore potenza d'azione dell'analogo del GLP-1 sia per gli effetti positivi sul peso corporeo di liraglutide, anche in presenza di insufficienza renale cronica di grado moderato;
- soggetti in terapia insulinica basale non a target soprattutto se sovrappeso, in cui si rende necessario intensificare la te-

rapia, in alternativa all'utilizzo di insulina prandiale, con l'obiettivo di migliorare il compenso senza impatti negativi sul peso, con un basso rischio ipoglicemico e con uno schema terapeutico e una titolazione più semplice, di più facile accettazione da parte del paziente e con una minore necessità di autocontrollo.

Il crescente numero di risultati derivanti dagli studi controllati e dagli studi osservazionali, che riflettono maggiormente l'attività clinica nel mondo reale, potrebbe ampliare ulteriormente in un futuro prossimo la possibilità di utilizzo del farmaco, viste le sue grandi potenzialità.

Conclusioni

L'utilizzo dell'associazione insulina basale/GLP-1 RA, soprattutto nella sua formulazione fissa oggi disponibile IDegLira, rappresenta una valida opportunità terapeutica sia per la sinergia di azione dei suoi due componenti sui diversi meccanismi patogenetici alla base del diabete, sia per la maggiore semplicità e fruibilità rispetto alla tradizionale terapia multiniettiva. L'azione sia sulla glicemia a digiuno sia su quella postprandiale con meccanismi complementari, il minor impatto sul peso corporeo, gli effetti extraglicemici protettivi a livello cardiovascolare e renale e il minor rischio ipoglicemico supportato da numerose evidenze cliniche rendono l'approccio terapeutico con IDegLira efficace e sicuro, più semplice rispetto alla classica intensificazione della terapia insulinica con l'aggiunta di insulina prandiale, in grado di soddisfare tutta una serie di "needs clinici" ancora irrisolti, non richiedendo né l'aumento del numero di iniezioni, né l'intensificazione dell'automonitoraggio glicemico domiciliare, con una più semplice titolazione della dose e una attività educativa meno complessa nei confronti del paziente e sicuramente con una maggiore accettabilità da parte della persona con diabete e verosimilmente una maggiore aderenza terapeutica nel lungo periodo.

Bibliografia

- 1 Annali AMD 2012. *Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assistenza nel diabete in Italia (2004-2011)*.
- 2 American Diabetes Association. *Standard of Medical Care in Diabetes – 2018*. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S1-2.
- 3 Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JL, et al. *Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016*. Endocr Pract 2016;22:84-113.
- 4 Baggio LL, Drucker DJ. *Biology of incretins: GLP-1 and GIP*. Gastroenterol 2007;132:2131-57.
- 5 Niswender KD. *Basal insulin: beyond glycemia*. Postgrad Med 2011;123:27-37.

- 6 Eng C, Kramer CK, Zinman B, et al. *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 2014;384:2228-34.
- 7 Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, et al. *Glucagon-like peptide-1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes*. Diabetes Care 2014;37:2763-73.
- 8 Gough SC, 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, randomized, 26 weeks, test-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes*. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:885-93.
- 9 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 2017;19:858-65.
- 10 Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, et al. *NN9068-3912 DUAL-II Trial Investigator. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira)*. Diabetes Care 2014;37:2926-33.
- 11 Lingvay I, Perez Manghi F, Garcia-Hernandez P, et al.; DUAL V Investigators. *Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes*. Jama 2016;315:898-907.
- 12 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: DUAL VII randomized clinical trial*. Diabetes Care 2018;41:1009-16.
- 13 Sofra D. *Glycemic control in a real-life setting in patients with type 2 diabetes treated with IDegLira at a single Swiss center*. Diabetes Ther 2017;8:377-84.
- 14 Price H, Bluhner M, Prager R, et al.; for the EXTRA Study Group. *Use and effectiveness of a fixed-ratio combination of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in a real-world population with type 2 diabetes: results from an European, multicentre, retrospective chart review study*. Diabetes Obes Metab 2018;20:954-62.

Link web

Riassunto delle caratteristiche del prodotto. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140918129550/anx_129550_it.pdf

American Diabetes Association. Standard of Medical Care in Diabetes – 2018. <https://diabetesed.net/wp-content/uploads/2017/12/2018-ADA-Standards-of-Care.pdf>

Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: DUAL VII randomized clinical trial. Diabetes Care 2018. <http://care.diabetesjournals.org/content/41/5/1009>