

Dipartimento di
MEDICINA E CHIRURGIA

Dottorato di Ricerca in SANITA' PUBBLICA, Ciclo XXXI

Curriculum in FISIOPATOLOGIA CLINICA E PREVENZIONE DELLE
MALATTIE

**EFFICACIA DEL PASSAGGIO A DEGLUDEC DA UN'ALTRA INSULINA
BASALE (GLARGINE/ DETEMIR) IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON
DIABETE MELLITO TIPO 1 (DMT1) IN CONDIZIONI DI REALE
PRATICA CLINICA**

PEROTTI MARIO

Matricola 734965

Tutore: Dott.ssa ANGELA IDA PINCELLI

Coordinatore: Prof. GUIDO GRASSI

ANNO ACCADEMICO 2017/2018

INDICE

RIASSUNTO	3
INTRODUZIONE	5
Diabete mellito e ipoglicemia	7
Ipoglicemia: epidemiologia e impatto socio-sanitario	8
Marcatori di compenso glicometabolico	11
Terapia insulinica	12
Analoghi lenti dell'insulina	15
Insulina degludec: un nuovo analogo insulinico a lunga durata d'azione	18
SCOPO DELLO STUDIO	23
MATERIALI E METODI	24
Analisi Statistica	28
RISULTATI	29
DISCUSSIONE	32
TABELLE E FIGURE	37
BIBLIOGRAFIA	44

RIASSUNTO

La terapia del diabete tipo 1 può oggi essere più flessibile e personalizzata grazie alla disponibilità di numerosi tipi di insulina che differiscono tra loro per la farmacocinetica (inizio, picco e durata di azione). Il miglior controllo glicometabolico può essere ottenuto attraverso una terapia multiniettiva secondo uno schema basal-bolus, il quale prevede 3 somministrazioni preprandiali di un analogo rapido, che esprime meglio la fisiologica secrezione insulinica determinata dai pasti e da 1 iniezione di insulina ad azione lenta, necessaria per rispondere al fabbisogno insulinico nei periodi di digiuno (interprandiale e notturno).

Il raggiungimento di un controllo glicemico ottimale mediante trattamento insulinico intensivo determina una riduzione del rischio di complicanze micro e macrovascolari, ma conduce inevitabilmente a un incremento dell'incidenza di ipoglicemie, con conseguenze potenzialmente negative per il sistema cardiovascolare e neurologico.

L'ipoglicemia iatrogena rappresenta una delle principali barriere al raggiungimento di un buon controllo glicemico. Ottimizzare la terapia farmacologica mediante l'utilizzo di nuovi analoghi dell'insulina ad azione lenta in grado di offrire una maggiore stabilità dell'effetto ipoglicemizzante e un minore rischio di ipoglicemia rappresenta un punto di fondamentale importanza.

Insulina degludec presenta molte delle caratteristiche che definiscono il profilo ideale di un'insulina basale. Dopo la somministrazione nel sottocute, grazie alla particolare ingegneria chimica, degludec viene assorbita in modo continuo e uniforme con un effetto ipoglicemizzante stabile e una durata di azione che supera le 42 ore. Dopo circa tre giorni di terapia è possibile raggiungere lo steady state condizione farmacocinetica in cui i livelli circolanti di insulina si mantengono stabili riducendo così la variabilità *day-to day*

L'utilizzo di degludec è stato ampiamente analizzato nel corso di studi clinici randomizzati (RCT) sia in pazienti con diabete mellito tipo I sia in pazienti con

diabete mellito tipo II. I risultati mostrano una non inferiorità di degludec rispetto a glargine in termini di target glicemici, ma una superiorità di degludec rispetto a glargine in termini di riduzione degli episodi di ipoglicemia soprattutto notturni. Tuttavia il contesto clinico di uno studio randomizzato può non essere completamente riproducibile nella pratica clinica quotidiana. Dall'introduzione in commercio nell'Unione Europea nel 2012, non sono disponibili dati di efficacia di degludec nelle condizioni di reale pratica clinica su una popolazione ampia e per periodi di follow-up superiori a 6 mesi. Obiettivo di questo studio retrospettivo è la valutazione dell'efficacia clinica di degludec in una coorte di pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 precedentemente trattati con diverso analogo lento (glargine o detemir) nella pratica clinica quotidiana di *real-life*.

I risultati di questo studio mostrano un impatto positivo di degludec nella gestione terapeutica di pazienti con diabete mellito tipo 1 in linea con precedenti studi clinici randomizzati. Il passaggio a degludec da un altro analogo basale (glargine o detemir) è in grado di migliorare il controllo glicemico, con una riduzione media dei valori di HbA1c di 0,20 % [-0,24;-0,17] a 6 mesi rispetto al basale ($p < 0,001$). Inoltre i dati descritti in questo lavoro hanno evidenziato una riduzione del rischio di ipoglicemia sia totale (rate ratio 0,79 [0,69; 0,89]), sia notturna (rate ratio 0,54 [0,42; 0,69]) sia grave (rate ratio 0,15 [0,09; 0,24]) a 6 mesi dalla modifica di terapia ($p < 0,001$). Tale significatività rimane per tutto il periodo di follow-up di 12 mesi. Infine dopo 6 mesi di terapia con degludec, la dose totale di insulina giornaliera è diminuita del 11% rispetto al basale ($p < 0,001$). Sulla base di questi dati, possiamo affermare che la terapia insulinica con degludec rappresenta un valido strumento terapeutico nella pratica clinica quotidiana, in grado di migliorare il compenso glicemico e la qualità di vita dei pazienti, favorendo così il raggiungimento di obiettivi glicemici più ambiziosi.

INTRODUZIONE

Il diabete mellito tipo 1 è una patologia multifattoriale e poligenica caratterizzata dalla distruzione specifica e selettiva delle β -cellule pancreatiche su base autoimmune con conseguente deficit assoluto di insulina, il principale fattore di regolazione del metabolismo e dell'accumulo dei substrati energetici introdotti con gli alimenti. L'insulina, la cui secrezione viene stimolata dall'ingresso del glucosio (e di alcuni aminoacidi) nelle cellule β -pancreatiche, esercita un'azione anabolica, attraverso la captazione, l'utilizzazione e l'immagazzinamento di glucosio, lipidi e aminoacidi. Al contrario, una riduzione dei livelli di insulina circolante determina un effetto catabolico, attraverso la mobilizzazione delle riserve energetiche e la riduzione della captazione dei nutrienti.

I principali effetti metabolici dell'insulina si esplicano a livello di tre tessuti: il fegato, il tessuto adiposo e il muscolo.

A livello delle cellule epatiche l'insulina modula l'attività di enzimi fondamentali per l'omeostasi glicemica: inibisce la glicogenolisi, la neoglucogenesi e la formazione dei corpi chetonici.

A livello del tessuto adiposo promuove l'ingresso dei lipidi attraverso il processo di idrolisi dei trigliceridi circolanti di origine esogena ed endogena, inibisce la lipolisi per inattivazione della trigliceride-lipasi e attivazione degli enzimi della via liposintetica; in caso di deficit dell'azione insulinica, come nel digiuno, viene attivata la lipolisi e inibita la via biosintetica degli acidi grassi.

Nel muscolo scheletrico il legame dell'insulina al suo recettore promuove in tempi rapidi una maggiore captazione del glucosio circolante stimolando il trasferimento dei trasportatori del glucosio GLUT 4 dal citoplasma alla membrana cellulare.

**RIDUZIONE DELL'INSULINA
+ AUMENTO DEGLI ORMONI CONTRO-REGOLATORI**

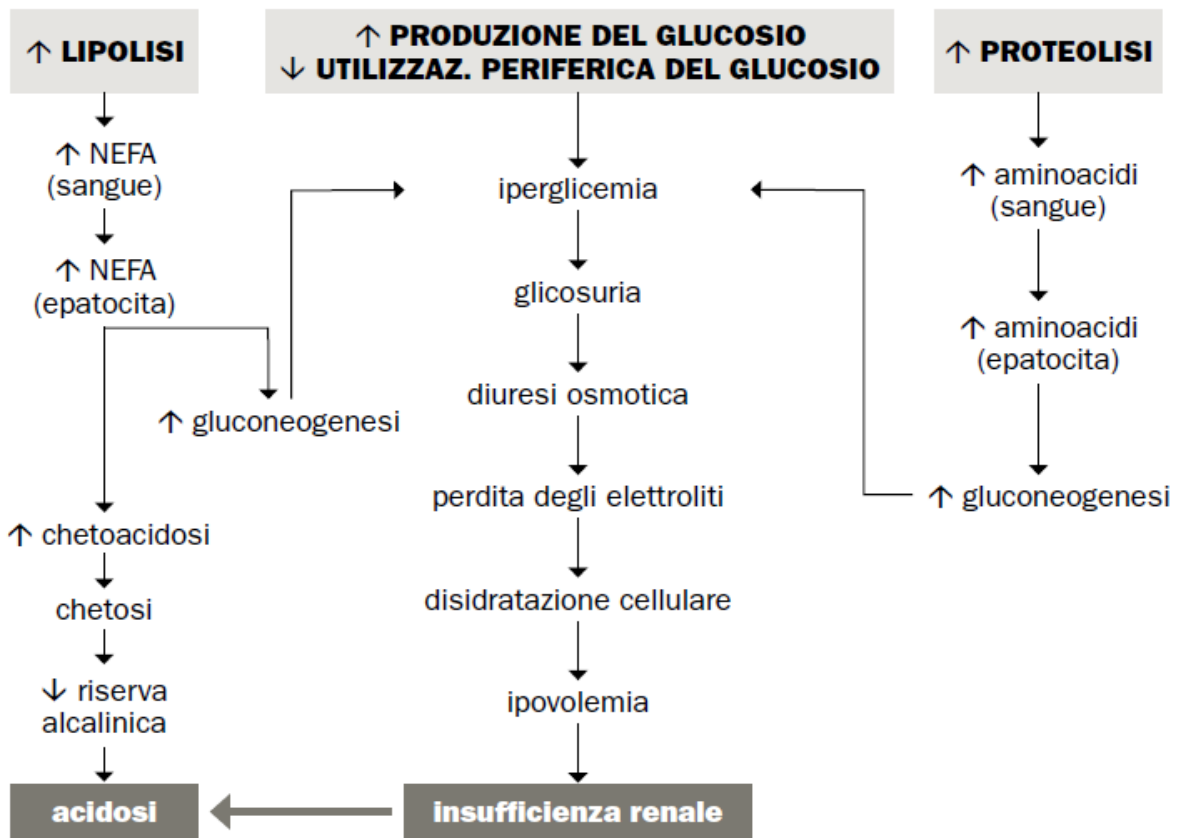


Figura 1. Chetoacidosi

La carenza, relativa o assoluta di insulina induce ridotta utilizzazione di glucosio da parte dei tessuti insulino-sensibili (muscolo, tessuto adiposo, fegato), aumentata glicogenolisi, gluconeogenesi e severa iperglicemia. Il contemporaneo aumento dell'azione degli ormoni contro-regolatori (glucagone, cortisolo, GH, adrenalina) esalta ulteriormente tali alterazioni e favorisce l'eccesso degli acidi grassi liberi sierici derivanti dalla marcata lipolisi. La β -ossidazione epatica degli acidi grassi liberi in circolo determina accumulo ematico di acetone, β -idrossibutirrato, acetoacetato e, quindi, acidosi ad elevato gap anionico, seguita da chetonuria.

Iperglicemia e chetonuria causano, mediante diuresi osmotica, grave disidratazione e perdita di potassio, sodio, fosfati e magnesio. La chetoacidosi diabetica, insieme alla sua complicità maggiore, l'edema cerebrale, è la principale causa di morte o di severa morbilità nei giovani diabetici, in particolare all'esordio della malattia.

L'introduzione della terapia insulinica negli anni venti rappresenta una pietra miliare

nella storia della medicina, in grado di ridurre l'incidenza di chetoacidosi e migliorare la sopravvivenza dei pazienti. Ben presto, comunque, divenne chiaro che l'insulina non curava il diabete poichè i soggetti diabetici presentavano sempre complicanze, sebbene con minore velocità di progressione. Un ruolo fondamentale nel ridurre le complicanze del diabete era rappresentato dalla normalizzazione della glicemia. Oggi il raggiungimento di obiettivi glicemici adeguati è ormai diventato uno standard della cura della malattia. Studi quali Diabetes Control and Complications Trial (DCTT) e United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) dimostrano l'efficacia del compenso glicemico nella prevenzione delle complicanze micro- e macro-angiopatiche. Il trattamento insulinico intensivo è in grado di ridurre del 39% l'incidenza di microalbuminuria e del 31% l'incidenza di neuropatia autonoma, entrambi fattori di rischio cardiovascolare nel diabete di tipo 1 (1, 2). Una metanalisi (3) dei diversi studi minori e del DCCT sulla prevenzione cardiovascolare nel diabete di tipo 1 ha evidenziato che la terapia insulinica intensiva determina una riduzione significativa del 45% di tutti gli eventi vascolari. Tuttavia se lo stretto controllo glicemico ottenuto mediante terapia insulinica riduce il rischio di complicanze, tale effetto positivo può essere vanificato dall'aumentata incidenza di ipoglicemie, un comune effetto collaterale della terapia insulinica con grande rilevanza clinica, sociale e economica.

