

Semaglutide orale come opportunità per un appropriato switch terapeutico nelle persone con diabete di tipo 2: un consensus Delphi

Oral Semaglutide as an opportunity for an appropriate therapeutic switch in people with type 2 diabetes: a Delphi consensus

Matteo Bruglia¹, Francesca Cardini², Stefania Fiorini³, Antonella Guberti⁴, Silvia Haddoub⁵, Valentina Lo Preiato⁶, Alessandra Luberto⁷, Francesca Lugli⁸, Massimiliano Maiello², Elisa Manicardi⁹, Marco Marcello Marcellini¹⁰, Marcello Monesi¹, Francesca Pellicano¹¹, Daniela Piani¹², Rosa Maria Trianni¹³, Anna Vacirca¹⁴, Antonio Nicolucci¹⁵, Paolo Di Bartolo¹⁶

¹AUSL della Romagna, Rimini (RN). ²AUSL della Romagna, Riccione (RN). ³AUSL della Romagna, Cesena. ⁴AUSL Parma, Distretto di Fidenza (PR). ⁵Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma. ⁶Policlinico di Sant'Orsola, Bologna. ⁷AUSL Romagna, Ospedale Umberto I, Lugo (RA). ⁸AUSL Ferrara. ⁹AUSL della Romagna, Riccione (RN). ¹⁰AUSL Reggio Emilia. ¹¹AUSL della Romagna, Rimini (RN). ¹²Casa della Salute Cittadella S. Rocco, Ferrara. ¹³AUSL della Romagna, Ravenna. ¹⁴AUSL della Romagna, Modena. ¹⁵Ospedale Franchini, Montecchio Emilia (RE). ¹⁶AUSL Imola (BO). ¹⁵Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology – CORESEARCH, Pescara. ¹⁶Department of Specialist Medicine, Ravenna Diabetes Center, Romagna Local Health Authority, Ravenna.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Bruglia M, Cardini F, Fiorini S, Guberti A, Haddoub S, Lo Preiato V, Luberto A, Lugli F, Maiello M, Manicardi E, Marcellini MM, Monesi M, Pellicano F, Piani D, Trianni RM, Vacirca A, Nicolucci A, Di Bartolo P. Semaglutide orale come opportunità per un appropriato switch terapeutico nelle persone con diabete di tipo 2: un consensus Delphi. JAMD 28:00-00, 2025.

DOI 10.00000/jamd 25.00.0.0

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received xxx, 2025

Accepted xxx, 2025

Published xxx, 2025

Copyright © 2025 Di Bartolo P. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

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

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Corresponding author: paolo.dibartolo@auslromagna.it

Abstract

AIMS The growing availability of therapeutic approaches to type 2 diabetes (T2D) requires a rethinking of the situations where ongoing glucose-lowering treatments could be replaced by the oral GLP1 receptor agonist (GLP1-RA) semaglutide (OS). Given the considerable number of open questions, a group of experts was convened with the aim of providing, through a Delphi consensus method, practical guidance for doctors.

METHODS A group of 13 experts developed a series of 31 statements relative to the following situations: switch from injectable GLP1-RA to OS; switch from SGLT2i to OS; switch from insulin to OS; switch from DP-P4i to OS; switch from “old” oral therapies (i.e. sulphonylureas, glinides, pioglitazone, acarbose) to OS. A panel of 28 diabetologists, all operating in the Emilia Romagna region, by accessing a dedicated website, assigned 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 Panelists showed agreement for all 31 statements, all considered relevant. Panelists agreed that OS can represent in many circum-

stances a valuable alternative to injectable GLP1-RAs, other oral glucose-lowering drugs, and insulin. The choice of OS is supported by its efficacy in lowering HbA1c and body weight and by the benefits on cardiovascular outcomes and all-cause mortality. Furthermore, OS can allow a simplification of therapy in patients treated with insulin.

CONCLUSION In a continuously evolving scenario, OS therapy represents an important option in the management of T2D patients.

KEY WORDS type 2 diabetes; expert consensus; oral semaglutide.

