

DOCUMENTO DI CONSENSO

## Domande aperte sul ruolo dell'insulina basale nel trattamento del diabete di tipo 2: una Delphi expert consensus

Open questions on the role of basal insulin in the treatment of type 2 diabetes: a Delphi expert consensus

**Delphi Board\*:** Raffaella Buzzetti<sup>1</sup>, Riccardo Candido<sup>2</sup>, Katherine Esposito<sup>3</sup>, Andrea Giaccari<sup>4</sup>, Edoardo Mannucci<sup>5</sup>, Antonio Nicolucci<sup>6</sup>, Giuseppina Russo<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università La Sapienza, Roma. <sup>2</sup>SC Patologie Diabetiche, ASUGI (Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina), Trieste. <sup>3</sup>UOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Scienze mediche e Chirurgiche Avanzate, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli. <sup>4</sup>Centro Malattie Endocrine e Metaboliche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRC-CS e Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma. <sup>5</sup>Diabetologia, Ospedale di Careggi e Università di Firenze, Firenze. <sup>6</sup>CORESEARCH – Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara. <sup>7</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina.

Corresponding author: [nicolucci@coresearch.it](mailto:nicolucci@coresearch.it)



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Delphi Board: Buzzetti R., Candido R., Esposito K., Giaccari A., Mannucci E., Nicolucci A., Russo G. Domande aperte sul ruolo dell'insulina basale nel trattamento del diabete di tipo 2: una Delphi expert consensus. *JAMD* 26:247–259, 2023.

**DOI** 10.36171/jamd23.26.4.3

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** November, 2023

**Accepted** December, 2023

**Published** January, 2024

**Copyright** © 2023 A. Nicolucci. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its supporting information files.

### Abstract

**AIMS** The revolution in the therapeutic approach to type 2 diabetes (T2D) requires a rethinking of the positioning of insulin therapy. Given the considerable number of open questions, a group of experts was convened with the aim of providing, through the Delphi method, practical guidance for doctors.

**METHODS** A group of 6 experts (Delphi board) developed a series of 29 statements on: the role of metabolic control in light of the most recent guidelines; basal insulin (BI) intensification strategies: 1) add-on vs. switch; 2) inertia in starting and titrating; 3) free vs. fixed ratio combination; basal-bolus intensification and de-intensification strategies; second generation analogues of BI (2BI). A panel of 31 diabetologists was therefore identified who, by accessing the dedicated website, assigned

\*Delphi panel (in ordine alfabetico): Agliandolo Alberto, Imperia; Anichini Roberto, Pistoia; Avogaro Angelo, Padova; Baggione Cristiana, Firenze; Berra Cesare, Sesto San Giovanni; Bonadonna Riccardo, Parma; Corrao Salvatore Maria Giuseppe, Palermo; Da Porto Andrea, Udine; De Candia Lorenzo, Bari; De Cosmo Salvatore Alessandro, San Giovanni Rotondo (FG); Di Cianni Graziano, Livorno; Formoso Gloria, Chieti; Garrapa Gabriella, Fano; Ghiani Mariangela, Quartu (CA); Giorgino Francesco, Bari; Guaita Giacomo, Iglesias; Maiorino Maria Ida, Napoli; Masi Stefano, Ottaviano (NA); Modugno Monica, Bari; Morea Nicola, Potenza; Morviducci Lelio, Roma; Napoli Nicola, Roma; Napoli Raffaele, Napoli; Occhipinti Margherita, Massa; Orsi Emanuela, Milano; Perseghin Gianluca, Monza; Piro Salvatore, Catania; Sartore Giovanni, Padova; Sesti Giorgio, Roma; Tassone Francesco, Cuneo; Trevisan Roberto, Bergamo.

each statement a relevance score on a 9-point scale. The RAND/UCLA Appropriateness Method was adopted to assess the existence of disagreement among participants.

**RESULTS** For all 29 statements the panel members showed agreement. 26 statements were considered relevant, while one was considered not relevant and two were of uncertain relevance.

**CONCLUSIONS** The availability of new classes of drugs often allows the postponement of BI and the simplification of therapeutic schemes. It remains essential to promptly initiate and titrate insulin therapy when required. BI should always, unless contraindicated, be started in addition to, and not as a replacement, for ongoing treatments with cardiorenal benefits. 2BIs should be preferred due to their pharmacological profile, greater ease of self-titration and flexibility of administration.

**KEY WORDS** type 2 diabetes; expert consensus; basal insulin; therapeutic inertia.

## Riassunto

**OBIETTIVI** La rivoluzione nell'approccio terapeutico al diabete di tipo 2 (T2D) impone un ripensamento del posizionamento della terapia insulinica. Dato il numero considerevole di domande aperte, è stato riunito un gruppo di esperti, con l'obiettivo di fornire, tramite il metodo Delphi, una guida pratica per i medici.

**METODI** Uno gruppo di 6 esperti (Delphi board) ha sviluppato una serie di 29 statement su: ruolo del controllo metabolico alla luce delle linee guida più recenti; strategie di intensificazione dell'insulina basale (BI): 1) add-on vs. switch; 2) inerzia nell'iniziare e nel titolare; 3) combinazione libera vs. rapporto fisso; strategie di intensificazione e de-intensificazione da basal-bolus; analoghi di seconda generazione della BI (2BI). È stato quindi individuato un panel di 31 diabetologi che, tramite accesso al sito web dedicato, hanno assegnato a ciascuno statement un punteggio di rilevanza su una scala a 9 punti. È stato adottato il RAND/UCLA Appropriateness Method per valutare l'esistenza di disaccordo tra i partecipanti.

**RISULTATI** Per tutte le 29 affermazioni i membri del panel hanno mostrato accordo. Sono stati considerati rilevanti 26 statement, mentre uno è stato ritenuto non rilevante e due di rilevanza incerta.

**CONCLUSIONI** La disponibilità di nuove classi di farmaci consente spesso di posticipare l'avvio della BI e di semplificare gli schemi terapeutici. Rimane fondamentale iniziare e titolare in modo tempestivo la terapia insulinica quando richiesta. La BI dovrebbe sempre, salvo controindicazioni, essere avviata in aggiunta e non in sostituzione dei trattamenti in corso con benefici cardiorenali. Le 2BI dovrebbero essere preferite per il loro profilo farmacologico, la maggiore semplicità di autotitolazione e la flessibilità di somministrazione.

**PAROLE CHIAVE** diabete di tipo 2; expert consensus; terapia insulinica basale; inerzia terapeutica.

## Introduzione

La terapia insulinica è utile ed importante per mantenere il controllo glicemico quando la progressione del diabete di tipo 2 (T2D) rende insufficiente l'effetto di altri agenti<sup>(1)</sup>. Pertanto, molti adulti con T2D alla fine necessitano e traggono beneficio dalla terapia con insulina. Tuttavia, permangono molte domande aperte riguardo il ruolo attuale della terapia insulinica nella gestione del T2D. Grazie alla disponibilità di nuove classi di farmaci anti-iperlicemizzanti, in particolare GLP-1 RA e SGLT2i, con provata efficacia e sicurezza, l'inizio della terapia con insulina può essere posticipato in molti pazienti. In particolare, la consensus ADA-EASD raccomanda l'uso di un GLP-1 RA come primo farmaco iniettabile per i pazienti con malattia cardiovascolare clinica<sup>(2)</sup>. Inoltre, se è necessaria una terapia iniettabile per ridurre l'HbA1c, nella maggior parte dei pazienti si dovrebbe prendere in considerazione un GLP-1 RA prima dell'insulina, grazie alla possibilità di raggiungere i target glicemici desiderati con un numero di iniezioni inferiore e un minor rischio di ipoglicemia e di aumento di peso rispetto all'insulina<sup>(1,2)</sup>. Tuttavia, molti pazienti necessitano ancora di un'intensificazione della terapia con insulina, in aggiunta ad altri trattamenti in corso. A questo proposito, la combinazione di insulina basale (BI) e GLP-1 RA ha potenti effetti anti-iperlicemizzanti, associati ad un minore aumento di peso e a minore rischio di ipoglicemia rispetto ai regimi insulinici intensificati<sup>(1)</sup>, rappresentando quindi una valida alternativa alla terapia multi-iniettiva.