Diabete mellito e ipoglicemia

Negli ultimi anni si è assistito a un rinnovato interesse all'ipoglicemia nella popolazione con diabete, anche a seguito dei risultati di tre grandi studi di intervento ACCORD, ADVANCE e VADT (4; 5; 6) nei quali la mancata riduzione del rischio cardiovascolare in corso di trattamenti intensivi è stata messa in relazione all'aumento degli eventi ipoglicemici. Dati della letteratura (7) mostrano una riduzione di ricoveri ospedalieri per iperglicemia negli Stati Uniti fra il 1999 e il 2011 (-38,6%). Al contrario l'incidenza di ricoveri per ipoglicemia è aumentata (+11,7%). In uno studio su soggetti assicurati con Medicare, la mortalità a 30 giorni

e a un anno dopo un ricovero per iperglicemia si è ridotta nei 12 anni di osservazione da 7,1% a 5,2% e da 21,4% a 17,6%, rispettivamente, mentre fra i pazienti ricoverati per ipoglicemia la mortalità a un anno è rimasta stabile (da 23,3 a 22,6%). Il rischio di mortalità ad 1 anno in un paziente ricoverato per ipoglicemia è quindi oggi sensibilmente superiore a quello di una persona ricoverata per iperglicemia (8). Alla luce di questi dati appare chiaro come la qualità della terapia non possa più essere valutata soltanto in base al raggiungimento del target glicemico (in genere, HbA1c < 7%), trascurando le conseguenze della terapia, come l'ipoglicemia iatrogena.

L'ipoglicemia ha importanti effetti negativi sull'endotelio, sul sistema cardiovascolare e sul sistema nervoso centrale (9, 10, 11,12). E' ampiamente noto che un episodio di ipoglicemia acuta aumenta la mortalità cardiovascolare soprattutto in pazienti con danno cardiovascolare preesistente o fragili per altre comorbidità. In particolare l'ipoglicemia promuove l'iperaggregazione piastrinica e l'attivazione infiammatoria, mentre la risposta adrenergica all'ipoglicemia favorisce aritmie e aumenta il postcarico. Lo stress endoteliale inoltre compromette i meccanismi di vasodilatazione e quindi la capacità di reagire a insulti ischemici. Tali fattori sono tutti correlati con l'aumento della mortalità cardiovascolare. Una metanalisi di Mannucci del 2009 (13) ha concluso che l'ipoglicemia rappresenta un determinante negativo di mortalità nei pazienti trattati intensivamente. Inoltre l'associazione tra ipoglicemia e lo sviluppo di deterioramento cognitivo è documentata da numerose osservazioni.

Ipoglicemia: epidemiologia e impatto socio-sanitario

L'ipoglicemia emerge come problema prioritario della gestione del diabete, in quanto oltre a ricadute cliniche ha anche un importante impatto economico per l'elevato costo della gestione delle complicanze, sia dirette che indirette, come l'ospedalizzazione e l'impegno di sorveglianza dei familiari o caregivers.

Episodi di ipoglicemia moderati si verificano frequentemente , circa 1-2 episodi a settimana, anche l'incidenza di ipoglicemia severa, che richiede l'assistenza di terzi,

risulta elevata, essendo pari a 49 episodi per 100 persone/anno nei soggetti adulti con DM1 (14). In pratica, il 16,5% dei pazienti presenta almeno un episodio nel corso di un anno. Questi dati devono fare riflettere, perché mostrano come nella vita reale l'incidenza delle forme più severe di ipoglicemia sia sostanzialmente più elevata di quanto riportato nei trial clinici. Per esempio, l'incidenza di ipoglicemie severe nel braccio non intensivo dello studio DCCT era di 18 eventi per 100 persone/anno rispettivamente nonostante un monitoraggio glicemico più stretto, verosimilmente poco replicabile nella pratica clinica. Inoltre è molto difficile stimare la reale incidenza delle ipoglicemie. Il 63% dei pazienti con DM1 hanno episodi di ipoglicemia di cui non avvertono sintomi. Il 74% di tali episodi si verificano di notte (15). Il ripetersi di episodi anche lievi di ipoglicemia induce un adattamento della soglia che si assesta su valori più bassi. Nella realtà clinica questo dato è di frequente rilievo: è noto infatti come vi siano pazienti che tollerano senza problemi valori di glicemia molto bassi (40-50-mg/dl). Tale fenomeno è alla base di una ridotta risposta nervosa simpatica e della perdita dei sintomi di allarme che dà origine alla *hypoglycemia unawareness*, ovvero una condizione di costante ipoglicemia inavvertita che rappresenta un serio pericolo per il paziente (16).

Dal punto di vista sociale, il verificarsi di episodi di ipoglicemia ha un impatto negativo su molti aspetti della vita quotidiana, quali l'attività lavorativa, la vita sociale, la guida, la pratica sportiva, le attività del tempo libero, il sonno. Come conseguenza, le persone che hanno avuto esperienza di ipoglicemie, specie se severe, tendono a riportare una peggiore qualità di vita e maggiori preoccupazioni legate alla malattia. L'ipoglicemia ha anche importanti ricadute cliniche e assistenziali in quanto innesca comportamenti feedback negativi nella gestione della malattia. Infatti il forte impatto psicologico sul paziente induce ansia depressione irritabilità e scarsa aderenza alla terapia. Lo studio HYPOS ha evidenziato per esempio che dopo un episodio di ipoglicemia la metà dei soggetti con DM1 tende a ridurre la dose successiva di insulina, mentre uno su dieci evita di assumere la dose successiva, con risvolti negativi sul controllo metabolico (17). Inoltre l'ipoglicemia è in grado di

condizionare le scelte terapeutiche del medico, inducendo un atteggiamento conservativo, un'inerzia terapeutica con conseguente ostacolo al raggiungimento del target metabolico auspicato.



Figura 2.

L'effetto iperglicemizzante dell'ipoglicemia: impatto negativo sul compenso del circolo vizioso innescato dall'ipoglicemia

Le ipoglicemie sono gravate da un importante costo di sanità pubblica. Come mostrato nello studio HYPOS, l'esperienza di ipoglicemia determina un aumento della frequenza dell'automonitoraggio glicemico. In particolare, in seguito a un episodio di ipoglicemia il 63% dei soggetti con DMT1 dichiara di avere aumentato la frequenza dei controlli nei giorni successivi (18)

L'impatto economico più importante è tuttavia legato alle ospedalizzazioni (19). Il costo medio per ricovero è risultato pari a circa 2300 euro se l'ipoglicemia era in diagnosi principale e di circa 3500 euro se l'ipoglicemia era in diagnosi secondaria. In pratica, un singolo ricovero per ipoglicemia costa al sistema sanitario nazionale lo stesso importo che si spende in media per assistere per un anno una persona con diabete. Considerando che nella maggioranza dei casi gli episodi di ipoglicemia severa sono risolti dai familiari del paziente o da un intervento sanitario di assistenza extra ospedaliera, questa stima fotografa solo la punta dell'iceberg.

Ridurre il rischio di ipoglicemia rappresenta un'importante priorità terapeutica nei pazienti con diabete mellito di tutte le età.

Marcatori di compenso glicometabolico

La misurazione della HbA1c è stato il sistema di misura principale del compenso metabolico utilizzato nel DCCT, nell'UKPDS e in molti altri studi. L'HbA1c riflette l'esposizione glicemica globale ed è quindi proporzionale al valore medio della glicemia nei 120 giorni precedenti, corrispondenti alla vita media dei globuli rossi: i grandi studi hanno dimostrato la sua relazione con le complicanze microvascolari del diabete, mentre sembra più debole la relazione con le complicanze macrovascolari. Come evidenziato dal DCCT la misurazione di HbA1c non rappresenta l'espressione più completa del grado del controllo glicemico; altri parametri potrebbero aggiungere informazioni o modificare il rischio di complicanze come l'entità delle escursioni glicemiche. La percentuale di HbA1c non è in grado di dare indicazioni sulla variabilità glicemica, cioè sulle oscillazioni circadiane, spesso rapide, della glicemia. Un determinato valore di HbA1c può essere espressione sia di glicemie abitualmente vicine ai valori medi, sia di ampie oscillazioni glicemiche intorno alla media, nella stessa giornata o in giornate diverse, in presenza di numerosi episodi di ipoglicemia. Sebbene non esista una definitiva dimostrazione da studi clinici randomizzati e controllati, numerosi dati in letteratura suggeriscono che la variabilità glicemica, in aggiunta ai livelli di HbA1c e alla predisposizione genetica, rappresenta un significativo fattore di rischio per lo sviluppo delle complicanze diabetiche, soprattutto macrovascolari con aumento del rischio di malattia cardiovascolare e di mortalità sia per cause cardiovascolari sia per tutte le cause (20,21). Le fluttuazioni dei valori di glicemia possono risultare più dannose dell'esposizione a livelli moderatamente elevati ma stabili di glucosio (22, 23). Dati sperimentali (24) e alcuni dati clinici depongono per un ruolo importante della variabilità glicemica nel determinare il danno endoteliale, attraverso la generazione di radicali attivi dell'ossigeno in grado di determinare numerosi effetti negativi come l'apoptosi cellulare, l'attivazione del fattore nucleare (NF) κB nelle cellule mononucleate (25), la crescita cellulare e la sintesi del collagene nelle cellule

tubulointerstiziali renali. La variabilità glicemica può aiutare a spiegare perché alcuni pazienti sviluppano le complicanze della malattia e altri no, a parità di valore di HbA1c (26).

Pertanto l'ottimizzazione del compenso glicemico rende necessario un approccio in grado non solo di portare i valori di HbA1c stabilmente a target, definito in funzione dell'età e delle comorbidità del paziente, ma anche di correggere le oscillazioni del controllo glicemico nel medio-lungo periodo. Grazie all'introduzione di analoghi dell'insulina sempre più performanti è stato possibile migliorare la terapia sostitutiva riducendo le escursioni glicemiche e rendendo più stabili i profili glicemici circadiani. Tuttavia la variabilità glicemica nel DMT1 resta ancora un problema rilevante. La complessità della regolazione della secrezione insulinica fisiologica, che dipende da molteplici fattori non tutti facilmente controllabili, rende di fatto difficile una terapia sostitutiva multiniettiva perfettamente aderente al fabbisogno, soprattutto in pazienti con scarsa compliance all'automonitoraggio glicemico.

Terapia insulinica

Nei pazienti con DMT1 la terapia viene impostata in maniera tale da riprodurre la fisiologica secrezione insulinica: una produzione basale, abbastanza costante nell'arco delle 24 ore, associata a picchi in corrispondenza dei pasti (figura 3). Per ricalcare questo andamento, si usano normalmente preparazioni di insulina rapida ai pasti e di insulina lenta serale, secondo uno schema basal-bolus (figura 4). L'utilizzo degli analoghi basali, o lenti, ha l'obiettivo di riprodurre la secrezione beta-cellulare tonica (continua) che determina l'insulinizzazione fisiologica durante i periodi interprandiali e il digiuno. Si tratta di una componente fondamentale della terapia insulinica nel DMT1, che evita l'inesorabile e repentino aumento della glicemia una volta esaurito l'effetto dell'insulina prandiale.

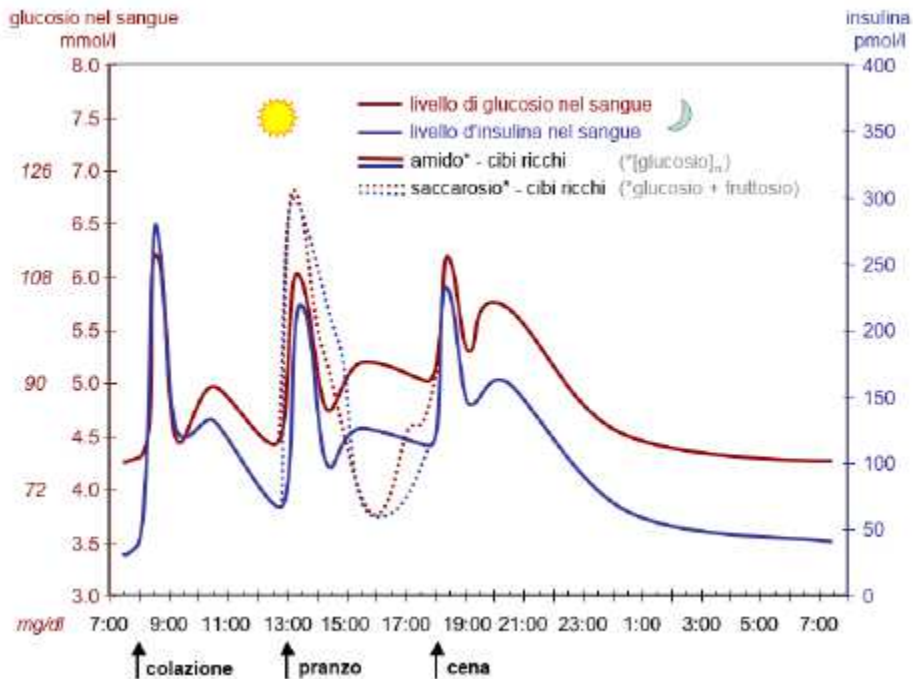


Figura 3. Risposta della secrezione insulinica in funzione dei valori di glicemia in un soggetto sano

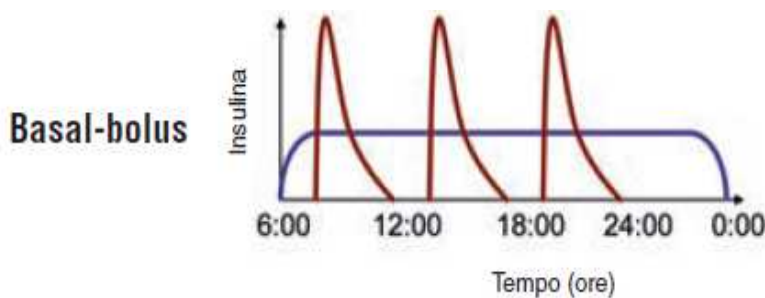


Figura 4. terapia insulinica basal-bolus: terapia multiniettiva con analogo rapido somministrato prima di ogni pasto e analogo lento bed-time

Le ricerche biomediche hanno permesso di realizzare analoghi dell'insulina umana con differenti proprietà farmacocinetiche (rapido o lento assorbimento) al fine di riprodurre la fisiologica secrezione insulinica (figura 5). Con l'introduzione degli analoghi rapidi aspart, lispro e glulisina, che hanno sostituito l'insulina regolare umana nella pratica clinica, il controllo metabolico è migliorato con una concomitante riduzione delle ipoglicemie soprattutto diurne. Per le insuline basali, invece, esiste ancora un margine di miglioramento, nonostante il cambiamento epocale avvenuto con l'introduzione degli analoghi lenti che hanno rimpiazzato l'insulina NPH.