Riassunto

OBIETTIVO La crescente disponibilità di approcci terapeutici al diabete di tipo 2 (T2D) richiede di riconsiderare le situazioni in cui i trattamenti anti-iperglicemizzanti in corso potrebbero essere sostituiti dall'agonista orale del recettore GLP1 (GLP1-RA) semaglutide (SO). Dato il considerevole numero di questioni aperte, è stato convocato un gruppo di esperti con l'obiettivo di fornire, attraverso un metodo di consenso Delphi, una guida pratica per i medici.

METODI Un gruppo di 13 esperti ha elaborato una serie di 31 affermazioni relative alle seguenti situazioni: passaggio da GLP1-RA iniettabile a SO; passaggio da SGLT2i a SO; passaggio da insulina a SO; passaggio da DPP4i a SO; passaggio da "vecchie" terapie orali (sulfaniluree, glinidi, pioglitazone, acarbose) a SO. Un panel di 28 diabetologi, tutti operanti nella regione Emilia Romagna, accedendo a un sito web dedicato, ha assegnato a ciascuna affermazione un punteggio di rilevanza su una scala a 9 punti. È stato adottato il metodo di appropriatezza RAND/UCLA per valutare l'esistenza di disaccordo tra i partecipanti.

RISULTATI I membri del panel hanno mostrato accordo per tutte le 31 affermazioni, considerate tutte pertinenti. I partecipanti hanno concordato che la SO può rappresentare in molte circostanze una valida alternativa ai GLP1-RA iniettabili, ad altri farmaci anti-iperglicemizzanti orali e all'insulina. La scelta della SO è supportata dalla sua efficacia nel ridurre i livelli di HbA1c e il peso corporeo e dai benefici sugli esiti cardiovascolari e sulla mortalità per tutte le cause. Inoltre, la SO può consentire una semplificazione della terapia nei pazienti trattati con insulina.

CONCLUSIONI In uno scenario in continua evoluzione, la terapia con SO rappresenta un'opzione importante nella gestione dei pazienti con T2D.

PAROLE CHIAVE diabete di tipo 2; consenso fra esperti; semaglutide orale.

Introduzione

L'aumento della popolazione esposta a terapie croniche, così come la perdita della protezione brevettuale per molti farmaci e l'emergere di nuovi farmaci con indicazioni terapeutiche sovrapposte, ha sollevato la questione di quanto sia sicuro, efficace e appropriato passare da una classe di farmaci all'altra con la stessa indicazione terapeutica, senza esporre il paziente a un peggioramento del profilo beneficio/rischio della terapia farmacologica⁽¹⁾.

La semaglutide orale (SO) è stata recentemente introdotta sul mercato. Questo primo agonista orale del recettore GLP1 (GLP1-RA) ha dimostrato di essere efficace nel migliorare il controllo glicemico, il peso e i fattori di rischio cardiovascolare^(2,3) nei pazienti con diabete di tipo 2 (T2D). È stata anche documentata la sicurezza cardiovascolare della SO⁽⁴⁾ e, di recente, i risultati dello studio SOUL, anticipati in un comunicato stampa, hanno confermato l'efficacia della SO nel ridurre il rischio cardiovascolare nelle persone con diabete di tipo 2 in prevenzione secondaria⁽⁵⁾. Il GLP1-RA orale può quindi rappresentare un'opportunità nel contesto di diversi potenziali scenari clinici in cui è necessario uno switch terapeutico, garantendo un'efficacia terapeutica uguale o superiore sul controllo glicemico e del peso, un'efficacia simile o addirittura maggiore in termini di protezione cardiovascolare e, in contesti specifici, una grande opportunità per semplificare la terapia. In questo senso, diventa rilevante valutare come, quando e in quale contesto clinico, uno switch terapeutico a SO può essere considerato appropriato.

L'obiettivo del PROGETTO SWITCH (the Smartest Way In The Control of an Hypercomplex disease) era raggiungere un consenso, utilizzando un approccio Delphi modificato, sulle strategie per uno switch terapeutico a SO da altri farmaci anti-iperglicemizzanti nei pazienti con T2D. A questo scopo, gli autori hanno sviluppato un questionario specifico somministrato in due round a un panel di diabetologi italiani.