In contrasto con le linee guida esistenti, i dati del mondo reale mostrano che l'inizio della terapia in-

sulinica e la sua intensificazione sono spesso considerevolmente ritardati, anche se il paziente presenta livelli glicemici elevati e persistentemente al di sopra del target anche per anni<sup>(3)</sup>. Inoltre, nonostante le azioni complementari di GLP-1 RA e BI, i dati del mondo reale mostrano che la terapia con GLP-1 RA viene spesso interrotta quando viene introdotta la BI<sup>(4)</sup>. A questo riguardo, le linee guida sottolineano che, in tutte le persone affette da T2D trattate con insulina, gli agenti associati alla protezione cardiorenale o alla riduzione del peso dovrebbero essere mantenuti nel regime terapeutico quando possibile<sup>(1)</sup>. Tuttavia, poiché la pratica clinica di routine coinvolge popolazioni eterogenee di pazienti, permane incertezza su come e quando utilizzare la combinazione libera o fissa di BI e GLP-1 RA. Ulteriori problemi riguardanti l'uso dell'insulina nella pratica quotidiana sono rappresentati dalla scelta tra BI di 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> generazione. Le linee guida raccomandano che, se accessibili, gli analoghi della BI dovrebbero essere preferiti all'insulina NPH, in virtù del loro ridotto rischio di ipoglicemia, in particolare di ipoglicemia notturna, quando titolate allo stesso target di glicemia a digiuno<sup>(1)</sup>.

Per molti anni, l'analogo della BI più utilizzato è stata l'insulina glargine 100 U/mL, un analogo di prima generazione dell'insulina basale (1BI), la cui efficacia e sicurezza, anche cardiovascolare, sono ben documentate<sup>(5)</sup>. Negli anni più recenti sono diventati disponibili analoghi di seconda generazione delle insuline basali (2BI) (glargine 300 U/mL e degludec 100 U/mL). I programmi registrativi EDITION e BEGIN hanno documentato che i 2BI forniscono un'efficacia simile o superiore, con un profilo di sicurezza migliore, rispetto agli 1BI<sup>(6)</sup>, come conseguenza dei loro profili farmacocinetici/farmacodinamici migliorati che si traducono in benefici clinici<sup>(7)</sup>. Tuttavia, la maggior parte delle linee guida non affermano esplicitamente se e in quali circostanze i 2BI dovrebbero essere preferiti agli 1BI. Recentemente, le linee guida italiane hanno fornito una forte raccomandazione ad iniziare o passare a 2BI in tutti i pazienti che necessitano di terapia insulinica basale<sup>(8)</sup>.

Infine, man mano che le persone con T2D invecchiano, potrebbe diventare necessario semplificare i regimi insulinici complessi a causa del declino della capacità di autogestione. I risultati degli RCT suggeriscono che è possibile passare da un regime insulinico basal-bolus a una combinazione di BI più un GLP-1 RA o un SGLT2i, con un controllo glicemico uguale o migliore, meno iniezioni, dosi più basse di insulina, minori episodi di ipoglicemia e aumento

della soddisfazione per la terapia<sup>(9)</sup>. Fornire indicazioni agli operatori sanitari su come e quando dovrebbe essere perseguita la semplificazione della terapia rappresenta quindi una questione importante. Dato il numero considerevole di domande aperte relative al trattamento insulinico nel T2D e la mancanza di solide evidenze scientifiche per dare una risposta a tutte queste questioni, è stato riunito un gruppo di esperti, con l'obiettivo di fornire una guida pratica ai medici. A questo scopo è stato utilizzato un approccio Delphi, coinvolgendo i rappresentanti della Associazione Medici Diabetologi (AMD) e della Società Italiana di Diabetologia (SID).

## Materiale e metodi

### Definizione degli statement

Uno steering group composto da sei esperti nella gestione del diabete (board Delphi) ha sviluppato una serie di affermazioni (*statement*). In un incontro presieduto da un moderatore esperto nel facilitare discussioni di gruppo e nello sviluppo di criteri, agli esperti è stato chiesto di identificare gli aspetti chiave del trattamento con BI nel T2D rispetto ai seguenti argomenti: ruolo del controllo metabolico alla luce delle linee guida più recenti; strategie di intensificazione della BI: add-on vs. switch; strategie di intensificazione dell'insulina basale: inerzia nell'iniziare e inerzia nel titolare; strategie di intensificazione: combinazione libera vs. rapporto fisso (FRC); strategie di intensificazione e de-intensificazione da basal-bolus; analoghi di seconda generazione dell'insulina basale.

Sono stati identificati un totale di 29 statement, raggruppati in 6 argomenti principali (Tabella 1).

### Partecipanti

Data la natura del tema, l'iniziativa ha coinvolto esclusivamente diabetologi, essendo la terapia insulinica gestita, in Italia, quasi esclusivamente dai diabetologi. È stato quindi individuato un panel di 31 diabetologi (Delphi *panelist*), selezionati sulla base della loro pluriennale esperienza sul campo. I partecipanti, di entrambi i sessi, provenivano da diverse aree geografiche e contesti assistenziali (centri universitari e non universitari).

### Assegnazione dei punteggi agli statement

Nel giugno 2023, i membri candidati del panel sono stati invitati via e-mail a partecipare al progetto ed è