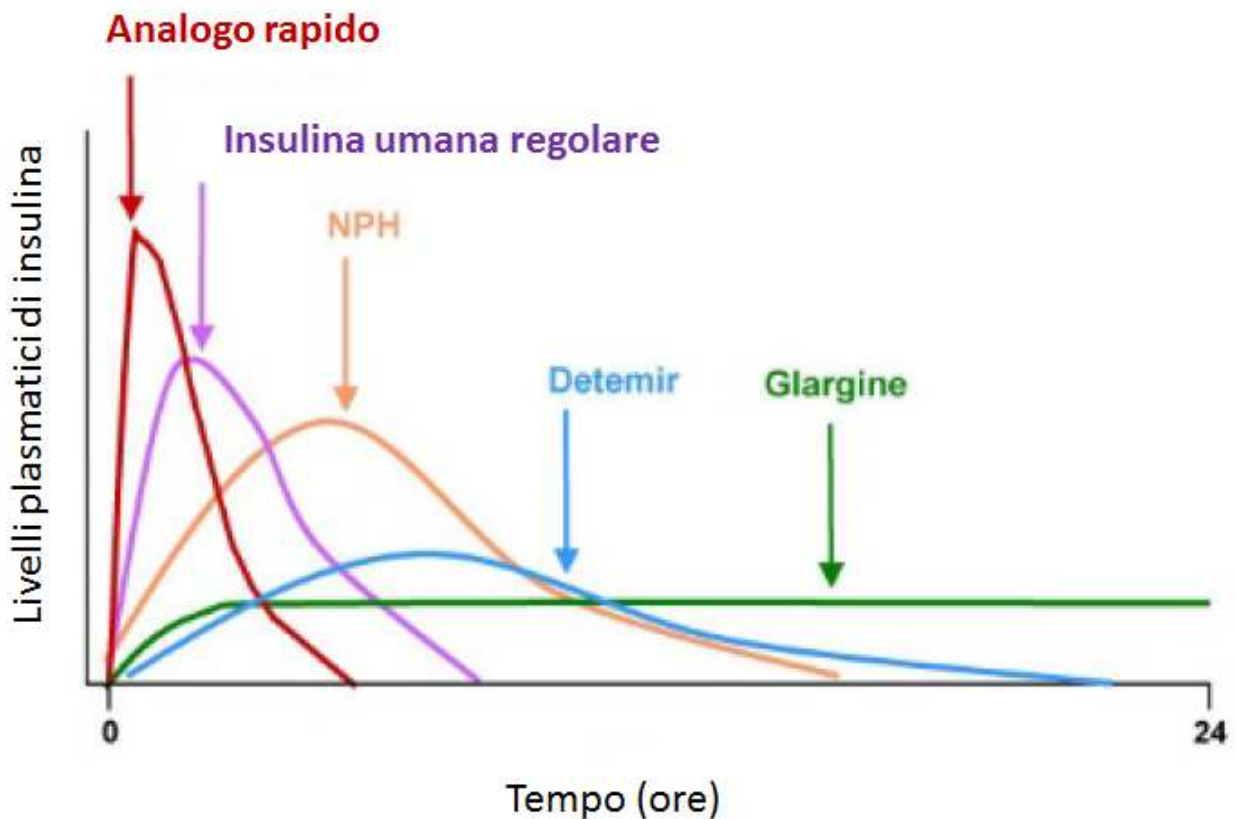


Figura 5. Insuline disponibili

Nonostante l'uso di queste molecole, la glicemia post-prandiale nella pratica clinica, continua a mantenere una discreta variabilità in molti pazienti. Il principale problema, in questo caso, consiste nel fatto che la dose di insulina deve essere adeguata alla quantità di carboidrati consumata e al loro indice glicemico, che tendono a variare da un giorno all'altro, anche allo stesso pasto. Anche la glicemia a digiuno, pur essendo tendenzialmente più stabile da un giorno all'altro rispetto a quella post-prandiale, mostra un'importante variabilità. In parte, queste oscillazioni dipendono da fenomeni fisiopatologici (aumento della secrezione di cortisolo per stress o malattie intercorrenti) o da comportamenti del paziente (variazioni nell'alimentazione o nell'esercizio fisico). In parte, però, tali variazioni da un giorno all'altro dipendono da differenze di farmacocinetica degli analoghi insulinici.

La farmacocinetica degli analoghi rapidi e lenti può variare in modo significativo tra

soggetti diversi e nello stesso soggetto in determinate occasioni (27, 28) rendendo ardua l'identificazione individuale del fabbisogno insulinico ottimale.

Analoghi lenti dell'insulina

Gli analoghi insulinici lenti, a differenza delle insuline intermedie o protaminate, sono in grado di riprodurre in maniera più fisiologica una secrezione continua, in virtù della loro lunga emivita, assenza di picco e stabilità d'azione. Al momento sono disponibili in commercio in Italia tre analoghi lenti dell'insulina: glargine, detemir e degludec

L'introduzione del primo analogo lento dell'insulina, glargine, ha rappresentato un punto di svolta importante (29). Questo analogo dell'ormone nativo si caratterizza per l'aggiunta di due residui d'arginina in posizione B30 insieme alla sostituzione dell'acido aspartico in posizione A21 con la glicina, tali modificazioni spostano il punto isoelettrico della molecola rendendola solubile in ambiente acido. Pertanto, una volta iniettata nel sottocute la preparazione precipita formando microparticelle che vengono assorbite e passano in circolo lentamente. L'insulina glargine presenta una prolungata durata d'azione, circa 18-24 ore, senza un evidente picco di azione (figura 6). Grazie a queste caratteristiche glargine è associata a un rischio di ipoglicemia notevolmente inferiore rispetto alla precedente formulazione di insulina (NPH), che tende a sedimentare nella fiala e non assicura la riproducibilità del dosaggio.

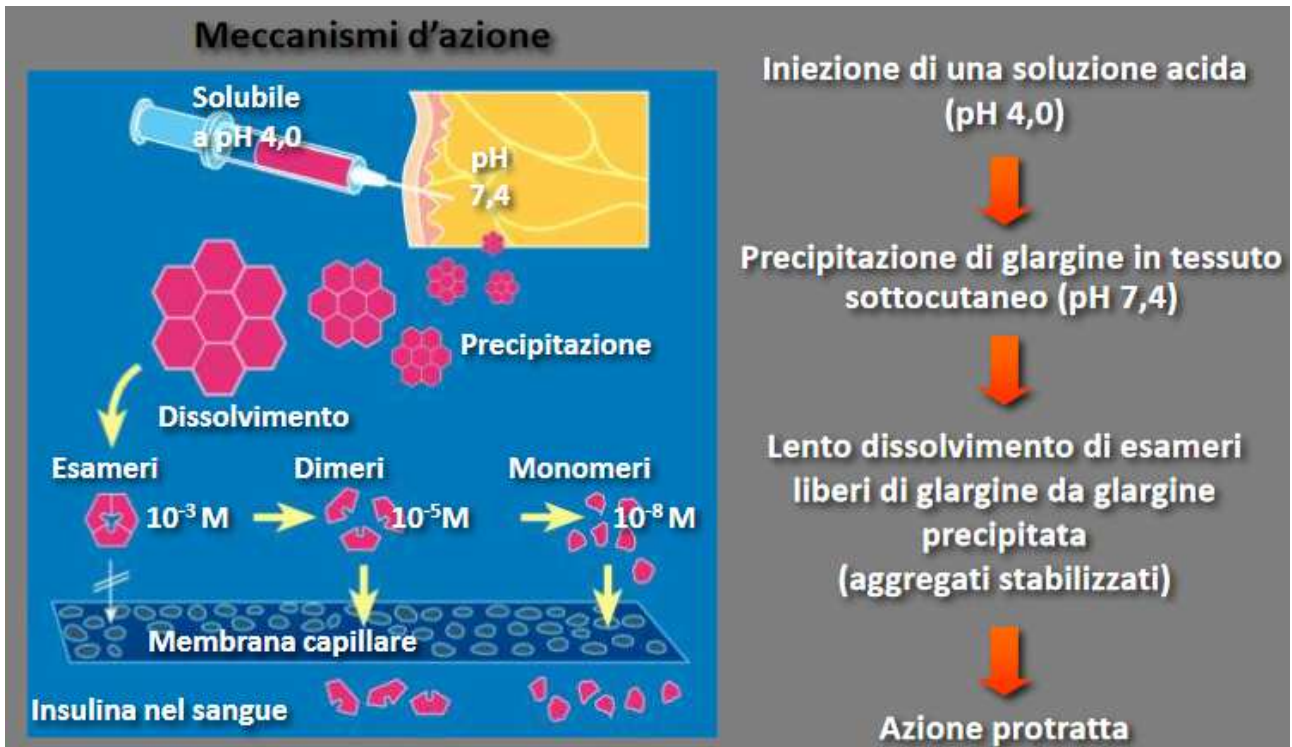


Figura 6. Analogo lento glargine

L'insulina detemir è un altro analogo insulinico in cui una catena laterale di acidi grassi è stata aggiunta in posizione B29-13. L'acetilazione dell'insulina con l'acido grasso conferisce alla molecola la capacità di legarsi all'albumina con alta affinità nel tessuto sottocutaneo e nel compartimento intravascolare, rendendo la sua attività biologica meno variabile e più prolungata (circa 16-18 ore; figura 7). L'insulina detemir ha dimostrato un'efficacia terapeutica sovrapponibile all'insulina glargine; tuttavia, la sua durata d'azione non sempre riesce a coprire l'arco delle 24 ore; pertanto un certo numero di pazienti necessita di una duplice somministrazione giornaliera (30).

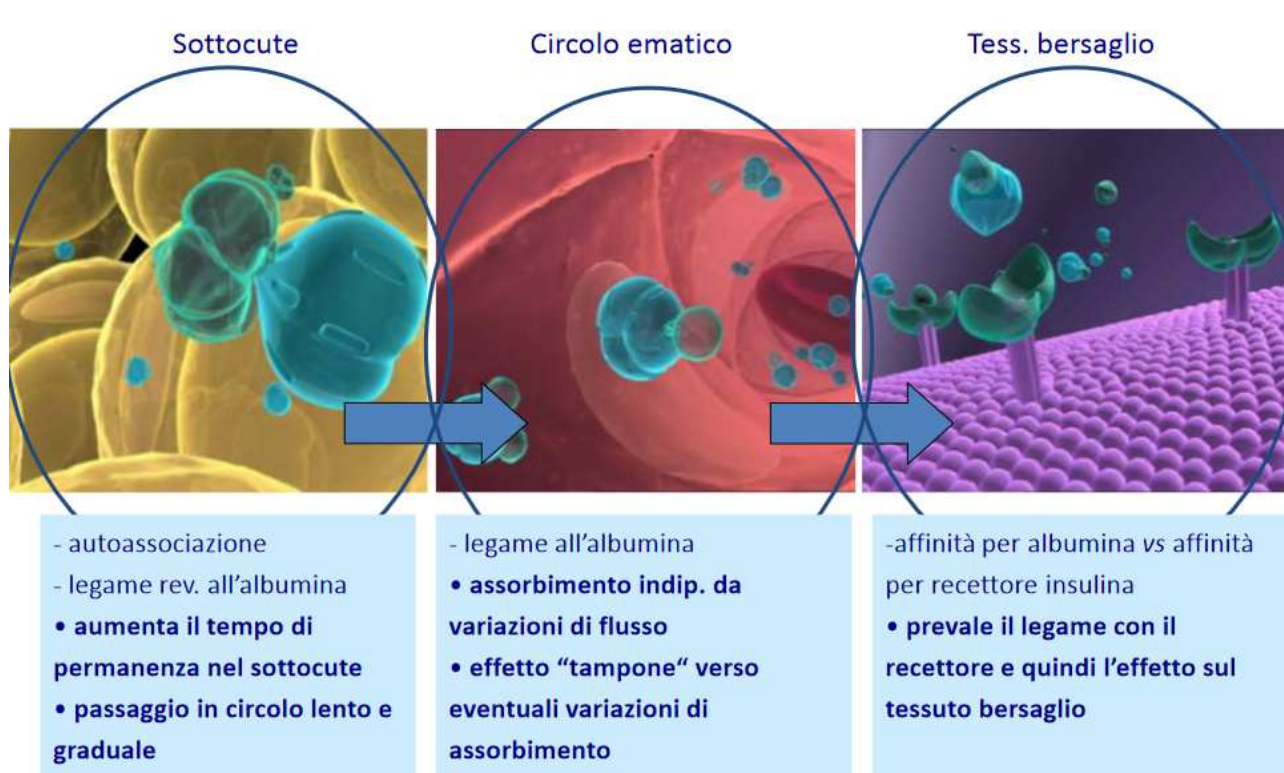


Figura 7. Analogo lento detemir

Nonostante i progressi effettuati, i profili farmacocinetici delle insuline a lunga durata d'azione attualmente disponibili non permettono di garantire un'ottimale "basalizzazione"