Metodi

Sviluppo degli statement

Le affermazioni (statement) relative al ruolo della SO nel trattamento delle persone con T2D sono state identificate da un gruppo direttivo composto da 13 esperti nella gestione del diabete, operanti in diversi distretti sanitari della Regione Emilia Romagna. In un incontro faccia a faccia, presieduto da un moderatore del panel esperto nel facilitare discussioni di gruppo e nello sviluppo di criteri, è stato chiesto agli esperti di identificare aspetti chiave riguardanti il ruolo della SO nel T2D rispetto alle seguenti situazioni: passaggio da GLP1-RA iniettabile a SO; passaggio da SGLT2i a SO; passaggio da insulina a SO; passaggio da DPP4i a SO; passaggio da “vecchie” terapie orali (sulfaniluree, glinidi, pioglitazone, acarbosio) a SO. Sono stati identificati in totale 31 statement, raggruppati in 5 argomenti principali (Tabella 1).

Partecipanti

Data la natura dell'argomento, l'iniziativa ha coinvolto solo specialisti del diabete, essendo la gestione della terapia con GLP1-RA quasi esclusivamente gestita dai diabetologi. È stato identificato un panel di 28 diabetologi, che coprono l'intera Regione Emilia Romagna e operano in centri universitari e non universitari.

Valutazione degli statement

Nel maggio 2024, i membri del panel candidati sono stati invitati via e-mail a partecipare al progetto. Dopo l'accettazione, hanno ricevuto via e-mail le credenziali personali per accedere al sito Web dedicato, contenente le 31 affermazioni identificate dal gruppo direttivo, ed è stato chiesto loro di valutare ciascuno statement su una scala a nove punti. Le valutazioni da 1 a 3 erano classificate come irrilevanti, con una valutazione di 1 che indicava il massimo grado di irrilevanza. Le valutazioni da 7 a 9 erano classificate come pertinenti, con una valutazione di 9 che indicava il massimo grado di pertinenza. Le valutazioni da 4 a 6 erano classificate come né pertinenti né irrilevanti.

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 l'affermazione era ambigua

o non chiara. Dopo la fine del primo round, i risultati sono stati tabulati.

I punteggi attribuiti a ciascuno statement sono stati analizzati quantitativamente per valutare l'esistenza di consenso tra i partecipanti. Come descritto nel metodo di appropriatezza RAND/UCLA⁽⁶⁾, il processo è iniziato con la determinazione dell'eventuale esistenza di disaccordo tra i partecipanti utilizzando il seguente processo: in primo luogo, è stato calcolato il valore dell'intervallo interpercentile (IPR), ovvero l'intervallo di punteggio che rientrava tra il 70° e il 30° percentile; in secondo luogo, è stato calcolato il valore dell'intervallo interpercentile aggiustato per simmetria (IPRAS), che è una misura di dispersione per distribuzioni asimmetriche; infine, sono stati confrontati i valori di IPR e IPRAS per vedere se c'era disaccordo. Era presente disaccordo (mancanza di consenso) se $IPR > IPRAS$ ⁽⁶⁾.