**Tabella 1** | Risultati del processo di consenso Delphi.

	#	Statement	Mediana	30° percentile	70° percentile	IPRAS-IPR	Consenso	Decisione
Ruolo del controllo metabolico alla luce delle più recenti linee guida	1	Raggiungere il target di HbA1c <7% ha un impatto significativo sulla prevenzione delle complicanze microangiopatiche	9	9	9	15.00	Si	Rilevante
	2	Raggiungere il target di HbA1c <7% ha un impatto significativo sulla prevenzione delle complicanze macroangiopatiche	7	7	8	8.38	Si	Rilevante
	3	Il target suggerito di HbA1c tra 6,6% e 7,5% è un obiettivo raggiungibile in sicurezza nella maggioranza dei pazienti in terapia con analoghi lenti dell'insulina basale di seconda generazione, in assenza di altri trattamenti che possono provocare ipoglicemia	8	8	8	11.25	Si	Rilevante
	4	Il raggiungimento del target di HbA1c ha un ruolo secondario nella prevenzione cardiorenale	2	1	4.7	4.36	Si	Irrilevante
Strategie di intensificazione con insulina basale: add-on vs. switch	5	La terapia insulinica va presa in considerazione in qualsiasi fase della storia naturale della malattia, se presenti situazioni quali ad esempio grave iperglicemia, sintomi di scompenso glicemico o significativo calo ponderale non intenzionale	9	8	9	12.13	Si	Rilevante
	6	L'add-on della terapia insulinica basale consente di raggiungere il controllo metabolico ottimale in gran parte dei pazienti in terapia con SGLT2i e/o GLP-1 RA non a target	8	7	8	8.38	Si	Rilevante
	7	La riduzione della glucotossicità raggiunta con la terapia insulinica basale migliora la risposta alle terapie non insuliniche già in corso	7	7	8.7	8.99	Si	Rilevante
	8	Nel paziente che inizia l'insulina basale non è opportuno sospendere una pre-esistente terapia con SGLT2i e/o GLP-1 RA, salvo specifiche controindicazioni o problemi di tollerabilità	9	9	9	15.00	Si	Rilevante
	9	Lo switch da SGLT2i e/o GLP-1 RA a insulina basale è opportuno in caso di specifiche situazioni cliniche come controindicazioni, problemi di tollerabilità, calo ponderale indesiderato	8	7	8	8.38	Si	Rilevante
Strategie di intensificazione con insulina basale: inerzia ad iniziare ed inerzia a titolare	10	Una tempestiva titolazione fino al raggiungimento del target glicemico personalizzato è necessaria per ottenere tutti i benefici dell'insulina basale	9	8	9	12.13	Si	Rilevante
	11	L'inerzia a iniziare e a titolare l'insulina basale fino al target glicemico personalizzato è spesso causa di insuccesso terapeutico	8	8	9	12.13	Si	Rilevante
	12	L'auto-titolazione dell'insulina basale deve essere raccomandata a tutti i pazienti, con la sola esclusione di coloro che non sono in grado di gestirla	9	8	9	12.13	Si	Rilevante

segue **Tabella 1** | Risultati del processo di consenso Delphi.

	#	Statement	Mediana	30° percentile	70° percentile	IPRAS-IPR	Consenso	Decisione
Strategie di intensificazione: free vs. fixed combination	13	È opportuno aggiungere l'insulina basale al GLP-1 RA solo dopo che è stata raggiunta la dose massima tollerata di GLP-1 RA	6.5	5	7	1.75	Sì	Incerto
	14	La combinazione libera di insulina basale e GLP-1 RA consente di ottimizzare gli effetti del GLP-1 RA su rischio cardiovascolare, peso corporeo e controllo glicemico	8	8	9	12.13	Sì	Rilevante
	15	Le combinazioni precostituite di insulina basale e GLP-1 RA raramente consentono di raggiungere le dosi di GLP-1 RA alle quali sono stati dimostrati i benefici extra-glicemici	7	5	8	2.63	Sì	Rilevante
	16	Le combinazioni precostituite di insulina basale e GLP-1 RA non consentono la titolazione ottimale delle singole molecole	7	6	8	5.50	Sì	Rilevante
	17	Le combinazioni precostituite di insulina basale e GLP-1 RA rappresentano una strategia terapeutica valida nei pazienti che mostrano effetti collaterali al GLP-1 RA, in quanto consentono una più graduale titolazione dei due principi attivi	6.5	6	8	5.50	Sì	Incerto
Strategie di intensificazione e de-intensificazione da basal-bolus nel diabete di tipo 2	18	In pazienti in fallimento da terapia con farmaci orali (non GLP-1 RA) + insulina basale l'intensificazione mediante l'aggiunta di GLP-1 RA all'insulina basale, in combinazione fissa o libera, può consentire di raggiungere il target personalizzato di HbA1c	8	7	8	8.38	Sì	Rilevante
	19	In pazienti in fallimento da terapia con farmaci orali (non GLP-1 RA) + insulina basale l'intensificazione mediante l'aggiunta di GLP-1 RA offre i vantaggi dei benefici extra-glicemici di questa classe di farmaci	8	8	9	12.13	Sì	Rilevante
	20	In pazienti in basal-bolus è opportuna una rivalutazione periodica della effettiva necessità di tale terapia	8	7.3	9	10.11	Sì	Rilevante
	21	Nei pazienti in basal-bolus l'aggiunta di GLP-1 RA può consentire una sospensione dei boli prandiali mantenendo il compenso glicemico	8	7	8	8.38	Sì	Rilevante
	22	Nei pazienti in basal-bolus l'aggiunta di GLP-1 RA può consentire una sospensione dei boli prandiali migliorando la qualità di vita	8	7.3	8.7	9.85	Sì	Rilevante
	23	Le combinazioni precostituite di insulina basale e GLP-1 RA possono rappresentare un'alternativa terapeutica di semplificazione e conseguente de-intensificazione nei pazienti in basal-bolus	8	7	8	8.38	Sì	Rilevante

segue **Tabella 1** | Risultati del processo di consenso Delphi.

	#	Statement	Mediana	30° percentile	70° percentile	IPRAS-IPR	Consenso	Decisione
Analoghi lenti dell'insulina basale di seconda generazione	24	Gli analoghi lenti dell'insulina basale di seconda generazione si associano ad un minor rischio di ipoglicemie rispetto alle formulazioni precedenti	9	9	9	15.00	Sì	Rilevante
	25	Il minor rischio ipoglicemico degli analoghi lenti dell'insulina basale di seconda generazione permette una titolazione finalizzata ad un controllo metabolico più stringente rispetto alle formulazioni precedenti	8	8	9	12.13	Sì	Rilevante
	26	Gli analoghi lenti dell'insulina basale di seconda generazione consentono di titolare l'insulina basale in modo semplice ed efficace da parte del paziente	8	7	8	8.38	Sì	Rilevante
	27	La flessibilità nell'orario di somministrazione rispetto al timing abituale degli analoghi lenti dell'insulina basale di seconda generazione permette un più facile raggiungimento dei target glicemici	7	7	8.7	8.99	Sì	Rilevante
	28	La flessibilità nell'orario di somministrazione degli analoghi lenti dell'insulina basale di seconda generazione consente una migliore aderenza terapeutica	7.5	7	9	9.25	Sì	Rilevante
	29	Le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche degli analoghi lenti dell'insulina basale di seconda generazione consentono la somministrazione in diversi momenti della giornata (ad esempio al mattino)	9	8	9	12.13	Sì	Rilevante

stato organizzato un incontro *web* per spiegare la logica e la struttura dell'iniziativa. Dopo l'accettazione, sono state inviate via email le credenziali personali per accedere al sito *web* dedicato, contenente le 29 affermazioni individuate dal board, ed è stato chiesto di assegnare a ciascuno statement un punteggio di rilevanza su una scala a nove punti. Un punteggio da 1 a 3 faceva considerare lo statement come irrilevante, con un valore di 1 ad indicare il massimo grado di irrilevanza. Un punteggio da 7 a 9 faceva considerare lo statement come rilevante, con un valore di 9 ad indicare il massimo grado di rilevanza. Se veniva attribuito un punteggio da 4 a 6, lo statement era considerato di rilevanza incerta. Ai membri del panel è stato chiesto di fare un breve commento spiegando la logica della loro valutazione per ciascuna affermazione, o di suggerire di riformulare lo statement se quest'ultimo fosse ritenuto ambiguo o non chiaro. Dopo la fine del primo turno, sono stati tabulati i risultati. I punteggi assegnati

agli statement dai membri del panel sono stati analizzati quantitativamente per determinare l'esistenza di consenso tra i partecipanti. Come descritto nel RAND/UCLA *Appropriateness Method*, questo processo è iniziato con la determinazione dell'esistenza di disaccordo tra i partecipanti utilizzando il seguente processo a priori. Innanzitutto, è stato calcolato il valore dell'intervallo interpercentile (IPR), ovvero l'intervallo di risposte compreso tra il 70° e il 30° percentile; in secondo luogo, è stato calcolato il valore dell'intervallo interpercentile corretto per la simmetria (IPRAS), che è una misura della dispersione per distribuzioni asimmetriche; infine, sono stati confrontati i valori di IPR e IPRAS per vedere se c'era disaccordo. Si considera presenza di disaccordo (mancanza di consenso) se il valore dell'IPR risulta maggiore di quello dell'IPRAS<sup>(10)</sup>.