Un'insulina basale ideale dovrebbe presentare alcune caratteristiche :

-Lunga emivita e prolungata durata di azione per una completa copertura basale nelle 24 ore, in modo da ottenere un adeguato controllo della glicemia a digiuno e pre-prandiale con una singola somministrazione, semplificando lo schema terapeutico. L'esperienza clinica suggerisce che in una certa percentuale di pazienti con DMT1, glargine e detemir somministrati prima di coricarsi dimostrano una durata d'azione inferiore a 24- h, che si manifesta con incremento della glicemia durante il tardo pomeriggio (h-17.00-20.00) con conseguente iperglicemia pre-cena, ("fenomeno tramonto") ; tale fenomeno può rendere necessaria in alcuni pazienti la

somministrazione di due dosi giornaliere. Questo schema, tuttavia, tende ad aumentare la dose complessiva giornaliera, con conseguente aumento del rischio d'ipoglicemie, riducendo ulteriormente la compliance del paziente alla terapia.

-scarsa variabilità day-to day. Un riproducibile e stabile effetto ipoglicemizzante dose-dipendente rappresenta un grande vantaggio nel processo di titolazione della terapia insulinica e permette di raggiungere un migliore target glicemico senza aumentare il rischio di ipoglicemie

-un profilo farmacocinetico piatto. L'assenza di picchi di concentrazione dopo la somministrazione garantisce un effetto ipoglicemizzante uniforme riducendo il rischio di ipoglicemia

L'assenza di picchi e una bassa variabilità d'azione sono caratteristiche fondamentali per un'insulina basale, necessarie per ridurre il rischio di ipoglicemia. Gli analoghi dell'insulina glargine e detemir pur avendo un profilo d'azione più prolungato, che ne consente la mono-somministrazione giornaliera, con un picco meno marcato rispetto all'insulina NPH, hanno un effetto ipoglicemizzante di durata inferiore alle 24 ore. Per questo motivo nessuna insulina ad azione prolungata riesce a raggiungere un profilo farmacocinetico piatto e stabile allo steady-state in grado di determinare un'insulinizzazione uniforme, condizione farmacocinetica che si potrebbe raggiungere dopo pochi giorni di trattamento qualora l'assorbimento della molecola fosse più prolungato. In questo caso ideale, raggiunto lo steady state, i livelli circolanti di insulina si mantengono stabili nelle 24 ore, risentendo in minor misura dell'orario di somministrazione e della variabilità di assorbimento.

Insulina degludec: un nuovo analogo insulinico a lunga durata d'azione

L'insulina degludec è un nuovo analogo ultralento di insulina basale (31, 32).

Questo peculiare profilo di degludec deriva dalla sua struttura appositamente progettata con tecniche di ingegneria molecolare. La molecola di degludec presenta la stessa sequenza aminoacidica dell'insulina umana nativa eccetto per la delezione del residuo Thr30 della catena B e l'aggiunta di una catena di acido grasso a 16 atomi

di carbonio a livello di LysB29. Nella sua formulazione farmaceutica, che contiene fenolo e zinco come eccipienti stabilizzanti, l'insulina degludec forma di-esameri solubili e stabili. Dopo l'iniezione nel tessuto sottocutaneo e la diffusione del fenolo, i di-esameri si aggregano rapidamente per formare lunghi filamenti grazie al legame che si stabilisce tra la catena dell'acido grasso di un esamero e il core contenente zinco dell'esamero adiacente. Da questi complessi multi-esamerici e in particolare dalla zona terminale della catena, lo zinco diffonde gradualmente causando la lenta e progressiva dissociazione degli esameri in dimeri e monomeri, forme biologicamente attive dell'ormone, che continuamente passano dal deposito al circolo ematico (Figura 8a; 8b). Nel compartimento intravascolare i monomeri si legano fortemente, ma reversibilmente, all'albumina e arrivano ai principali tessuti bersaglio, dove si legano attivandoli ai recettori dell'insulina. Grazie a questa particolare ingegneria chimica, degludec, come dimostrato da studi di farmacocinetica, presenta un'emivita superiore alle 24 ore, con un effetto ipoglicemizzante mantenuto per oltre 42 ore dall'iniezione, circa il doppio rispetto all'insulina glargine e permane dosabile in circolo per più di 96 ore dalla somministrazione (33, 34). Proprio in virtù di queste caratteristiche, degludec determina a parità di miglioramento del controllo metabolico, un rischio più basso di ipoglicemie rispetto agli analoghi lenti glargine e detemir, come ormai dimostrato da diverse sperimentazioni cliniche controllate condotte sia sul diabete tipo 1 sia tipo 2.

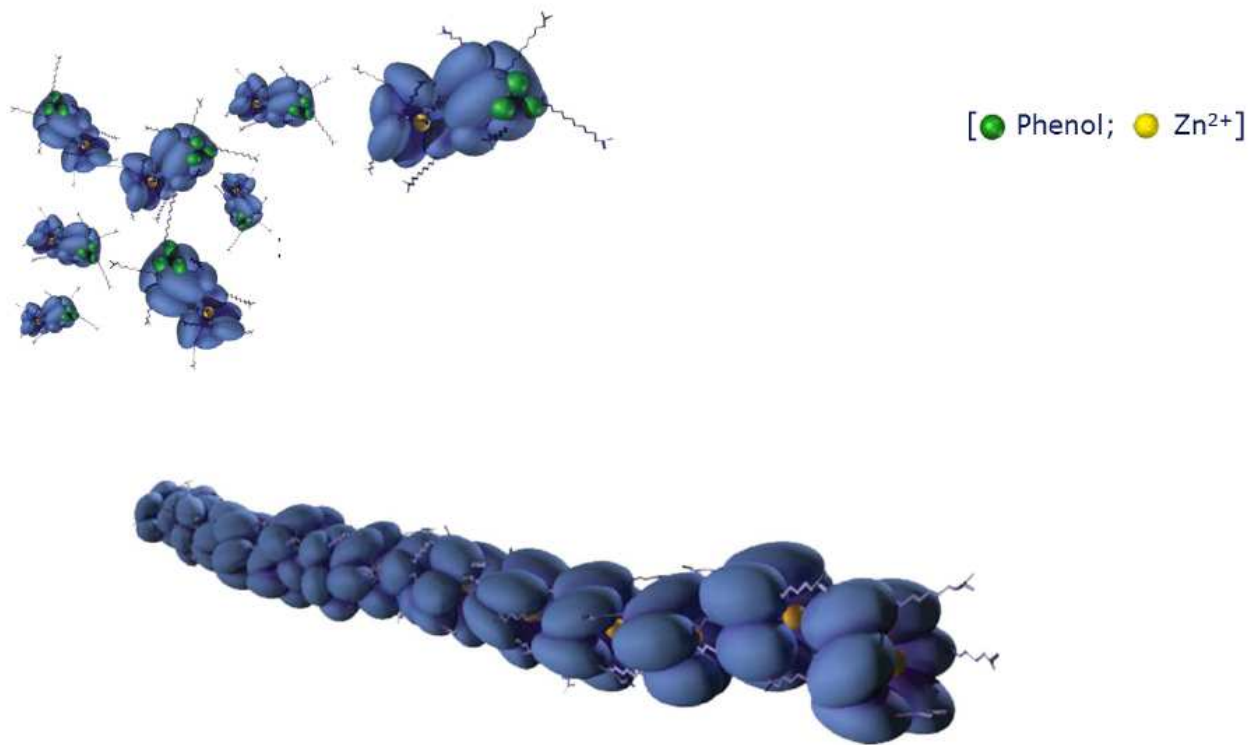


Figura 8a. Formazione di complessi multiesamero di degludec

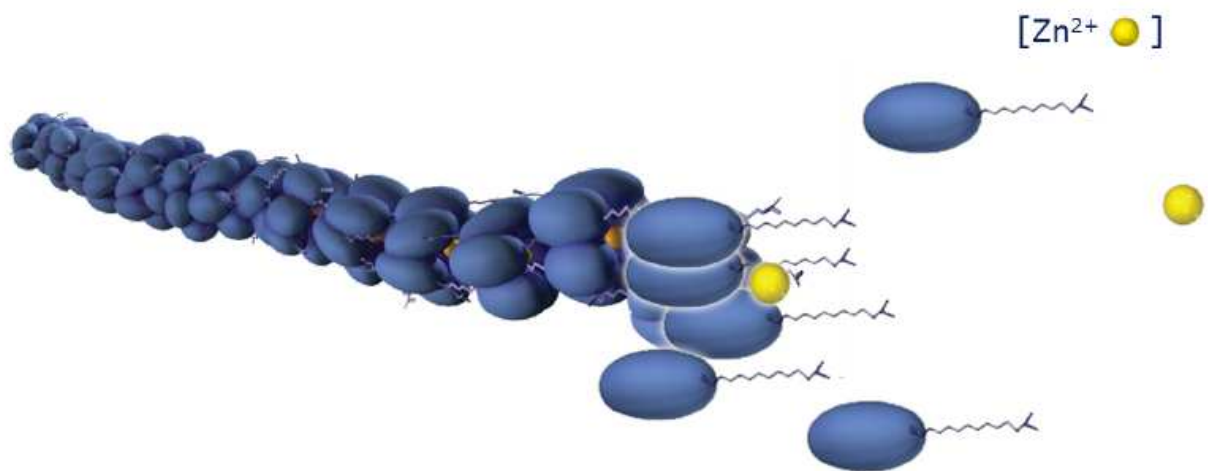


Figura 8b. graduale rilascio di monomeri di degludec nel circolo.

La variabilità dell'effetto ipoglicemizzante dell'insulina degludec è stata valutata e comparata all'insulina glargine in uno studio in doppio cieco che ha randomizzato 54 pazienti con DMT1 a ricevere 0,4-U/kg di insulina degludec o glargine una volta al giorno per 12 giorni. I soggetti sono stati sottoposti a clamp euglicemico della durata di 24- h con glicemia fissata a 5,5-mmol /l a distanza di 6, 9 e 12 giorni dall'inizio del

trattamento (33). La variazione nei tre giorni del clamp della velocità d'infusione totale di glucosio (GIR), una misura che riflette l'effetto ipoglicemizzante, era ridotta del 75% con l'insulina degludec rispetto a glargine. La farmacodinamica di degludec è risultata tale che la quantità di glucosio somministrata, al fine di prevenire una riduzione della glicemia in seguito a una singola somministrazione sottocutanea, era identica nelle prime 12 ore e nelle seconde 12 ore. È stata osservata una più bassa variabilità da un giorno all'altro nella fluttuazione attorno al valore medio di GIR durante il periodo di 24-h del clamp con degludec rispetto a glargine, con valori di coefficienti di variazione di 31 vs. 73%, rispettivamente; $p < -0,0001$ (33). La minore variabilità dell'azione di degludec è stata costante nel tempo, mentre la variabilità di glargine tendeva ad aumentare dopo 8 ore. La farmacocinetica di degludec, inoltre, non sembra essere influenzata dalla funzionalità renale o epatica. I dati di farmacocinetica e farmacodinamica disponibili suggeriscono che l'insulina degludec è in grado di fornire un effetto ipoglicemizzante costante e di lunga durata. Tali proprietà potrebbero avere una serie di ripercussioni positive sulla frequenza delle somministrazioni e sul profilo di sicurezza della molecola. In particolare, con la somministrazione monogiornaliera, degludec potrebbe garantire una concentrazione e un effetto stabile con un basso rapporto picco/valle, che, insieme a una bassa variabilità day-to day, può ridurre il rischio di ipoglicemia. Un'altra implicazione della lunga emivita e della bassa variabilità di degludec è che l'orario di somministrazione dell'insulina appare meno critico e da questo potrebbe derivare una maggiore flessibilità e, di conseguenza, una maggiore aderenza del paziente alla terapia iniettiva. L'efficacia e la sicurezza di degludec sono state valutate negli studi clinici BEGIN® che rappresentano il più vasto e completo programma di fase 3 intrapreso per un tipo-di insulina, con più di 5.500 pazienti reclutati (35,36,37). Gli studi BEGIN® sono stati condotti sia in soggetti affetti da DMT1, sia nei in soggetti con DMT2 e hanno valutato gli effetti dell'insulina degludec sia quando usata nello schema di terapia basal + bolus, sia nel trattamento combinato con ipoglicemizzanti orali. Nella maggior parte degli studi il comparator attivo era rappresentato