Il disaccordo tra i partecipanti portava automaticamente a una decisione incerta. In presenza di un accordo tra i membri del panel, il valore della mediana di punteggio ottenuta determinava se l'affermazione specifica era considerata rilevante, irrilevante o incerta. Se il valore della mediana rientrava nelle categorie di risposta 7-9, allora l'affermazione era considerata rilevante, il che significa che il contenuto dell'affermazione è importante per guidare la decisione clinica. Se la mediana rientrava nel terzile inferiore della scala di risposta a 9 punti (categorie di risposta 1-3), allora l'affermazione era considerata irrilevante, il che significa che il suo contenuto non era utile per guidare la pratica clinica. Una mediana che rientrava nelle 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 della distribuzione di frequenza delle valutazioni di tutti i membri del panel sulla scala a nove punti, la valutazione mediana complessiva del panel per ciascuna delle affermazioni e un'annotazione di come il singolo partecipante aveva valutato ciascuno dei criteri. I punteggi degli altri membri del panel non sono stati rivelati. A seconda dei voti dei membri del panel, è stato anche dichiarato l'accordo o il disaccordo. Un secondo e un terzo round erano previsti per facilitare il consenso in caso di statement per i quali era stato documentato un disaccordo. Tuttavia, l'accordo è stato raggiunto al primo round per tutti gli statement, rendendo superflua un'ulteriore valutazione da parte del panel. I risultati del primo round sono stati infine condivisi e discussi con tutti i 28 diabetologi in una riunione ad hoc.

Tabella 1 | Risultati del processo Delphi.

	#	Statement	Mediana	30 th percentile	70 th percentile	IP-RAS-IPR	Accordo	Decisione
Switch da GLP1-RA iniettabile a semaglutide orale	1	Lo switch è appropriato nei pazienti con agorafobia o riluttanti a ricevere terapie iniettabili	9	8	9	14	Sì	Rilevante
	2	Lo switch è appropriato in caso di carenza/ non disponibilità del GLP1-RA iniettabile della stessa classe	8	8	9	12,125	Sì	Rilevante
	3	Lo switch è appropriato se il paziente è trattato con basse dosi di GLP1-RA iniettabile	7	6	8	5,5	Sì	Rilevante
	4	Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con un "vecchio" GLP1-RA che non raggiunge l'obiettivo di HbA1c	8	7.1	9.8	10,2375	Sì	Rilevante
	5	Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con altre terapie iniettive	7	7	8	8,375	Sì	Rilevante
	6	Lo switch è appropriato nei pazienti con difficoltà a gestire la terapia iniettiva per condizioni muscoloscheletriche o neurologiche, deficit visivo/cecità o altre disabilità in assenza di un caregiver	8	8	9	12,125	Sì	Rilevante
Switch da SGLT2i a semaglutide orale	7	Lo switch è indicato in caso di intolleranza, infezioni genitali, astenia	9	8	9	12,125	Sì	Rilevante
	8	Lo switch è appropriato se HbA1c > 7,5%, prima di valutare l'associazione delle due classi	8	7	8	8,375	Sì	Rilevante
	9	Lo switch è appropriato se BMI >30 kg/m ²	8	8	9	12,125	Sì	Rilevante
	10	Lo switch è appropriato nei pazienti con NASH/NAFLD	8	7.1	9	9,5375	Sì	Rilevante
	11	Lo switch è appropriato nei pazienti con arteriopatia periferica o piede diabetico	7	7	8	8,375	Sì	Rilevante
	12	Lo switch è indicato in caso di poliuria che compromette la qualità della vita	8	8	9	12,125	Sì	Rilevante
	13	Lo switch è appropriato nei pazienti con storia di ictus	8	7	8	8,375	Sì	Rilevante
	14	Lo switch è appropriato nei pazienti con C-peptide < 0,7 ng/ml e rischio di chetoacidosi euglicemica	8	7	8	8,375	Sì	Rilevante
Switch da insulina a semaglutide orale	15	Lo switch è appropriato nei pazienti con BMI >30 kg/m ² trattati con basse dosi di insulina	9	8	9	12,125	Sì	Rilevante
	16	Lo switch è appropriato nei pazienti con malattia cardiovascolare accertata o con molteplici fattori di rischio cardiovascolare	8	8	9	12,125	Sì	Rilevante
	17	Lo switch è appropriato per de-intensificare/semplificare la terapia	8.5	7.1	9	9,5375	Sì	Rilevante
	18	Lo switch è appropriato nei pazienti che presentano ipoglicemie	8	7	8.9	9,1625	Sì	Rilevante
	19	Lo switch è appropriato nei pazienti con elevato rischio cardiovascolare, trattati con insulina+SGLT2i (passaggio a SGLT2i + semaglutide orale)	8	7	9	9,25	Sì	Rilevante
	20	Lo switch è appropriato in caso di terapia basal-bolus a basso dosaggio con C-peptide > 0,7 ng/ml (passaggio a insulina basale + semaglutide orale)	8	8	9	12,125	Sì	Rilevante
	21	Lo switch è appropriato nei pazienti con deficit visivo/cecità o altre disabilità, in assenza di un caregiver, che non consentono la gestione della terapia iniettiva e il suo monitoraggio	8.5	8	9	12,125	Sì	Rilevante