Il disaccordo tra i partecipanti produceva automaticamente una decisione incerta. Se, invece, non vi era disaccordo tra i partecipanti al panel, il valo-

re della mediana determinava se la decisione del gruppo su quella specifica affermazione fosse rilevante, irrilevante o incerta. Se la mediana rientrava nel terzile superiore della scala di risposta a 9 punti (categorie di risposta 7-9), allora l'affermazione era considerata rilevante, il che significa che il contenuto dell'affermazione è importante nel guidare la decisione clinica. Se la mediana rientrava nel terzile inferiore (categorie di risposta 1-3), allora l'affermazione veniva considerata irrilevante, nel senso che il suo contenuto non era utile per guidare la pratica clinica. Una mediana che si trovava all'interno del terzile centrale (categorie di risposta 4-6) produceva una decisione incerta.

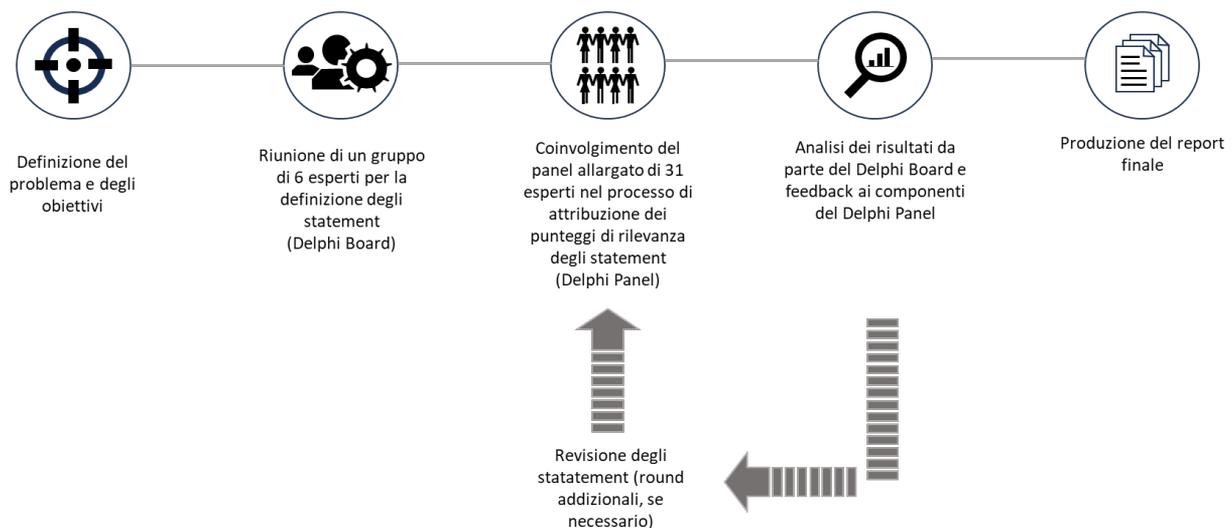
Dopo la valutazione del consenso tra i partecipanti, a ciascun membro del panel è stata fornita una copia dei risultati del primo round, sia quelli complessivi che quelli personali di ciascun partecipante. I punteggi degli altri membri del panel non sono stati rivelati. Per ogni statement, a seconda dei voti del panel, è stato anche riportato se era stato raggiunto o meno l'accordo. Sono stati previsti un secondo e un terzo ciclo per facilitare il consenso in caso di dichiarazioni per le quali era documentato il disaccordo. Tuttavia, al primo turno è stato raggiunto un accordo su tutti i punti, rendendo superflua un'ulteriore valutazione da parte dei partecipanti. I risultati del primo round sono stati infine condivisi e discussi con tutta la community di 31 diabetologi attraverso un incontro virtuale ad hoc. La struttura del processo Delphi è riassunta in figura 1.

## Risultati

Tutti i 31 partecipanti al panel hanno risposto al questionario. Dopo il completamento del primo turno, per nessuna delle 29 affermazioni i membri del panel hanno mostrato un disaccordo. Complessivamente sono stati considerati rilevanti 26 statement, mentre uno è stato ritenuto non rilevante. Per due affermazioni la rilevanza era incerta. La tabella 1 riporta i risultati relativi ai singoli statement.

### Ruolo del controllo metabolico alla luce delle più recenti linee guida

Tutti i partecipanti al panel concordano totalmente (*statement 1*; punteggio mediano 9) sul fatto che il raggiungimento dell'obiettivo di HbA1c <7% abbia un impatto significativo sulla prevenzione delle complicanze microangiopatiche, come avvalorato dalla grande quantità di evidenze scientifiche. Inoltre, è stato raggiunto un consenso sull'importanza di raggiungere l'obiettivo di HbA1c <7% per prevenire le complicanze macrovascolari (*statement 2*). Tuttavia, il punteggio mediano per questa affermazione era 7; i maggiori commenti si riferivano alla presenza di risultati contrastanti negli studi che indagano la relazione tra controllo metabolico e rischio cardiovascolare, alla necessità di bilanciare un controllo metabolico stringente con il rischio di ipoglicemia e, soprattutto, alla necessità di agire su tutti i fattori di rischio cardiovascolare. È stato inoltre sottolineato che il raggiungimento



**Figura 1** | Struttura del processo di consensus Delphi.

tempestivo dell'obiettivo è importante per evitare l'effetto memoria metabolica. È stato raggiunto un accordo generale, con un punteggio mediano di 8, riguardo alla possibilità di raggiungere in sicurezza l'obiettivo suggerito di HbA1c compreso tra 6,6% e 7,5% nella maggior parte dei pazienti trattati con analoghi della BI, in assenza di altri trattamenti che potrebbero causare ipoglicemia (*statement 3*). I partecipanti hanno sottolineato che le evidenze provenienti da studi randomizzati e dati *real-world* mostrano che i 2BI determinano una riduzione simile dei livelli di HbA1c con una minore incidenza di episodi ipoglicemici rispetto agli 1BI. Infine, i partecipanti al panel non sono stati d'accordo con l'affermazione secondo cui il raggiungimento del target di HbA1c ha un ruolo secondario nella prevenzione cardiorenale (*statement 4*; punteggio 2). Tutti gli esperti hanno sottolineato che esistono forti evidenze che collegano il controllo metabolico alle complicanze renali, anche se l'effetto sulla protezione cardiovascolare è ancora oggetto di dibattito.