dall'insulina glargine in un approccio treat-to-target avendo come bersaglio per la titolazione livelli di glicemia a digiuno ambiziosi (71-89 mg/dl). La valutazione statistica primaria di efficacia era la non inferiorità di degludec, sulla base di una differenza a priori di 0,4% del valore di HbA1c. In tutti gli studi, eccetto quelli che hanno esplorato la flessibilità di somministrazione, l'insulina degludec veniva iniettata una volta al giorno, al momento della cena, con un intervallo fisso di 24 ore. Tutti gli studi hanno confermato la non inferiorità di degludec rispetto a glargine. Lo studio di S. Heller et al. (35), ha valutato 629 persone con DMT1, randomizzate a ricevere insulina degludec o glargine 100 in combinazione con l'analogo aspart ai pasti. Dopo 52 settimane di trattamento, degludec e glargine mostravano una pari efficacia in termini di riduzione della glicemia a digiuno e dell'HbA1c (-0,40% e -0,39% rispettivamente), con sovrapponibile percentuale di pazienti che raggiungevano un valore di HbA1c inferiore a 7% (40% nel gruppo degludec vs 43% del gruppo glargine). Il dato significativo era quello relativo all'ipoglicemia. Nonostante pari efficacia, gli episodi di ipoglicemia notturna erano meno frequenti con degludec (4,41 vs 5,86 episodi/paziente per anno di esposizione), risultando così in una riduzione del 25% del rischio di ipoglicemia notturna rispetto all'insulina glargine (RR = 0,75, 95% IC 0,59-0,96; p = 0,021). L'estensione dello studio BEGIN® Basal-Bolus Type 1 della durata di un anno ha successivamente confermato questo dato. In un altro studio effettuato su 512 soggetti affetti da DMT1, l'efficacia e la tollerabilità di degludec sono state comparate con detemir. L'endpoint primario era rappresentato dalla non inferiorità di degludec rispetto a detemir nel ridurre i livelli di HbA1c (37). Dopo 26 settimane di trattamento i livelli di HbA1c diminuivano di -0,73 e -0,65% rispettivamente con degludec e detemir, con una differenza tra i due trattamenti di -0,09% (95%- IC -0,23-0,05) che confermava la non inferiorità di degludec rispetto a detemir. Il numero di soggetti che raggiungevano il target di HbA1c <7% non era significativamente differente tra i due gruppi di trattamento (degludec vs. detemir: 41,1% vs. 37,3%). L'incidenza di ipoglicemia era simile tra i due gruppi (degludec: 45,83 vs. detemir: 45,69 episodi

per paziente per anno di esposizione; $p=-0,86$), mentre le ipoglicemie notturne erano meno frequenti con degludec rispetto a detemir (4,14 vs. 5,93 episodi per paziente per anno di esposizione, $p=-0,005$).

Studi clinici randomizzati controllati (RCT) rappresentano il gold-standard per confrontare la sicurezza e l'efficacia di nuove terapie ; tuttavia, a causa di criteri di inclusione ed esclusione restrittivi, l'uso di algoritmi treat-to-target con schemi di titolazione particolarmente ambiziosi e la gestione controllata dei pazienti durante il follow-up , i dati ricavati da tali studi non sono facilmente replicabili nella vita reale, rendendo difficile estendere i risultati a una popolazione non selezionata. Per questo, da anni, si dà altrettanta importanza agli studi osservazionali svolti su una popolazione variegata di pazienti. Gli studi di real-world evidence (RWE), che mirano a verificare nella vita quotidiana quello che succede nell'ambiente ideale dei trial clinici randomizzati e controllati, sono importanti per comprendere come gli outcome degli studi clinici si traducano nel mondo reale e rappresentano una preziosa fonte aggiuntiva di dati che completano la sperimentazione clinica. Studi non interventistici monocentrici hanno riportato una riduzione del rischio di ipoglicemia in pazienti che passano a degludec da altre insuline basali, ma attualmente non sono disponibili studi multicentrici che valutano le prestazioni di degludec in un'ampia popolazione di *real-life* e per un periodo di follow-up superiore a 6 mesi.

Scopo dello studio

Lo scopo dello studio è valutare l'efficacia clinica del passaggio a degludec da un'altra insulina basale in un'ampia popolazione di pazienti adulti con diabete mellito tipo 1 (T1DM), in condizioni che riflettono la routine clinica assistenziale. In questo lavoro non interventistico retrospettivo è descritta la valutazione di una coorte di 900 pazienti con diabete mellito tipo 1 in follow-up sia presso il nostro ambulatorio (n: 250) sia presso altri 4 centri in Europa (n: 650; Austria, Danimarca, Germania e Svizzera) (38)

MATERIALI E METODI

Popolazione pazienti

Sono stati reclutati 900 pazienti di età superiore a 18 anni e affetti da DMT1 che dopo almeno 6 mesi di terapia con qualunque analogo lento (glargine o detemir), associato o meno ad analogo rapido, hanno modificato l'analogo dell'insulina basale con passaggio a degludec (Tresiba®, Novo Nordisk) a causa di scarso controllo glicometabolico (HbA1c >8%) o marcata variabilità glicemica con elevato rischio ipoglicemico (indice di Kovatchev LBG1 superiore a 5).

Per ogni paziente è specificata la motivazione della modifica di terapia: marcata variabilità glicemica, tendenza a ipoglicemia (severa, non severa, notturna), scarsa aderenza alla terapia, insufficiente compenso glicometabolico, incremento ponderale, elevato numero di unità di insulina.

Ogni paziente è stato sottoposto a regolare follow-up con valutazioni ambulatoriali ed esami ematochimici-strumentali secondo il proprio piano di cura.

Sono stati identificati due periodi di follow-up: prima (pre-switch) e dopo (post-switch) la data di inizio di degludec. Il tempo pre-switch è rappresentato da 6 mesi precedenti l'inizio di degludec, mentre il tempo post-switch è rappresentato da 6 e 12 mesi successivi l'inizio di degludec. Il periodo baseline rappresenta la data più prossima all'inizio di degludec. I dati relativi agli endpoint, sia pre- sia post-switch, sia basali sono raccolti con una finestra di ± 3 mesi intorno ai punti temporali di valutazione precedentemente definiti (Figura 9).

I dati clinici di questo studio retrospettivo e non interventistico sono stati raccolti utilizzando cartelle cliniche di 900 pazienti con DMT1: 250 pazienti in follow-up presso l'ambulatorio di Diabetologia del presidio ospedaliero San Gerardo ASST Monza, i restanti 650 pazienti in follow-up presso altri centri europei (Germania, Svizzera, Austria, Danimarca). Tutti i pazienti sono stati arruolati secondo i criteri di inclusione di seguito riportati, previa firma di valido consenso informato e

liberamente fornito, in conformità con i requisiti della Dichiarazione di Helsinki. Lo studio multicentrico completo è registrato con ClinicalTrials.gov, riferimento: NCT02662114.

Criteri di inclusione:

- >Consenso informato ottenuto prima di qualunque attività correlata allo studio
- >Età maggiore di 18 anni al momento dell'inizio del trattamento con degludec
- >Pazienti affetti da diabete mellito 1 trattati con insulina (basale +/- analogo rapido prandiale)
- >*Switch* a insulina degludec(+/- insulina prandiale) dopo almeno 6 mesi di terapia con una qualsiasi insulina basale (+/- insulina prandiale) in pazienti con scarso controllo glicometabolico (HbA1c >8%) o marcata variabilità glicemica con elevato rischio ipoglicemico (indice di Kovatchev LBGI *Low Blood glucose Index* superiore a 5)

Criteri di esclusione

- >Pazienti trattati mediante infusione continua sottocutanea di insulina o con formulazioni di insulina premiscelata nei 6 mesi precedenti
- >Precedente partecipazione a altri studi non interventistici su degludec, o qualsiasi altra sperimentazione clinica sul diabete

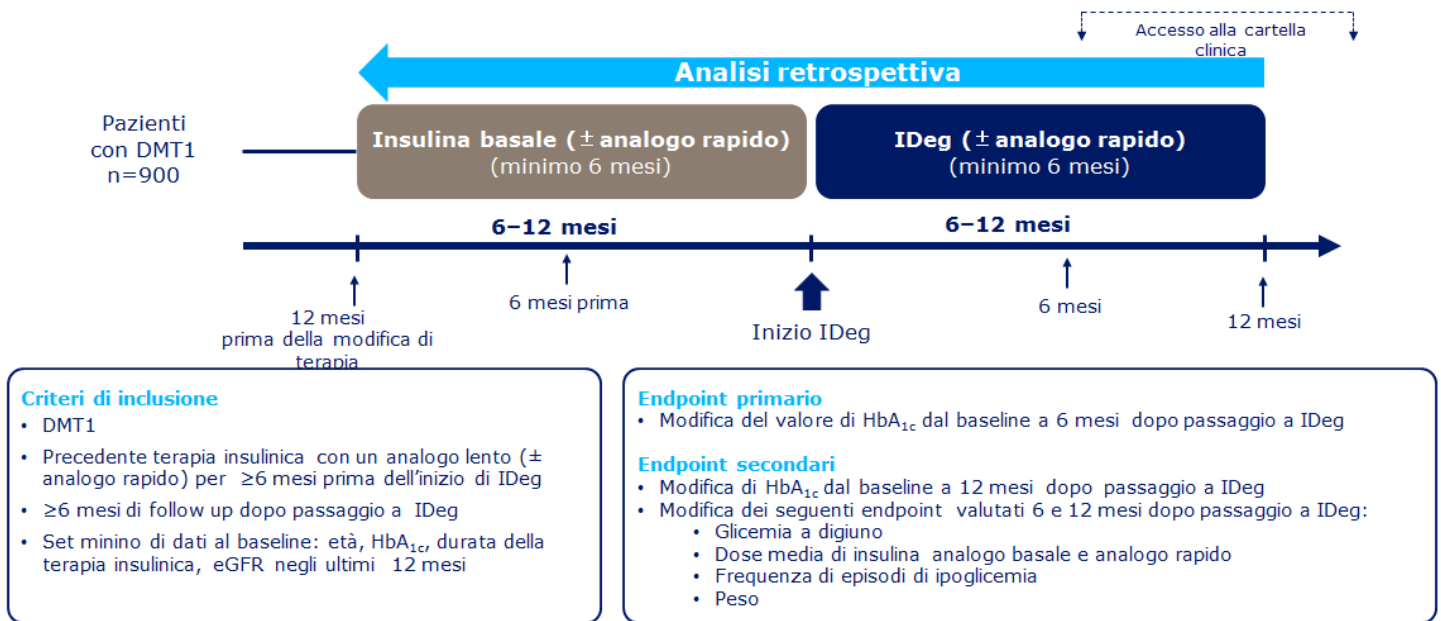


Figura 9. Protocollo studio. IDeg: insulina degludec

Obiettivi dello studio

L'obiettivo primario è la valutazione dell'efficacia clinica di degludec, analizzando i dati di compenso glicemico dopo 6 mesi di trattamento, rispetto all'ultimo valore ottenuto in corso di terapia con diverso analogo basale. Obiettivi secondari dello studio sono rappresentati dalla valutazione dei seguenti outcome: il miglioramento dei valori di HbA_{1c} a 12 mesi, la riduzione della dose giornaliera di degludec dopo 6 e 12 mesi dall'inizio della terapia, la variazione di peso corporeo e BMI a 6 e 12 mesi dall'inizio di terapia, diminuzione della frequenza di episodi di ipoglicemia a 6 e 12 mesi dall'inizio di terapia rispetto a 6 mesi precedenti di terapia con diverso analogo basale.

Ogni episodio di ipoglicemia è rappresentato da un valore di glicemia capillare inferiore a 70mg/dl, documentato all'automonitoraggio domiciliare portato in visione nel corso della visita ambulatoriale e registrato dal medico / infermiere nella cartella clinica. L'ipoglicemia è classificata in severa quando i deficit neurologici secondari all'ipoglicemia richiedono l'intervento di un caregiver al fine di somministrare

carboidrati, glucagone o attuare altre azioni correttive; sintomatica quando i sintomi tipici dell'ipoglicemia sono confortati dalla misurazione di una glicemia < 70 mg/dL; asintomatica, evento senza i tipici sintomi dell'ipoglicemia ma con una glicemia documentata < 70mg/dl (figura 11).