Switch da DPP4i a semaglutide orale	22	Lo switch è appropriato nei pazienti con elevato rischio cardiovascolare	9	9	9	15	Sì	Rilevante
	23	Lo switch è appropriato nei pazienti con HbA1c non a target	9	9	9	15	Sì	Rilevante
	24	Lo switch è appropriato nei pazienti con BMI >30 kg/m ²	9	8.1	9	12,4125	Sì	Rilevante
	25	Lo switch è appropriato nei pazienti con NASH/NAFLD	9	8	9	12,125	Sì	Rilevante
	26	Lo switch è appropriato nei pazienti senza fragilità	8	7	9	9,25	Sì	Rilevante
	27	Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con la combinazione di SGLT2i + DPP4i e con HbA1c non a target (passaggio a SGLT2i + semaglutide orale)	9	8	9	12,125	Sì	Rilevante
Switch da "vecchi" agenti orali a semaglutide orale	28	Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con Sulfaniluree/Glinidi (HbA1c non a target, rischio CV/malattia CV, BMI >30 kg/m ² , ipoglicemia, eGFR <30 ml/min)	9	9	9	15	Sì	Rilevante
	29	Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con Pioglitazone (HbA1c non a target, BMI >30 kg/m ² , edema degli arti inferiori/rischio di insufficienza cardiaca)	9	9	9	15	Sì	Rilevante
	30	Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con acarbiosio (HbA1c non a target, rischio CV elevato, effetti collaterali)	9	9	9	15	Sì	Rilevante
	31	Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con metformina in combinazione con SGLT2i, se intolleranza alla metformina o eGFR < 30 mg/dl (passaggio a SGLT2i + semaglutide orale)	8	8	9	12,125	Sì	Rilevante

Risultati

Tutti i 28 diabetologi invitati hanno risposto al questionario (tasso di risposta 100%). Dopo il completamento del primo round, per nessuna delle 31 affermazioni i membri del panel hanno mostrato un disaccordo significativo (IPR<IPRAS) e tutte le affermazioni sono state considerate pertinenti. La tabella 1 riporta i risultati relativi alle singole affermazioni, mentre le tabelle 2 e 3 riassumono rispettivamente

le principali lacune di evidenza e le affermazioni con un livello di consenso più elevato emerse dal processo Delphi.

Switch da GLP1-RA iniettabile a semaglutide orale

I membri del panel hanno raggiunto un pieno accordo (statement n. 1; valore mediano di 9) sull'appropriatezza di un passaggio da GLP1-RA iniettabile a SO nei pazienti con agorafobia o che non vogliono

Tabella 2 | Lacune nelle evidenze emerse dal processo Delphi (statement con punteggio <8).

Item #	Statement	Punteggio	Commento
3	Lo switch è appropriato se il paziente è trattato con basse dosi di GLP1-RA iniettabile	7	Il passaggio alla terapia orale renderebbe la gestione della malattia meno gravosa. D'altro canto, i pazienti con T2D sono spesso trattati con terapie orali multiple a lungo termine oltre ai farmaci anti-iperglicemizzanti, aumentando così il rischio di scarsa aderenza.
5	Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con altre terapie iniettive	7	
11	Lo switch è appropriato nei pazienti con arteriopatia periferica o piede diabetico	7	Una nota di cautela è emersa dai risultati di un rischio aumentato di amputazioni nello studio randomizzato CANVAS. Tuttavia, questo non era un endpoint pre-specificato e non è stato osservato negli altri studi sugli SGLT2i o negli studi prospettici a lungo termine. Inoltre, nelle analisi post-hoc, questi farmaci hanno avuto effetti cardiovascolari e renali benefici nelle persone con arteriopatia periferica. Inoltre, il trattamento con semaglutide orale è stato associato a una riduzione dei MACE rispetto al placebo, indipendentemente dalla presenza di arteriopatia periferica.