#### **Strategie di intensificazione dell'insulina basale: add-on vs switch**

Vi è stato un forte consenso riguardo all'importanza di prendere in considerazione la terapia insulinica in qualsiasi stadio della storia naturale della malattia, se sono presenti situazioni quali grave iperglicemia, sintomi di scompenso glicemico o significativa perdita di peso non intenzionale (*statement 5*; punteggio mediano 9). A questo proposito è stato sottolineato che, in caso di grave scompenso glicometabolico e di ipercatabolismo, la terapia insulinica ottimizzata resta la terapia di scelta, consentendo un più rapido raggiungimento degli obiettivi glicemici prefissati. Inoltre, i partecipanti al panel hanno convenuto che l'aggiunta di BI consente il raggiungimento di un controllo metabolico ottimale nella maggior parte dei pazienti in terapia con SGLT2i e/o GLP-1 RA non a target (*statement 6*; punteggio 8), senza perdere la protezione cardio-renale offerta da GLP-1RA o SGLT-2i. È stato raggiunto un accordo generale, seppure con un livello di rilevanza inferiore (*statement 7*; punteggio 7), riguardo alla possibilità offerta dall'avvio della BI di migliorare la risposta ad altre terapie ipoglicemizzanti in corso attraverso la riduzione della glucotossicità. A questo riguardo, è stato obiettato che il presupposto è vero per i farmaci non insulinici che agiscono attraverso la stimolazione della secrezione insulinica, resa inefficace dalla glucotossicità, mentre

non si applica nel caso dei farmaci non insulinici il cui meccanismo d'azione non dipende sull'efficienza della cellula beta. C'è stato un forte consenso (*statement 8*; punteggio 9) riguardo all'importanza di non sospendere una terapia preesistente con SGLT2i e/o GLP-1 RA quando si inizia la BI, a meno che non siano presenti controindicazioni specifiche o problemi di tollerabilità. L'effetto additivo e i meccanismi d'azione complementari sono stati riconosciuti dai panelist come aspetti fondamentali per raggiungere in modo efficace e sicuro gli obiettivi glicemici desiderati. D'altro canto, i partecipanti al panel hanno convenuto che il passaggio da SGLT2i e/o GLP-1 RA a BI è appropriato in caso di situazioni cliniche specifiche come controindicazioni, problemi di tollerabilità o perdita di peso indesiderata con questi farmaci (*statement 9*; punteggio 8).

#### **Strategie di intensificazione dell'insulina basale: inerzia nell'iniziare e nel titolare**

C'è stato un ampio consenso (*statement 10*; punteggio 9) riguardo alla necessità di titolare tempestivamente la BI per sfruttare tutti i benefici della terapia nel raggiungimento degli obiettivi glicemici personalizzati. I partecipanti hanno sottolineato che gli studi con algoritmi di titolazione hanno dimostrato che la titolazione è essenziale per ottenere il massimo beneficio da questa terapia. È stato inoltre osservato che nella pratica clinica la terapia insulinica è spesso sottotitolata. Gli esperti hanno convenuto che l'inerzia nell'iniziare e titolare la BI rispetto al target glicemico personalizzato è spesso una causa di fallimento del trattamento (*statement 11*; punteggio 8). È stato sottolineato il ruolo dell'educazione strutturata sull'autogestione del diabete per coinvolgere i pazienti nella titolazione dell'insulina e migliorare l'aderenza al trattamento. Sulla stessa linea, c'è stato un forte accordo (*statement 12*; punteggio 9) sul fatto che l'autotitolazione della BI dovrebbe essere raccomandata a tutti i pazienti, ad eccezione di quelli che non sono in grado di gestirla, come condizione fondamentale per il rapido raggiungimento degli obiettivi glicemici desiderati. È stata sottolineata anche la necessità di coinvolgere i caregiver nelle attività educative.

#### **Strategie di intensificazione: combinazione libera vs. combinazione preconstituita.**

C'era incertezza sul fatto se la BI dovesse essere aggiunta al GLP-1 RA solo dopo che è stata raggiunta

la dose massima tollerata di GLP1-RA (*statement* 13; punteggio 6,5). Secondo alcuni esperti, raggiungere la dose massima tollerata di GLP1-RA è fondamentale per massimizzare i benefici cardiorenali e minimizzare le dosi di insulina, gli eventi ipoglicemici e l'aumento di peso. D'altra parte, è stato osservato che spesso la BI viene introdotta prima di raggiungere la dose massima tollerata di GLP1-RA, in particolare in caso di scarso controllo metabolico. Vi è stato accordo sul fatto che la combinazione libera di BI e GLP-1 RA ottimizza gli effetti di GLP-1 RA sul rischio cardiovascolare, sul peso corporeo e sul controllo glicemico (*statement* 14; punteggio 8). È stato osservato che la libera combinazione di BI e GLP-1RA consente di ottimizzare il dosaggio di entrambe le molecole, permettendo la somministrazione della massima dose tollerata di GLP-1RA e garantendo i relativi benefici sul rischio cardiovascolare e sul peso corporeo. La combinazione libera consente inoltre di mantenere il dosaggio massimo di GLP-1RA nei pazienti che necessitano di piccole quantità di BI, riducendo così il rischio di eccessiva basalizzazione. È stato raggiunto un accordo generale, anche se con un livello di rilevanza inferiore (*statement* 15; punteggio 7), riguardo all'affermazione che le combinazioni precostituite (FRC) di BI e GLP-1 RA raramente consentono di raggiungere dosi di GLP-1 RA alle quali sono stati dimostrati benefici extra-glicemici. Gli esperti hanno sottolineato che la rilevanza dell'affermazione dipende da cosa si intende per benefici extraglicemici. Per gli effetti sulla protezione cardiovascolare e sul peso, è probabile che debbano essere utilizzate dosi di GLP-1RA più elevate rispetto a quelle ottenute nelle FRC. Invece, per altri benefici non glicemici, le FRC potrebbero comunque essere utili. Sulla stessa linea, è stato raggiunto un consenso, sempre con un livello di rilevanza inferiore (*statement* 16; punteggio 7) sul fatto che le FRC non consentono la titolazione ottimale delle singole molecole. Sebbene alcuni esperti abbiano sottolineato la difficoltà nel raggiungere la dose ottimale di GLP-1 RA, altri hanno suggerito che risultati positivi si possono ottenere attraverso un miglioramento dell'aderenza dei pazienti e la semplificazione del trattamento. Infine, vi era incertezza (*statement* 17; punteggio 6,5) sul fatto che le FRC possano rappresentare una valida strategia terapeutica nei pazienti che mostrano effetti collaterali al GLP-1 RA, consentendo una titolazione più graduale dei due farmaci. Secondo alcuni partecipanti, il vantaggio risiede principalmente nella bassa dose

di GLP-1 RA, che sarebbe meglio tollerata, a favore di un supporto di BI più consistente, con un'azione sinergica sui target glicemici. Secondo altri, però, il limite maggiore di questo approccio è rappresentato dalla difficoltà di raggiungere un dosaggio adeguato dell'una o dell'altra molecola.