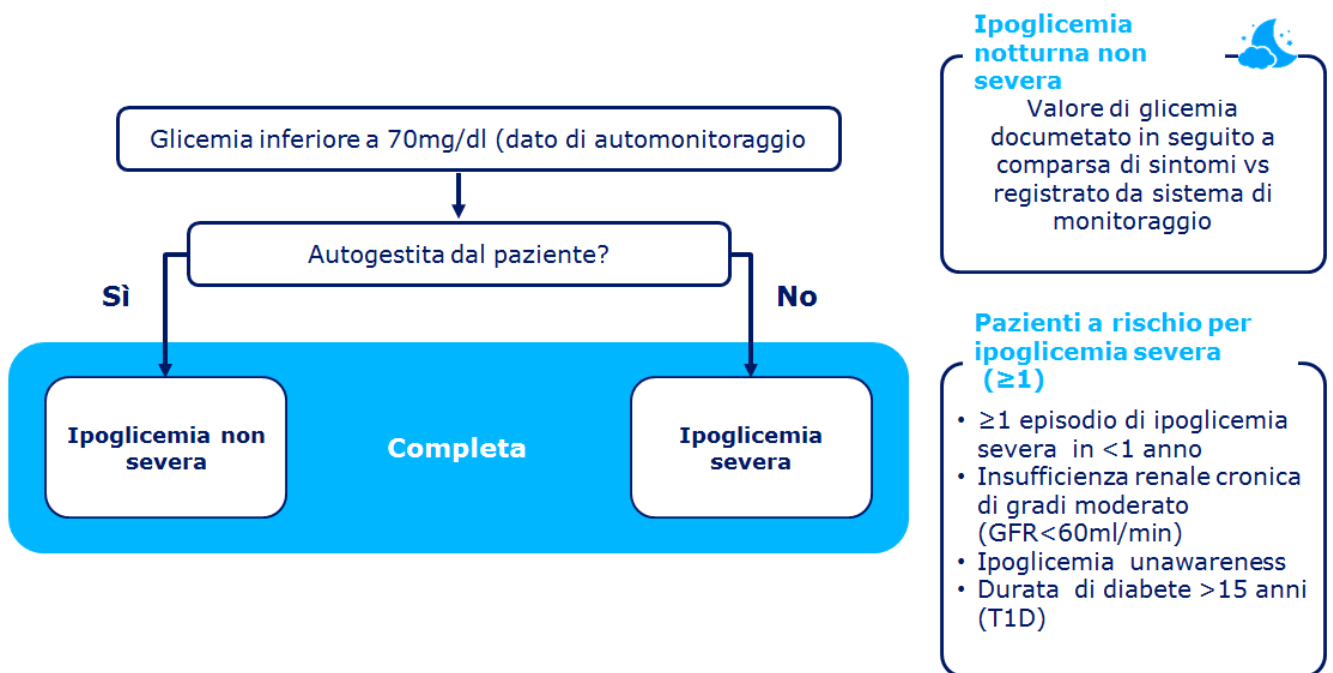


Figura 10. Classificazione episodi di ipoglicemia

Analisi Statistica

Le caratteristiche cliniche e i dati demografici di base sono riportati utilizzando la statistica descrittiva, tramite media e deviazione standard [SD] o percentuale. Le variabili continue sono state confrontate mediante t test per dati appaiati. Variazioni significative nel tempo delle variabili continue considerate (su tutti i tempi di osservazione disponibili durante il follow-up) sono valutate mediante analisi della covarianza. In particolare i cambiamenti dei valori di HbA1 rispetto al basale sono analizzati in funzione di covariate, quali età, sesso, genere, BMI, durata del diabete, durata della terapia insulinica e tipo di iniezioni basali. I dati di frequenza relativi a entrambi i tempi pre e post-switch sono stati analizzati utilizzando stimatori binomiali negativi. Le variabili categoriche sono state analizzate utilizzando un metodo appropriato per il livello di misurazione associato ai dati appaiati (ad esempio, test di McNemar per confronto di dati appaiati univariati; test di Cochran-Mantel-Haenszel per confronto di dati appaiati stratificati). L'analisi mediante modello di regressione logistica è stata utilizzata per valutare la probabilità di avere ≥ 1 episodio di ipoglicemia. Tutti i test statistici sono stati applicati a 2 code e sono considerati significativi se la probabilità calcolata risulta < 0.05 .

RISULTATI

Caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione

Un totale di 900 pazienti con DMT1 sono stati arruolati nello studio. I pazienti presentano un'età media (DS) di 47.7 anni (15,6), una durata di malattia di 21,8 anni (13,5) e durata della terapia insulinica di 21.2 anni (13.5). Il peso e BMI medi documentati al baseline sono rispettivamente di 77,4 Kg (16,4) e 26,3Kg/m² (4,8); mentre il compenso glicometabolico basale è espresso da un valore medio di HbA1c di 8,0% (1,3). Quasi tutti i pazienti sono in terapia multiniettiva secondo schema basal-bolus. Prima del passaggio a degludec, il 51,7% e il 42,3% dei pazienti erano in terapia con insulina glargine e insulina detemir, rispettivamente. Un fattore di rischio per ipoglicemia era presente nel 70% della popolazione analizzata (Tabella 1a, 1b).

Controllo glicemico

I dati raccolti a 6 mesi dalla modifica di terapia mostrano una diminuzione dei valori medi [IC 95%] di HbA1c di -0,20% [-0,24; -0,17%] rispetto al compenso glicometabolico del baseline, questo andamento è stato mantenuto a 12 mesi (-0,22% [-0,27; -0,18%]; p <0.001 per entrambi). Anche la glicemia a digiuno è diminuita significativamente di 18,72 [-23,81; -13,63] mg / dL a 6 mesi, rispetto al baseline, p = 0.001. A 12 mesi i valori di glicemia a digiuno sono 21,02 [27,35; 14,69] mg / dL più bassi rispetto al basale, p <0.001 (Figura 11)

Ipoglicemia

Dopo 6 mesi di terapia con degludec si assiste a una significativa riduzione di incidenza globale di ipoglicemia (riduzione del 21%), una diminuzione di episodi di ipoglicemia notturna (riduzione del 46%) e severa (riduzione dell'85%); (Tabella 2a).

Questi risultati sono stati confermati anche nei dati raccolti a 12 mesi di follow-up (Tabella 2b).

La Modifica di terapia con degludec ha determinato una significativa riduzione di accessi al proto soccorso a 6 e 12 mesi, mentre la diminuzione delle ospedalizzazioni non ha raggiunto la significatività statistica (Tabella 3; 3b).

La proporzione di pazienti con ≥ 1 episodio di ipoglicemia totale, notturna non severa o grave è significativamente diminuita nel periodo post-switch (Figura 12).

Il tipo di insulina basale precedente la modifica di terapia non ha avuto un effetto significativo sul tasso di ipoglicemia durante il follow-up.

Dose di insulina

La modifica di terapia con degludec è stata seguita da un decalage della dose giornaliera di insulina. Le unità di analogo lento, rapido e la dose cumulativa hanno mostrato una significativa riduzione rispettivamente di 3,15 U (-12%), 1,9 U (-7%) e 4,9 U (-11%) dopo 6 mesi di terapia, in confronto con le dosi medie somministrate in condizioni basali ($p < 0.001$ per tutti i confronti) (Tabella 4). Un analogo andamento è stato confermato a 12 mesi, quando la dose giornaliera di insulina basale, prandiale e totale è diminuita rispetto al basale di 3,32 U (-13%), 2,1 U (-8%) e 5,3 U (-11%), ($p < 0.001$ per tutti i confronti) (Tabella 4, figura 13).

Peso corporeo

I dati relativi al peso corporeo hanno evidenziato un incremento lieve ma significativo di 0,58 [0,41; 0,76] kg a 6 mesi rispetto al basale ($p < 0.001$), stabile a 12 mesi (p non significativo vs 6 mesi) (Figura 14).

Cause di modifica di terapia

La principale causa del passaggio a degludec è rappresentata dalla variabilità dei valori glicemici (72% dei pazienti dello studio). Mentre l'ipoglicemia è stata alla base della modifica di terapia in favore di degludec nel 36% dei pazienti (Figura 16).

Dopo 6 mesi di terapia, il 6,7% dei pazienti ha sospeso degludec per "cause non specificate" prevalentemente per inerzia di prescrizione della precedente terapia da parte del medico Curante

Discussione

L'analisi descritta in questo lavoro rappresenta il più ampio studio real-life sull'efficacia clinica di degludec condotto su una popolazione di pazienti con DMT1 nelle condizione di reale pratica clinica in follow-up per un periodo di 12 mesi.

Questo studio retrospettivo multicentrico ha evidenziato che il passaggio da altri analoghi basali a degludec è in grado di determinare dopo 6 mesi di terapia un significativo miglioramento del controllo glicemico e ridurre il rischio di ipoglicemia. Tali risultati sono confermati anche dopo 12 mesi di terapia. Questi dati sono in linea con quanto descritto nei precedenti studi randomizzati. Nel recente studio di fase 3, SWITCH 1, della durata di 32 settimane (39), 501 persone con diabete di tipo 1 sono state randomizzate ad un trattamento cross-over con insulina degludec ed insulina glargine in combinazione con insulina aspart. In questo studio i pazienti con diabete di tipo 1 trattati con insulina degludec, confrontati con i pazienti in trattamento con insulina glargine, hanno mostrato una riduzione dell'11% degli episodi totali di ipoglicemia sintomatica, una diminuzione del 36% dei casi di ipoglicemia notturna sintomatica e una riduzione del 35 % per cento degli episodi di ipoglicemia grave. Anche recenti studi osservazionali retrospettivi su piccola scala hanno mostrato miglioramenti simili. Nello studio monocentrico di Evans et al. sono stati valutati i benefici clinici del passaggio a degludec in una popolazione reale di 51 pazienti, composta da 35 pazienti con diabete mellito tipo 1 e 16 pazienti con diabete mellito tipo 2 (40), precedentemente trattati con insulina detemir o glargine. Dopo un follow-up medio di 6 settimane in valori di HbA1c erano ridotti di (-0,5%) nei pazienti con DMT1 e di -0,7% nei pazienti con DMT2. La dose di insulina è aumentata di 7,1 U e 10,7 U per i pazienti con DMT1 e DMT2, rispettivamente. Nonostante l'aumento della dose di insulina, verosimilmente ascrivibile alla capacità dei pazienti di titolare in modo efficace la terapia, il tasso di episodi ipoglicemici è diminuito del 90%.

Lo studio Real-World Evidence (RWE) CONFIRM ha valutato l'efficacia

dell'insulina degludec rispetto all'insulina glargine 300 U, una formulazione di glargine a maggiore concentrazione (41). Questo studio di efficacia comparativa, retrospettivo e non interventistico, che ha coinvolto più di 4.000 adulti con diabete tipo 2 che assumevano l'insulina basale per la prima volta, ha dimostrato che dopo sei mesi di terapia i pazienti in trattamento con insulina degludec avevano un valore di HbA1c significativamente più basso rispetto a quelli trattati con insulina glargine-300U (rispettivamente 1,5% e 1,2%, $p = 0,029$). I risultati degli endpoint secondari dello studio mostrano, inoltre, come l'insulina degludec riduca del 30% gli episodi di ipoglicemia rispetto all'insulina glargine-300U ($p = 0,045$). Infine i pazienti in trattamento con insulina degludec erano più aderenti alla terapia; infatti la percentuale di interruzione del trattamento è risultata più alta del 37% dopo due anni tra i pazienti che assumevano glargine -300 U ($p < 0,001$). Anche il recente studio multicentrico randomizzato DEVOTE, condotto per un periodo di 2 anni su 7637 pazienti con DM2 ad alto rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), ha dimostrato la sicurezza cardiovascolare di degludec rispetto a glargine, evidenziando l'impatto positivo di degludec in termine di riduzione delle ipoglicemie. Il gruppo trattato con degludec ha registrato una riduzione del 53% di episodi ipoglicemici notturni; il 27% in meno di pazienti ha riportato un episodio di ipoglicemia grave (42).

In un altro studio monocentrico di Landstedt-Hallin et al. in 357 pazienti con DM1, l'HbA1c è diminuita di -0,3% dopo il passaggio a degludec. Nello stesso studio, la dose di insulina è stata ridotta del 12% e il tasso di ipoglicemia è diminuito del 20% insieme a un dimezzamento del tasso di ipoglicemia notturna. Tuttavia la durata del follow-up è limitata a circa 20 settimane (43). Questi i risultati sono in linea con quelli del nostro studio condotto su una popolazione più ampia e per un periodo di osservazione significativamente più lungo.

Nel nostro studio non è stato seguito un algoritmo di titolazione intensiva come descritto nei precedenti RCT. Questa limitazione spiega l'entità più contenuta del miglioramento di HbA1c rispetto a quanto evidenziato nel corso dei precedenti studi

clinici randomizzati. Inoltre l'effetto positivo sul compenso glicometabolico descritto in questo lavoro appare più limitato rispetto ai dati descritti in altri lavori condotti su una popolazione di pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2). Le ragioni alla base della modifica di analogo lento con passaggio a degludec potrebbero in parte spiegare la minore riduzione dei valori di HbA1c descritta nel nostro studio. Infatti i pazienti con DMT1 sono più propensi a passare a un'insulina basale alternativa a causa dell'elevata variabilità del profilo glicemico, a differenza dei pazienti con DMT2 i quali in genere modificano la terapia per valori di HbA1c superiori all'obiettivo desiderato.

Di conseguenza, la titolazione delle dosi di insulina in pazienti con DMT2 porta a una maggiore riduzione di HbA1c rispetto ai pazienti con DMT1, nei quali può risultare prevalente l'effetto benefico di degludec sulla riduzione della variabilità glicemica. Infatti anche un valore di HbA1c prossimo al target può nascondere una marcata fluttuazione dei valori di glicemia. Il profilo di azione più piatto di degludec è in grado di ridurre l'entità e la frequenza delle escursioni glicemiche spesso documentate con altri analoghi basali dell'insulina. Grazie a questo vantaggioso aspetto di farmacocinetica, i pazienti trattati con degludec trascorrono più tempo con una glicemia nel range di riferimento, evitando quella pericolosa variabilità glicemica caratterizzata dall'alternanza di picchi e nadir, spesso sottostimata se si considera solo il valore di HbA1c, che può risultare falsamente accettabile.