Tabella 3 | Riassunto degli statement con alto livello di consenso (punteggio ≥ 8).

<p>Switch GLP1-RA iniettabile a semaglutide orale</p> <ul style="list-style-type: none"> Lo switch è appropriato nei pazienti con agofobia o riluttanti a ricevere terapie iniettabili (Statement #1) Lo switch è appropriato in caso di carenza/non disponibilità del GLP1-RA iniettabile della stessa classe (Statement #2) Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con un “vecchio” GLP1-RA che non raggiunge l’obiettivo di HbA1c (Statement #4) Lo switch è appropriato nei pazienti con difficoltà a gestire la terapia iniettiva per condizioni muscoloscheletriche o neurologiche, deficit visivo/cecità o altre disabilità in assenza di un caregiver (Statement #6)
<p>Switch da SGLT2i a semaglutide orale</p> <ul style="list-style-type: none"> Lo switch è indicato in caso di intolleranza, infezioni genitali, astenia (Statement #7) Lo switch è appropriato se HbA1c > 7,5%, prima di valutare l’associazione delle due classi (Statement #8) Lo switch è appropriato se BMI >30 kg/m² (Statement #9) Lo switch è appropriato nei pazienti con NASH/NAFLD (Statement #10) Lo switch è indicato in caso di poliuria che compromette la qualità della vita (Statement #12) Lo switch è appropriato nei pazienti con storia di ictus (Statement #13) Lo switch è appropriato nei pazienti con C-peptide < 0,7 ng/ml e rischio di chetoacidosi euglicemica (Statement #14)
<p>Switch da insulina a semaglutide orale</p> <ul style="list-style-type: none"> Lo switch è appropriato nei pazienti con BMI >30 kg/m² trattati con basse dosi di insulina (Statement #15) Lo switch è appropriato nei pazienti con malattia cardiovascolare accertata o con molteplici fattori di rischio cardiovascolare (Statement #16) Lo switch è appropriato per de-intensificare/semplificare la terapia (Statement #17) Lo switch è appropriato nei pazienti che presentano ipoglicemie (Statement #18) Lo switch è appropriato nei pazienti con elevato rischio cardiovascolare, trattati con insulina+SGLT2i (passaggio a SGLT2i + semaglutide orale) (Statement #19) Lo switch è appropriato in caso di terapia basal-bolus a basso dosaggio con C-peptide > 0,7 ng/ml (passaggio a insulina basale + semaglutide orale) (Statement #20) Lo switch è appropriato nei pazienti con deficit visivo/cecità o altre disabilità, in assenza di un caregiver, che non consentono la gestione della terapia iniettiva e il suo monitoraggio (Statement #21)
<p>Switch da DPP4i a semaglutide orale</p> <ul style="list-style-type: none"> Lo switch è appropriato nei pazienti con elevato rischio cardiovascolare (Statement #22) Lo switch è appropriato nei pazienti con HbA1c non a target (Statement #23) Lo switch è appropriato nei pazienti con BMI >30 kg/m² (Statement #24) Lo switch è appropriato nei pazienti con NASH/NAFLD (Statement #25) Lo switch è appropriato nei pazienti senza fragilità (Statement #26) Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con la combinazione di SGLT2i + DPP4i e con HbA1c non a target (passaggio a SGLT2i + semaglutide orale) (Statement #27)
<p>Switch da “vecchi” agenti orali a semaglutide orale</p> <ul style="list-style-type: none"> Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con Sulfaniluree/Glinidi (HbA1c non a target, rischio CV/malattia CV, BMI >30 kg/m², ipoglicemia, eGFR <30 ml/min) (Statement #28) Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con Pioglitazone (HbA1c non a target, BMI >30 kg/m², edema degli arti inferiori/rischio di insufficienza cardiaca) (Statement #29) Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con acarbosio (HbA1c non a target, rischio CV elevato, effetti collaterali) (Statement #30) Lo switch è appropriato nei pazienti trattati con metformina in combinazione con SGLT2i, se intolleranza alla metformina o eGFR < 30 mg/dl (passaggio a SGLT2i + semaglutide orale) (Statement #31)