### **Strategie di intensificazione e de-intensificazione da basal-bolus**

C'è stato accordo sul fatto che nei pazienti che non hanno risposto alla terapia con farmaci orali (diversi da GLP-1 RA orale) + BI, l'intensificazione con l'aggiunta del GLP-1 RA, in combinazione fissa o libera, può aiutare a raggiungere il target personalizzato di HbA1c (*statement* 18; punteggio 8) e che questo approccio offre il vantaggio dei benefici extra-glicemici del GLP-1 RA (*statement* 19; punteggio 8). Secondo i partecipanti, i vantaggi derivanti dall'aggiunta di un GLP-1 RA alla BI sono chiaramente documentati. È stato inoltre raggiunto un consenso (*statement* 20; punteggio 8) riguardo alla necessità, nei pazienti trattati con uno schema insulinico basal-bolus, di rivalutare periodicamente l'effettiva necessità di questa terapia. È stato sottolineato che spesso questo schema costituisce "l'eredità" di una terapia imposta durante un ricovero ospedaliero o una malattia intercorrente e poi non rivalutata. I partecipanti al panel hanno inoltre convenuto che nei pazienti trattati con uno schema insulinico basal-bolus, l'aggiunta di GLP-1 RA può consentire una sospensione dei boli prandiali mantenendo il controllo glicemico (*statement* 21; punteggio 8) e migliorando la qualità della vita (*statement* 22; punteggio 8). I panelist hanno inoltre convenuto che le FRC possono rappresentare un'alternativa terapeutica per la semplificazione e la conseguente deintensificazione della terapia nei pazienti trattati con uno schema basal-bolus (*statement* 23; punteggio 8). Gli argomenti a favore di questo approccio includono un minor rischio di ipoglicemia, effetti protettivi extraglicemici cardio-renali, riduzione del numero di iniezioni sottocutanee giornaliere, nessuna necessità di intensificare l'automonitoraggio della glicemia, semplice titolazione della dose, buona tollerabilità.

### **Analoghi di seconda generazione dell'insulina basale**

C'è stato un ampio consenso (*statement* 24; punteggio 9) nel considerare le 2BI associate a un minor rischio di ipoglicemia rispetto alle formulazioni

precedenti. Secondo i partecipanti, un ampio numero di evidenze derivanti sia da studi randomizzati che da dati del mondo reale supporta questa affermazione. Inoltre, gli esperti hanno convenuto che il minor rischio di ipoglicemia associato alle 2BI consente una titolazione mirata a un controllo metabolico più rigoroso rispetto alle formulazioni precedenti (*statement* 25; punteggio 8), come supportato da *real-world* data. Le 2BI sono state considerate anche come un'opzione che consente una titolazione semplice ed efficiente da parte del paziente (*statement* 26; punteggio 8). In particolare, è stato sottolineato che il basso rischio di ipoglicemia tranquillizza il paziente, che si sente più sicuro nel titolare le dosi di BI. Gli esperti hanno concordato, anche se con un livello di rilevanza inferiore (*statement* 27; punteggio 7), che la flessibilità nei tempi di somministrazione delle 2BI rispetto ai tempi abituali consente un più facile raggiungimento degli obiettivi glicemici. Mentre in linea di principio la flessibilità nei tempi di somministrazione potrebbe facilitare la titolazione e migliorare l'aderenza al trattamento, in particolare nei pazienti con abitudini di vita irregolari, alcuni membri del panel hanno sottolineato la mancanza di prove concrete a sostegno di questa affermazione. Allo stesso modo, c'è stato accordo che la flessibilità nei tempi di somministrazione degli analoghi delle 2BI di seconda generazione consente una migliore aderenza terapeutica (*statement* 28; punteggio 7,5). Anche in questo caso il consenso si è basato principalmente su basi teoriche e sull'esperienza personale dei partecipanti, mentre mancano ancora solide evidenze scientifiche. Infine, vi è stato un ampio consenso (*statement* 29; punteggio 9) sul fatto che le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dei 2BI consentono la loro somministrazione in diversi momenti della giornata (ad esempio al mattino).

## Discussione

Sin dalla sua scoperta, la terapia insulinica ha rappresentato un pilastro nella terapia del T2D, dove l'integrazione di insulina è spesso necessaria per ottenere un adeguato controllo glicemico. Tuttavia, la rivoluzione nell'approccio terapeutico al T2D osservata negli ultimi decenni<sup>(1,2)</sup> impone un ripensamento del posizionamento della terapia insulinica in questo contesto. Questo progetto Delphi mirava a coprire diverse aree di incertez-

za relative alla terapia insulinica nel T2D, ed ha fornito importanti indicazioni utili per la pratica clinica.

- Innanzitutto, in un'epoca di grande enfasi all'approccio "treat to benefit", viene ribadita l'importanza del raggiungimento di target glicemici adeguati al fine di prevenire o ritardare l'insorgenza delle complicanze microvascolari<sup>(1,2,8)</sup> e di quelle macrovascolari<sup>(11-13)</sup>. Inoltre, è stata ribadita l'importanza di un raggiungimento precoce degli obiettivi glicemici durante il decorso del diabete, a causa dell'effetto legacy<sup>(14)</sup>. Tuttavia, è necessario un approccio integrato, non limitato alla correzione dell'iperglicemia<sup>(15)</sup>, e raggiungere i target glicemici desiderati minimizzando il rischio di ipoglicemie.
- Largo consenso è stato anche ottenuto riguardo le strategie di intensificazione con insulina basale, che dovrebbe essere un'aggiunta, e non un sostituto, delle terapie con effetto protettivo cardio-renale. Tuttavia, i dati di *real-world* sull'uso dei GLP1-RA documentano come sia ancora prevalente l'approccio che prevede l'interruzione di questo farmaco e lo switch a insulina basale. In particolare, in Italia, lo studio RESTORE ha mostrato che il 67,6% dei pazienti naïve all'insulina e in terapia con GLP-1 RA che necessitavano di intensificare la terapia sono passati all'insulina basale (il 22,1% ha iniziato anche 1-3 iniezioni di insulina rapida), il 22,7% ha aggiunto la basale mantenendo il GLP-1 RA e il 9,7% è passato a FRC<sup>(4)</sup>.
- L'inerzia clinica è stata riconosciuta come un altro problema importante dai componenti del panel, e molti dati documentano che la terapia insulinica spesso viene ritardata e sottotitolata, con un impatto negativo sugli outcome clinici<sup>(16,17)</sup>. A questo riguardo, una recente analisi del database Annali AMD, utilizzando l'approccio dell'intelligenza artificiale, ha identificato i fattori clinici di inerzia nell'iniziare la terapia insulinica, concentrandosi sul ruolo dell'"attesa tollerante", ovvero i pazienti con aumento borderline dei livelli di HbA1c o che mostrano un aumento inferiore allo 0,6% tra due visite consecutive sono quelli che sperimentano l'inerzia più lunga<sup>(18)</sup>.

I partecipanti erano inoltre concordi sulla necessità di titolare tempestivamente l'insulina basale e sul fatto che la sottotitolazione può

contribuire al fallimento del trattamento<sup>(19,20)</sup>. Inoltre, c'era un forte accordo sul fatto che l'autotitolazione dell'insulina basale dovrebbe essere sempre raccomandata, tranne in quella minoranza di pazienti che non sono in grado di gestirla, anche se in questi casi è stato enfatizzato il ruolo dei caregiver. A questo riguardo, l'Italian Titration Approach Study (ITAS), ha mostrato riduzioni comparabili di HbA1c e un rischio ipoglicemico altrettanto basso in pazienti T2D scarsamente controllati e naïve all'insulina che hanno iniziato insulina glargine 300 U/mL autotitolata o titolata dal medico<sup>(21)</sup>.