I dati descritti mostrano un piccolo ma significativo e inaspettato aumento del peso corporeo nei pazienti con DM1 dopo 6 e 12 mesi di terapia con degludec, un dato apparentemente in contrasto con la riduzione delle dosi di insulina totale. Tuttavia questo andamento può avere una genesi multifattoriale e riflettere cambiamenti dello stile di vita e delle abitudini alimentari dei pazienti.

L'ipoglicemia ha importanti conseguenze cliniche che includono disfunzione cognitiva, aumentato rischio cardiovascolare con conseguente incremento della mortalità, ma rappresenta anche un ostacolo all'aderenza alla terapia insulinica. Inoltre l'ipoglicemia con particolare riferimento agli episodi di grado severo,

rappresenta un serio carico oneroso per il sistema sanitario. Da qui deriva la necessità di adottare idonee misure per prevenire l'ipoglicemia nei programmi di gestione del diabete. Alla luce dei dati descritti in questo studio, l'utilizzo di una innovativa formulazione di insulina basale come degludec rappresenta una scelta costo-efficace, potenzialmente in grado di migliorare il controllo glicemico e la qualità di vita dei pazienti grazie alla riduzione del rischio di ipoglicemia.

Uno dei limiti di questo studio è rappresentato dalla natura retrospettiva e dall'assenza di un braccio comparatore. Altri fattori potrebbero contribuire alla riduzione di HbA1c e influire sul rischio di ipoglicemia, come ad esempio la regressione alla media, la presenza di bias nella selezione di pazienti, una migliore gestione dei pazienti da parte degli operatori sanitari dopo il passaggio a un nuovo analogo basale e infine un effetto placebo. L'ipotesi di un effetto farmaco-indotto sembra essere confortata dalla stabilità e persistenza dei risultati ottenuti a 6 e a 12 mesi di terapia. Inoltre, i dati di questo studio confermano quanto descritto da precedenti RCT, suggerendo un reale vantaggio della modifica di terapia con degludec. In considerazione della natura retrospettiva dello studio, il personale sanitario non era a conoscenza dello studio al momento del passaggio a degludec, riducendo il rischio di eventuali bias.

Un altro potenziale limite dello studio è la modalità di registrazione degli episodi di ipoglicemia, attraverso diari di automonitoraggio portati in visione da ogni paziente il giorno del controllo ambulatoriale. Tale approccio potrebbe non permettere una completa registrazione di tutti gli eventi; tuttavia, questo limite non dovrebbe influenzare in modo significativo i risultati ottenuti. Un monitoraggio più attento dei pazienti, come generalmente avviene dopo l'inizio di una diversa terapia, dovrebbe favorire il riscontro di un maggior numero di episodi ipoglicemici, causando al contrario una possibile sottostima dell'effetto benefico di degludec.

Punti di forza di questo studio includono la grande numerosità campionaria e l'uso di

dati reali, ottenuti da una popolazione di pazienti più rappresentativa della popolazione generale seguita nella comune pratica clinica, con una più alta prevalenza di complicanze e comorbidità legate al diabete, rispetto a quanto si verifica nel caso di RCT.

Sono necessari ulteriori studi futuri, analizzando dati di un gruppo di controllo, per valutare la superiorità di degludec rispetto a altri analoghi basali nel ridurre gli episodi di ipoglicemia e migliorare il compenso glicometabolico nelle condizioni di *real-life*. Inoltre sarebbe utile estendere il periodo di follow-up dei pazienti trattati con degludec per confermare se le modifiche osservate nella pratica clinica abituale sono mantenute oltre 12 mesi.

CONCLUSIONE

In conclusione, nella gestione terapeutica dei pazienti con DMT1 in condizioni di reale pratica clinica, il passaggio a degludec da altre insuline basali migliora significativamente il controllo glicemico e riduce il rischio di ipoglicemia; questi risultati sono confermati a 6 e a 12 mesi dall'inizio della terapia.

TABELLE E FUGURE

Tabella 1a. Caratteristiche demografiche di pazienti al base-line . Valori espressi come media

Caratteristiche al baseline	Pazienti con diabete mellito I
Numerosità totale	900
Età anni	47.7
Femmina/Maschio %	45.7/54.3
Peso (Kg)	77.4
BMI Kg/m²	26.3
HbA1c %	8
Glicemia a digiuno mg/dl	163.4
Durata del diabete anni	21.8
Terapia insulinica prima dell'inizio di deludec: glargine/ detemir/altro (%)	52/42/6

Tabella 1b. Caratteristiche demografiche di pazienti al baseline. Fattori di rischio per ipoglicemia

Numerosità totale pazienti	900
Presenza di fattori di rischio per ipoglicemia severa, %	70.0
Almeno 1 episodio di ipoglicemia severa nel corso dell'ultimo anno	10.5
Insufficienza renale di grado moderato (eGFR<60ml/min)	2.8
Ipoglicemia <i>unawareness</i>	18.9
Durata di malattia >15 anni	66.4

Figura 11. Modifica dei valori di HbA1c rispetto al basale, dopo 6 e 12 mesi di terapia. Analisi multivariata ANCOVA controllata per: età, BMI, sesso, durata di malattia, tipo di insulina basale. n, numero pazienti

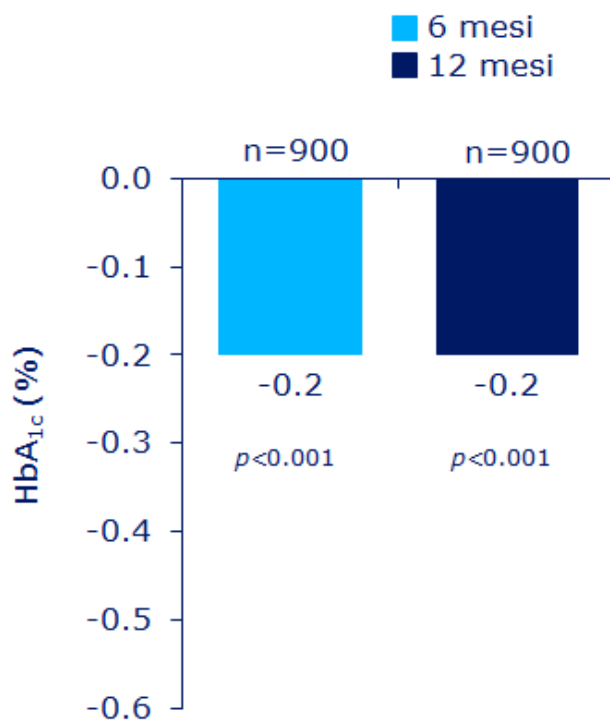


Tabella 2a. Rischio relativo di ipoglicemia a 6 mesi dall'inizio di terapia con degludec
 Regressione binomiale negativa controllata per : età, BMI, sesso, durata di malattia, tipo di insulina basale.

E, numero di eventi; R, eventi per paziente-anno; RR rischio relativo (*rate ratio*)

	Pre-switch		Post-switch		RR [95% CI]	Valore P
	E	R	E	R		
Episodi totali di ipoglicemia	8646	15.21	6976	11.94	0.79 [0.69; 0.89]	<0.001
Episodi di ipoglicemia non severa	8301	14.99	6864	12.15	0.81 [0.71; 0.92]	0.001
Episodi di ipoglicemia non severa notturna	2039	3.81	1179	2.04	0.54 [0.42; 0.69]	<0.001
Episodi di ipoglicemia severa	308	0.46	64	0.07	0.15 [0.10; 0.24]	<0.001

Tabella 2b. Rischio relativo di ipoglicemia a 12 mesi dall'inizio di terapia con degludec
 Regressione binomiale negativa controllata per : età, BMI, sesso, durata di malattia, tipo di insulina basale.

E, numero di eventi; R, eventi per paziente-anno; RR rischio relativo (*rate ratio*)

	Pre-switch		Post-switch		RR [95% CI]	Valore P
	E	R	E	R		
Episodi totali di ipoglicemia	12,523	14.77	9550	11.72	0.79 [0.68; 0.92]	0.002
Episodi di ipoglicemia non severa	11,959	14.90	9469	12.00	0.81 [0.69; 0.94]	0.005
Episodi di ipoglicemia non severa notturna	2568	3.40	1370	1.62	0.48 [0.34; 0.67]	<0.001
Episodi di ipoglicemia severa	513	0.27	79	0.05	0.17 [0.11; 0.27]	<0.001

Tabella 3a. Accessi al PS e ospedalizzazioni per ipoglicemia. Valutazione a 6 mesi dall'inizio di degludec.

Analisi multivariata ANCOVA controllata per : età, BMI, sesso, durata di malattia e tipi di insulina basale.

E, numero eventi; %, proporzione di pazienti con ≥ 1 evento ipoglicemici; R eventi per paziente-anno; RR rischio relativo

Eventi correlati a ipoglicemia	Pre-switch			Post-switch			RR [95% CI]	Valore P
	%	E	R	%	E	R		
Accessi al PS	1.2	22	0.023	0.3	5	0.004	0.18 [0.07; 0.48]	<0.001
Ospedalizzazioni	0.6	10	0.011	0.2	4	0.004	0.33 [0.09; 1.23]	NS

Tabella 3b. Accessi al PS e ospedalizzazioni per ipoglicemia. Valutazione a 12 mesi dall'inizio di degludec.

Analisi multivariata ANCOVA controllata per : età, BMI, genere, durata di malattia e tipi di insulina basale.

E, numero eventi; %, proporzione di pazienti con ≥ 1 evento ipoglicemico; R eventi per paziente-anno; RR rischio relativo

Eventi correlati a ipoglicemia	Pre-switch			Post-switch			RR [95% CI]	Valore P
	%	E	R	%	E	R		
Accessi al PS	2.1	36	0.024	0.6	7	0.004	0.19 [0.07; 0.50]	<0.001
Ospedalizzazioni	0.6	13	0.004	0.3	4	0.001	0.33 [0.08; 1.34]	NS

Figura 12. Rischio relativo di ipoglicemia calcolato con modello di regressione binomiale negativo controllato per: età, BMI, sesso, durata di malattia, tipo di insulina basale.

CI: Intervallo di confidenza

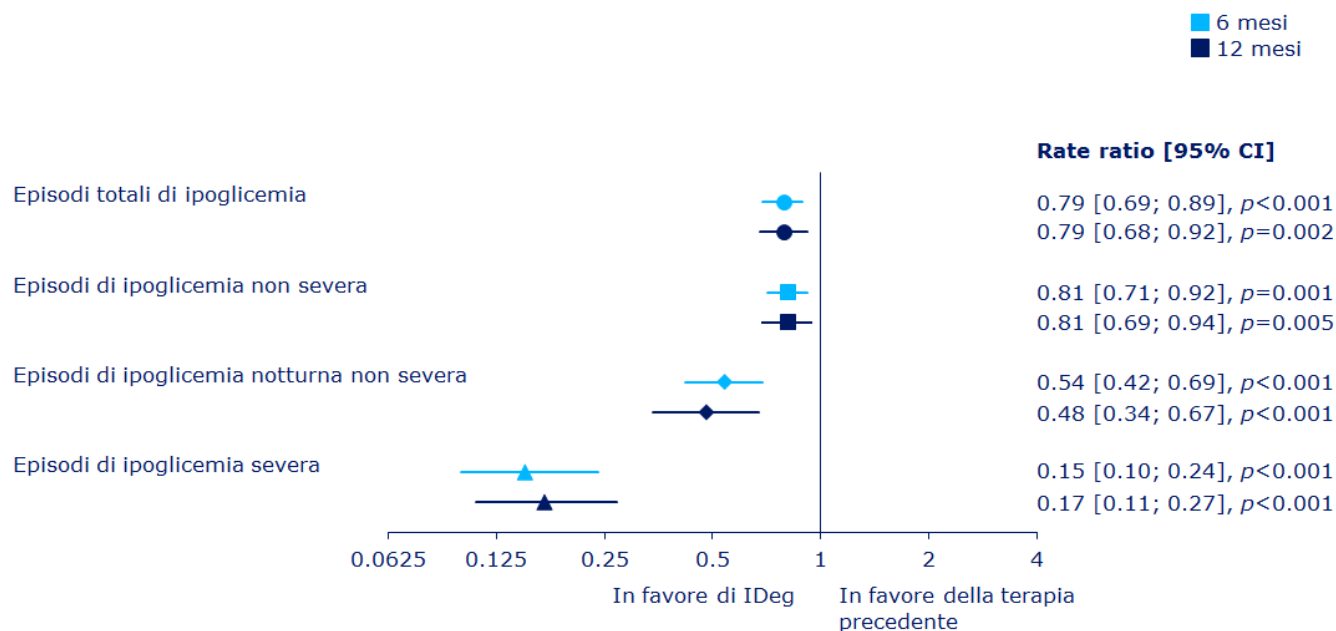


Figura 13. Modifica della dose quotidiana di insulina rispetto al basale, dopo 6 e 12 mesi di terapia

*Riduzione significativa ($p < 0.05$)