essere trattati con terapia iniettiva. È stato raggiunto un accordo generale, con una valutazione mediana di 8, in merito alla possibilità di passare a SO in quelle circostanze in cui vi è carenza o difficoltà nell’accesso alla terapia iniettabile con GLP1-RA (statement n. 2).

Inoltre, i membri del panel hanno convenuto, sebbene con un livello di rilevanza inferiore, che il passaggio a SO sarebbe appropriato qualora il paziente fosse trattato con basse dosi di GLP1-RA iniettabile (statement n. 3, valutazione mediana 7).

Un’altra circostanza in cui il passaggio a SO è stato ritenuto appropriato è rappresentata dal-

la difficoltà di raggiungere il target desiderato di HbA1c con GLP1-RA iniettabili che esercitano un effetto anti-iperglicemizzante inferiore (statement n. 4, valutazione mediana 8). Nonostante l’accordo, un livello di rilevanza inferiore è stato attribuito alla possibilità di passare da GLP1-RA iniettabile a orale se il paziente sta ricevendo altre terapie iniettive (statement n. 5, valutazione mediana 7). Infine, i partecipanti hanno concordato che SO rappresenterebbe un’opzione preziosa nei pazienti che hanno difficoltà a gestire una terapia iniettiva (statement n. 6, valutazione mediana 8).

Switch da SGLT2i a semaglutide orale

È stato raggiunto un totale accordo sul fatto che la SO possa rappresentare una scelta appropriata per sostituire la terapia con SGLT2i quando quest'ultima è scarsamente tollerata o causa effetti collaterali (statement n. 7, valutazione mediana 9). Inoltre, i partecipanti hanno concordato che SO potrebbe essere utilizzata per sostituire un SGLT2i quando il target desiderato di HbA1c non viene raggiunto, prima di considerare l'opzione di utilizzare il GLP1-RA in add-on alla terapia con SGLT2i in corso (statement n. 8, valutazione mediana 8). È stato sottolineato che il trattamento con SGLT2i dovrebbe essere mantenuto in presenza di indicazioni specifiche (ad es. insufficienza cardiaca, malattia renale cronica). Il passaggio da un SGLT2i a SO è stato inoltre considerato appropriato nei pazienti con obesità (statement n. 9, valutazione mediana 8) e in quelli con NASH/NAFLD (statement n. 10, valutazione mediana 8). Nonostante il raggiungimento del consenso sulla sua pertinenza, è stata assegnata una valutazione inferiore all'affermazione a sostegno del passaggio da SGLT2i a SO nei pazienti con arteriopatia periferica (PAD) o piede diabetico (statement n. 11, valutazione mediana 7).

La presenza di poliuria che disturba la qualità della vita è stata considerata un'altra indicazione per il passaggio da SGLT2i a SO (statement n. 12, valutazione mediana 8).

I componenti del panel hanno anche convenuto che i pazienti con anamnesi di ictus dovrebbero essere candidati al passaggio da SGLT2i a SO (statement n. 13, valutazione mediana 8).

Infine, i partecipanti hanno concordato che il passaggio da SGLT2i a SO sarebbe appropriato per i pazienti con bassa funzionalità residua delle cellule beta (C-peptide <0,7 ng/ml), a rischio di chetoacidosi euglicemica (statement n. 14, valutazione mediana 8).