- Vi era incertezza sulla questione se l'insulina basale dovesse essere aggiunta al GLP-1 RA solo dopo aver raggiunto la dose massima tollerata di GLP-1-RA. I partecipanti al panel hanno riconosciuto che le combinazioni libere hanno il vantaggio di raggiungere potenzialmente il dosaggio massimo di GLP-1 RA, massimizzando così i suoi effetti benefici "dose-dipendenti" sulla protezione cardiovascolare, nonché sulla glicemia e sul peso corporeo<sup>(22,23)</sup>. Inoltre, la combinazione libera riduce il rischio di eccessiva basalizzazione, diminuendo le unità di insulina necessarie per ottimizzare il controllo del glucosio<sup>(24)</sup>.

Di converso, i partecipanti al panel hanno concordato, anche se con un livello di rilevanza inferiore, che le FRC solitamente non consentono di raggiungere il dosaggio massimo di GLP-1 RA, limitando così potenzialmente gli effetti extraglicemici.

- È stato inoltre raggiunto un accordo relativo al minor rischio di ipoglicemia, al controllo del peso e alla semplicità di somministrazione delle FRC, che potrebbero favorire l'aderenza, mentre è stato fortemente dibattuto se le FRC possano mitigare gli effetti collaterali del GLP-1 RA, e lo *statement* corrispondente è stato considerato incerto<sup>(25,26)</sup>.
- I panelist hanno concordato sui benefici di un'intensificazione aggiungendo GLP-1 RA all'insulina basale, in combinazione fissa o libera, con i vantaggi dei benefici extra-glicemici del GLP-1 RA, come documentato dai programmi clinici Get-Goal<sup>(27,28)</sup>, Lixilan<sup>(29-31)</sup> e Dual<sup>(32-36)</sup>.

Inoltre, è stato raggiunto un forte consenso riguardo l'opportunità di rivalutare periodicamente l'effettiva necessità della terapia insulina

basal-bolus, considerando la mancanza di de-prescrizione come l'altra faccia dell'inerzia clinica.

I partecipanti hanno convenuto che l'aggiunta di GLP-1 RA può consentire una sospensione dei boli prandiali, mantenendo il controllo glicemico e migliorando la qualità della vita<sup>(37,38)</sup>. Le FRC possono rappresentare una strategia per semplificare e deintensificare da uno schema basal-bolus di insulina, come supportato dai risultati dello studio BEYOND<sup>(9)</sup>.

- I partecipanti al panel hanno mostrato un ampio consenso riguardo al minor rischio di ipoglicemia dimostrato per gli analoghi dell'insulina basale di seconda generazione<sup>(39)</sup> e per le sue conseguenze pratiche, tra cui una più semplice titolazione ed auto-titolazione e il raggiungimento di obiettivi più ambiziosi<sup>(40)</sup>. Il consenso del panel su questi aspetti è anche in linea con le linee guida italiane<sup>(8)</sup>, che raccomandano l'uso di 2BI per tutti i pazienti con T2D che necessitano di insulina basale. Inoltre, gli esperti concordano sull'importanza della flessibilità nei tempi di somministrazione e sul suo impatto sull'adesione, sebbene queste affermazioni siano meno supportate dalla letteratura attuale.

In conclusione, il processo Delphi ha consentito di focalizzare il ruolo della terapia insulinica basale alla luce delle più recenti evidenze scientifiche e di ribadire l'importanza nell'armamentario terapeutico del T2D. La disponibilità di classi di farmaci con documentata attività antiiperglicemizzante e di protezione cardio-renale consente oggi di posticipare in molti casi l'avvio della terapia insulinica e di semplificare gli schemi terapeutici. Tuttavia, rimane fondamentale iniziare in modo tempestivo la terapia insulinica quando richiesta e di titolarla in modo adeguato al raggiungimento dei target prestabiliti. La terapia con insulina basale dovrebbe sempre, salvo controindicazioni, essere avviata in aggiunta, e non in sostituzione, dei trattamenti in corso con benefici cardiorenali. Nel complesso, le insuline basali di seconda generazione dovrebbero essere preferite per il loro profilo farmacologico, la maggiore semplicità di autotitolazione e la flessibilità di somministrazione, che possono aumentare l'aderenza e migliorare i risultati.

**Punti chiave**

- Questa Delphi expert consensus affronta le domande aperte sul ruolo attuale della terapia con insulina basale nel T2D.
- Un panel di 31 esperti ha mostrato accordo sul livello di rilevanza di 29 affermazioni riguardanti la terapia con insulina basale.
- I risultati offrono una guida pratica per i medici riguardo le strategie terapeutiche che prevedono l'utilizzo di insulina basale.

**Key points**

- This Delphi expert consensus addresses open questions about the current role of basal insulin therapy in T2D.
- A panel of 31 experts showed agreement on the level of relevance of 29 statements regarding basal insulin therapy.
- The results offer practical guidance for doctors regarding therapeutic strategies involving the use of basal insulin.

**Funding**

The project was funded by Sanofi Srl, Milan.

**Competing interest**

**R. Buzzetti** received compensation or funding from the following Pharmaceutical and/or Diagnostic Companies: Sanofi, Novo Nordisk, Eli Lilly, Abbott, Astrazeneca, Vertex, Guidotti. **R. Candido** received consultancy fees from Boehringer Ingelheim, Eli-Lilly, Novo Nordisk, Astra-Zeneca, Sanofi-Aventis, Roche Diabetes Care; speaking fees from Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli-Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Mundipharma Pharmaceutical, Abbott, MSD, Neopharmed Gentili, Menarini, Essex Italia, Ascensia Diabetes. **K. Esposito** received speaking and lecture fees from Novo Nordisk and Eli Lilly and has provided consultancy services to Roche. **A. Giaccari** received speaker's fees and/or Advisory Board from Lilly, Novo-Nordisk, and Sanofi. **E. Mannucci** received consultancy and/or speaking fees from Eli Lilly, Novo Nordisk, and Sanofi. **A. Nicolucci** received funding for research from Sanofi, NovoNordisk, Alfasigma, Pkdare, AstraZeneca, Johnson&Johnson, Medtronic, Shionogi, SOBI, Meteda, and Theras. **G. Russo** is on the advisory board and received consultancy and lectures fees from Novo Nordisk, Astra Zeneca, Sanofi, Boehringer, Lilly, Mundipharma, and Sanchio.