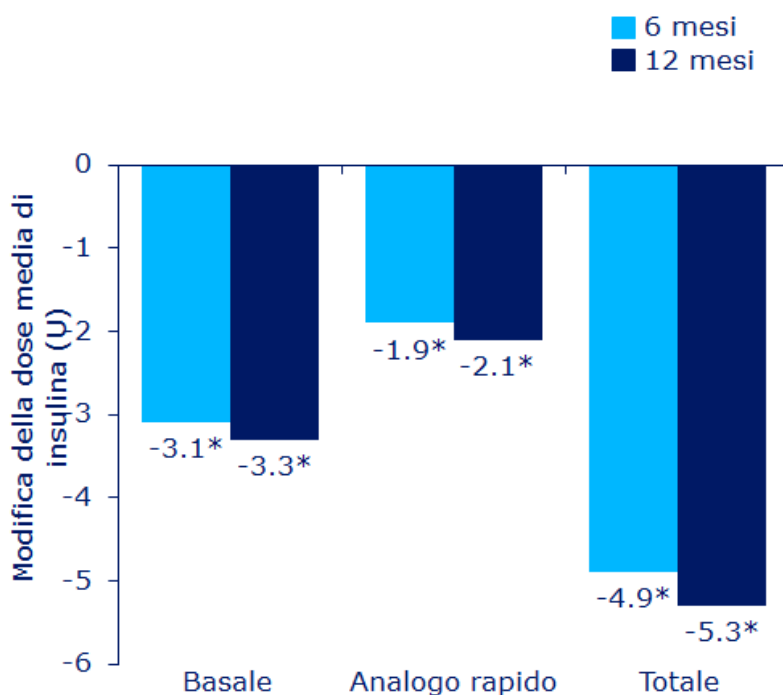


Tabella 4. Variazione delle dosi medie di insulina a 6 e 12 mesi

Terapia	6 mesi				12 mesi			
	Baseline, U (DS)	Differenza rispetto al baseline, U (IC 95%)	Modifica rispetto baseline, %	p	Baseline, U (DS)	Differenza rispetto al baseline U (IC 95%)	Modifica rispetto al baseline, %	p
Dose totale giornaliera di insulina basale	25.7 (7.29)	-3.15 (-3.49; -2.8)	-12.25	<0.001	26.06 (7.76)	-3.32 (-3.74; -2.89)	-12.74	<0.001
Dose giornaliera di insulina basale aggiustata per peso corporeo (U/Kg)	0.33 (0.15)	-0.04 (-0.05; -0.04)	-13.33	<0.001	0.34 (0.17)	-0.05(-0.05; -0.04)	-14.12	<0.001
Dose giornaliera di insulina rapida	26.46 (7.46)	-1.9 (-2.28; -1.44)	-7.03	<0.001	26.75 (7.67)	-2.1 (-2.65; -1.6)	-7.93	<0.001
Dose giornaliera di insulina rapida aggiustata per peso corporeo (U/Kg)	0.35(0.17)	-0.03(-0.04; -0.02)	-8.57	<0.001	0.36 (0.18)	-0.03(-0.04; -0.03)	-9.44	<0.001
Dose totale giornaliera di insulina (rapida +basale)	46.29 (13.1)	-4.9 (-5.52; -4.24)	-10.54	<0.001	46.42 (12.66)	-5.3 (-6; -4.56)	-11.37	<0.001

Analisi multivariata ANCOVA controllata per: età, BMI, sesso, durata di diabete. IC, intervallo di confidenza, DS, deviazione standard; U, unità

Figura 14. Modifica del peso corporeo dopo 6 e 12 mesi di terapia con degludec.

Analisi multivariata ANCOVA controllata per: età, BMI, genere, durata di malattia, tipo di insulina basale

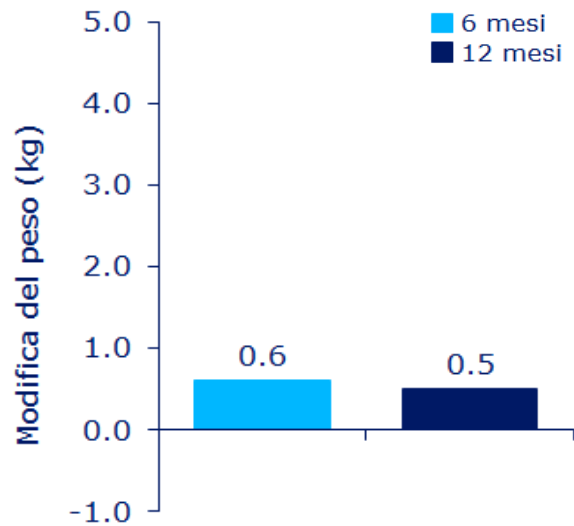
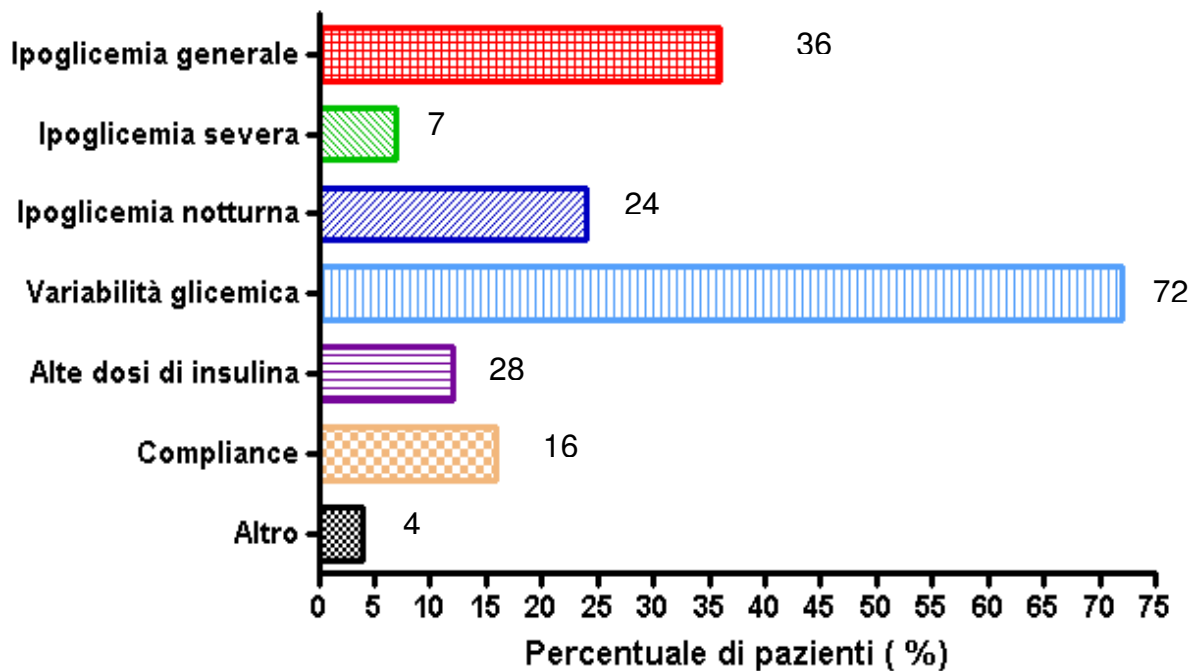


Figura 15. Cause di modifica di terapia e passaggio a degludec



Bibliografia

1. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes. *N Engl J Med*. 2005 Dec 22;353(25):2643-53.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
3. Lawson M, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 1999;22(S 2):B35-9.
4. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
5. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L et al.; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363:1410-8.
6. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD et al.; VADT investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-39.
7. Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA Intern Med* 2014.
8. Cryer PE. Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1814-6.
9. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010;33:1389-94.

10. Gill GV, Woodward A, Casson IF, et al. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes: the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia* 2009;52:42-5.
11. Desouza C, Salazar H, Cheong B, et al. Association of hypoglycaemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003;26:1485-9.
12. Gimenez M, Gilabert R, Monteagudo J, Alonso A, Casamitjana R, Pare C, et al. Repeated episodes of hypoglycemia as a potential aggravating factor for preclinical atherosclerosis in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(1):198–203.
13. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:604-12.
14. Giorda CB1, Ozzello A2, Gentile S3, Agliandolo A4, Chiambretti A5, Baccetti F6, Gentile FM7, Lucisano G8, Nicolucci A8, Rossi MC8; HYPOS-1 Study Group of AMD. Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes. Results of the HYPOS-1 study. *Acta Diabetol*. 2015 Oct;52(5):845-53.
15. Chico A1, Vidal-Ríos P, Subirà M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4):1153-7.
16. Reno CM, Litvin M, Clark AL, Fisher SJ. Defective counterregulation and hypoglycemia unawareness in diabetes: mechanisms and emerging treatments. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(1):15–38.
17. Gentile S, Chiambretti A, Cucinotta D, Gentile FM, Giorda CB, Lucisano G et al.; HYPOS-1 Study Group. Behavioral changes and psychological impact of symptomatic hypoglycemia: HYPOS-1 study. Proceedings of the IDF World Diabetes Congress, Melbourne 2013
18. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Corsi A, Iannarelli R, Baccetti F et al.; HYPOS-1 Study Group. Incidence and correlates of hypoglycemia in type 2 diabetes. The Hypos-1 study. *J Diabetes Metab* 2014;5:344

19. De Berardis G, Robusto F, D'Ettoire A, Lepore V, Nicolucci A. Incidenza dei ricoveri per ipoglicemia e costi associati nelle persone con diabete mellito. *Informazione sui Farmaci* 2014;38:8-13.
20. Picconi F, Di Flaviani A, Malandrucco I, et al. Impact of glycemic variability on cardiovascular outcomes beyond glycated hemoglobin. Evidence and clinical perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:691-6.
21. Frontoni S, Di Bartolo P, Avogaro A, et al. Glucose variability: an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;102:86-95.
22. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL (2009) Effect of glucose variability on the long-term risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 32:1901
23. Siegelaar SE, Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL, Hoekstra JBL, DeVries JH (2009) Glucose variability does not contribute to the development of peripheral and autonomic neuropathy in type 1 diabetes: data from the DCCT. *Diabetologia* 52:2229–2232.
24. Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications* 2005;19(3):178-81.
25. Schiekofe S, Andrassy M, Chen J, Rudofsky G, Schneider J, Wendt T et al. Acute hyperglycemia causes intracellular formation of CML and activation of ras, p42/44 MAPK, and nuclear factor κ B in PBMCs. *Diabetes* 2003;52:621-33.
26. Diabetes Control and Complications Trial. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995;44(8):968-83
27. Hovorka R. Closed-loop insulin delivery: From bench to clinical practice. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(7)385-95.
28. Heinemann L. Variability of insulin absorption and insulin action. *Diabetes Technol Ther* 2002;4(5):673-82
29. Koehler G, Treiber G, Wutte A, et al. Pharmacodynamics of the long-acting insulin analogues detemir and glargine following single-doses and under steady-state conditions in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:57-62.

30. Heller S, Koenen C, Bode B. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: a 52-week, multinational, randomized, openlabel, parallel-group, treat-to-target noninferiority trial. *Clin Ther* 2009;31:2086-97.
31. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultralong- acting basal insulin. *Pharm Res* 2012;29:2104-14.
32. Gough SC, Harris S, Woo V, et al. Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:301-9
33. Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:859-64.
- 34 Heise T, Nosek L, Bøttcher SG, et al. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:944-50
35. Heller S, Buse J, Fisher M, et al.; BEGIN® Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, vs. insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN® Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:1489-97.
36. Bode BW, Buse JB, Fisher M, et al.; The BEGIN® Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN® Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2013;30:1293-7.
37. Davies MJ, Gross JL, Ono Y, et al.; on behalf of the BEGIN® BB T1 study group. Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomized, openlabel, treat-to-target non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2014
38. Siegmund T1, Tentolouris N2, Knudsen ST3, Lapolla A4, Prager R5, Phan TM6, Wolden ML7, Schultes B8; EU-TREAT study group. A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after bswitching

basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Mar;20(3): 689-697

39. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, Nielsen TSS, Warren M; Group Information; SWITCH 1. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Jul 4;318(1):33-44.
40. Evans M1, McEwan P, Foos V. Insulin degludec early clinical experience: does the promise from the clinical trials translate into clinical practice--a case-based evaluation. *J Med Econ.* 2015 Feb;18(2):96-105.
41. Tibaldi J, Haldrup S, Sandberg V, et al. Clinical Outcome Assessment of the Effectiveness of Insulin Degludec (Degludec) in Real-life Medical Practice (CONFIRM): A Comparative Effectiveness Study of Degludec and Insulin Glargine 300U/mL (Glargine U300) in 4,056 Insulin-Naïve Patients with Type 2 Diabetes (T2D) Oral/poster presentation. 78th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), Orlando, Florida, US. June 2018.
42. Developing, Planning and Conducting an Interim Analysis: Lessons From the DEVOTE Cardiovascular Outcomes Trial (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events). Theilgaard H, Mollerup I, Helmark IC, Endahl L, Hoskin S, Hvelplund A, Amby LK, Moses AC; DEVOTE Study Group. *Ther Innov Regul Sci.* 2018
43. Landstedt-Hallin L. Changes in HbA1c, insulin dose and incidence of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes after switching to insulin degludec in an outpatient setting: an observational study. *Curr Med Res Opin.* 2015 Aug;31(8):1487-93.