**Bibliografia**

1. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. On behalf of the American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 46(Suppl 1):S140-S157, 2023.
2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 45:2753-2786, 2022.
3. Khunti K, Millar-Jones D. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: A focused literature review. *Prim Care Diabetes* 11:3-12, 2017.
4. Candido R, Nicolucci A, Larosa M, Rossi MC, Napoli R. RESTORE-G (Retrospective analysis on the therapeutic approaches after GLP-1 RA treatment in type 2 diabetes patients) Study Group. Treatment intensification following glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment in type 2 diabetes: The RESTORE-G real-world study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* S0939-4753(23)00294-6, 2023.
5. ORIGIN Trial Investigators; Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367:319-28, 2012.
6. Roussel R, Ritzel R, Boëlle-Le Corfec E, Balkau B, Rosenstock J. Clinical perspectives from the BEGIN and EDITION programmes: Trial-level meta-analyses outcomes with either degludec or glargine 300U/mL vs glargine 100U/mL in T2D. *Diabetes Metab* 44:402-09, 2018.
7. Owens DR, S Bailey T, Fanelli CG, Yale JF, Bolli GB. Clinical relevance of pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec (100, 200U/mL) and insulin glargine (100, 300U/mL)-a review of evidence and clinical interpretation. *Diabetes Metab* 45:330-40, 2019.
8. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2. Versione aggiornata a Dicembre 2022. [https://www.siditalia.it/pdf/LG\\_379\\_diabete\\_ed2022\\_feb2023.pdf](https://www.siditalia.it/pdf/LG_379_diabete_ed2022_feb2023.pdf).
9. Giugliano D, Longo M, Caruso P, Di Fraia R, Scappaticcio L, Gicchino M, Petrizzo M, Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. Feasibility of Simplification From a Basal-Bolus Insulin Regimen to a Fixed-Ratio Formulation of Basal Insulin Plus a GLP-1RA or to Basal Insulin Plus an SGLT2 Inhibitor: BEYOND, a Randomized, Pragmatic Trial. *Diabetes Care* 44:1353-1360, 2021.
10. Fitch K, Bernstein S, Aguilar M. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica: RAND Corporation, 2001.
11. Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 7:e42551, 2012.
12. Wang T, Zhang X, Liu J. Long-Term Glycemic Variability and Risk of Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Horm Metab Res* 54:84-93, 2022.
13. Fralick M, Colacci M, Oduyayo A, Siemieniuk R, Glynn RJ. Lowering of hemoglobin A1C and risk of cardiovascular outcomes and all-cause mortality, a meta-regression analysis. *J Diabetes Complications* 34:107704, 2020.
14. Ceriello A, Lucisano G, Prattichizzo F, et al. AMD Annals study group. The legacy effect of hyperglycemia and early use of SGLT-2 inhibitors: a cohort study with newly-diagnosed people with type 2 diabetes. *Lancet Reg Health Eur* 31:100666, 2023.

15. Rydén L, Ferrannini G, Mellbin L. Risk factor reduction in type 2 diabetes demands a multifactorial approach. *Eur J Prev Cardiol* 26(2\_suppl):81-91, 2019.
16. Peng XV, McCrimmon RJ, Shepherd L, Boss A, Lubwama R, Dex T, et al. Glycemic control following GLP-1 RA or basal insulin initiation in real-world practice: a retrospective, observational, longitudinal cohort study. *Diabetes Ther* 11:2629e45, 2020.
17. Ruiz-Negrón N, Wander C, McAdam-Marx C, Pesa J, Bailey RA, Bellows BK. Factors Associated with Diabetes-Related Clinical Inertia in a Managed Care Population and Its Effect on Hemoglobin A1c Goal Attainment: A Claims-Based Analysis. *J Manag Care Spec Pharm* 25:304-313, 2019.
18. Musacchio N, Zilich R, Ponzani P, et al. Transparent machine learning suggests a key driver in the decision to start insulin therapy in individuals with type 2 diabetes. *J Diabetes* 15:224-236, 2023.
19. Deerochanawong C, Bajpai S, Dwipayana IMP, Hussein Z, Mabunay MA, Rosales R, Tsai ST, Tsang MW. Optimizing Glycemic Control Through Titration of Insulin Glargine 100 U/mL: A Review of Current and Future Approaches with a Focus on Asian Populations. *Diabetes Ther* 8:1197-1214, 2017.
20. Chan SP, Aamir AH, Bee YM, Deerochanawong C, Paz-Pacheco E, Tiu F, Foo SH, Tan KEK, Le TQ, Saraswati MR, Bunnag P, Panusunan Sibarani R, Raza SA, Tran NQ. Practical Guidance on Basal Insulin Initiation and Titration in Asia: A Delphi-Based Consensus. *Diabetes Ther* 13:1511-1529, 2022.
21. Bonadonna RC, Giaccari A, Buzzetti R, Aimaretti G, Cucinotta D, Avogaro A, et al. Italian Titration approach study (ITAS) with insulin glargine 300 U/mL in insulin-naive type 2 diabetes: design and population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 29:496-503, 2019.
22. Honigberg MC, Chang LS, McGuire DK, Plutzky J, Aroda VR, Vaduganathan M. Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: A Review. *JAMA Cardiol* 5:1182-1190, 2020.
23. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab* 46:101102, 2021.
24. Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F. GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 35:e3082, 2019.
25. Giorgino F, Caruso I, Napoli R. Titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide: A simplified approach to glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 170:108478, 2020.
26. Goldman J, Trujillo JM. iGlarLixi: A Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine 100 U/mL and Lixisenatide for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Ann Pharmacother* 51:990-999, 2017.
27. Riddle MC, Aronson R, Home P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care* 36: 2489-2496, 2013.
28. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab* 14: 910-7, 2012.
29. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, González-Gálvez G. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care* 40:809, 2017.
30. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, Hanefeld M, Piatti P, Serusclat P, et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care* 39:2026-35, 2016.
31. Blonde L, Rosenstock J, Del Prato S, Henry R, Shehadeh N, Frias J, et al. Switching to iGlarLixi Versus Continuing Daily or Weekly GLP-1 RA in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by GLP-1 RA and Oral Antihyperglycemic Therapy: The LixiLan-G Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 42: 2108-16, 2019.
32. Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:885-93, 2014.
33. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, Courrèges JP, Handelsman Y, Lehmann LM, et al. The Efficacy of IDegLira (Insulin Degludec/Liraglutide Combination) in Adults with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with a GLP-1 Receptor Agonist and Oral Therapy: DUAL III Randomized Clinical Trial. *Diabetes Ther* 8:101-14, 2017.
34. Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Böttcher SG, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care* 37:2926-33, 2014.
35. Wysham CH, Campos C, Kruger D. Safety and Efficacy of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) and Insulin Glargine U100/Lixisenatide (iGlarLixi), Two Novel Co-Formulations of a Basal Insulin and a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, in Patients With Diabetes Not Adequately Controlled on Oral Antidiabetic Medications. *Clin Diabetes* 36:149-59, 2018.
36. Trujillo JM, Roberts M, Dex T, Chao J, White J, LaSalle J. Low incidence of gastrointestinal adverse events over time with a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide versus lixisenatide alone. *Diabetes Obes Metab* 20:2690-4, 2018.
37. Bonora BM, Rigato M, Frison V, D'Ambrosio M, Tadiotto F, Lapolla A, Simioni N, Paccagnella A, Avogaro A, Fadini GP. Deintensification of basal-bolus insulin after initiation of GLP-1RA in patients with type 2 diabetes under routine care. *Diabetes Res Clin Pract* 173:108686, 2021.
38. Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F. GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 35:e3082, 2019.
39. Roussel R, Ritzel R, Boëlle-Le Corfec E, Balkau B, Rosenstock J. Clinical perspectives from the BEGIN and EDITION programmes: Trial-level meta-analyses outcomes with either degludec or glargine 300U/mL vs glargine 100U/mL in T2D. *Diabetes Metab* 44:402-09, 2018.
40. Gupta S, Wang H, Skolnik N, Tong L, Liebert RM, Lee LK, Stella P, Cali A, Preblick R. Treatment Dosing Patterns and Clinical Outcomes for Patients with Type 2 Diabetes Starting or Switching to Treatment with Insulin Glargine (300 Units per Milliliter) in a Real-World Setting: A Retrospective Observational Study. *Adv Ther* 35:43-55, 2018.