Switch da insulina a semaglutide orale

I membri del panel hanno raggiunto un accordo riguardo le diverse circostanze in cui potrebbe essere consigliabile passare dalla terapia insulinica alla SO. È stato ottenuto un alto livello di consenso in merito all'appropriatezza del passaggio a SO nel caso di pazienti con obesità che richiedono basse dosi di insulina (statement n. 15, valutazione mediana 9). Analogamente, è stato concordato che i pazienti con malattia cardiovascolare accertata o portatori

di più fattori di rischio cardiovascolare trarrebbero beneficio dalla sostituzione della terapia insulinica con SO (statement n. 16, valutazione mediana 8). SO è stata anche considerata un'opzione preziosa per de-intensificare e semplificare la terapia anti-iper-glicemizzante (statement n. 17, valutazione mediana 8,5). Sulla stessa linea, il passaggio dall'insulina a SO è stato ritenuto appropriato per i pazienti che presentano ipoglicemia (statement n. 18, punteggio mediano 8). Inoltre, nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare trattati con la combinazione di insulina più SGLT2i, i componenti del panel hanno convenuto che l'insulina potrebbe essere sostituita da SO, mantenendo la terapia con SGLT2i (statement n. 19, valutazione mediana 8).

È stato inoltre raggiunto un accordo sull'appropriatezza del passaggio da insulina rapida a SO nei pazienti trattati con basse dosi di insulina in uno schema basale-bolus e con livelli di C-peptide superiori a 0,7 ng/ml (statement n. 20, valutazione mediana 8). Infine, è stato raggiunto un forte consenso sull'appropriatezza del passaggio da insulina a SO nei pazienti con deficit visivo/cecità o altre disabilità che impediscono, in assenza di un caregiver, la gestione della terapia iniettiva e il suo monitoraggio (statement n. 21, valutazione mediana 8,5).

Switch da DPP4i a semaglutide orale

È stato raggiunto un forte accordo tra i membri del panel in merito all'appropriatezza del passaggio da DPP4i a SO nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare (statement n. 22, valutazione mediana 9) e in quelli con HbA1c non a target (statement n. 23, valutazione mediana 9). Ulteriori caratteristiche dei pazienti che suggerivano l'opportunità di passare da DPP4i a SO erano l'obesità (statement n. 24, valutazione mediana 9), la presenza di NASH/NAFLD (statement n. 25, valutazione mediana 9) e l'assenza di una condizione di fragilità (statement n. 26, valutazione mediana 9). I membri del panel hanno inoltre ritenuto appropriato sostituire il DPP4i, quando somministrato in combinazione con un SGLT2i, nel caso in cui il target terapeutico desiderato non venga raggiunto (statement n. 27, valutazione mediana 9).

Switch da "vecchi" farmaci orali a semaglutide orale

I partecipanti hanno raggiunto un forte accordo sull'appropriatezza del passaggio da secretagoghi (sulfaniluree, glinidi) a SO in molte circostanze, tra

le quali scarso controllo metabolico, elevato rischio cardiovascolare, obesità, esperienza di ipoglicemia o ridotta velocità di filtrazione glomerulare (eGFR <30 ml/min) (statement n. 28, valutazione mediana 9). Analogamente, il passaggio da pioglitazone a SO è stato raccomandato nei pazienti con HbA1c non a target, in quelli con obesità e in quelli a rischio di insufficienza cardiaca (statement n. 29, valutazione mediana 9). SO è stata inoltre considerata una valida alternativa all'acarbiosio in caso di scarso controllo metabolico, elevato rischio cardiovascolare o scarsa tollerabilità dell'acarbiosio (statement n. 30, valutazione mediana 9). Infine, nei pazienti trattati con la combinazione di metformina più SGLT2i, SO può rappresentare un valido sostituto della metformina quando questo farmaco è scarsamente tollerato o in caso di funzionalità renale compromessa (eGFR <30 ml/min) (statement n. 31, valutazione mediana 8).

Discussione

Questa consensus Delphi indica che i diabetologi di una delle principali regioni italiane percepiscono la semaglutide orale come un'opportunità per un passaggio da altre terapie anti-iperlipemicizzanti nelle persone con T2D.

È stato ottenuto un consenso per 31 affermazioni riguardanti il passaggio a SO da GLP1-RA iniettabili, inibitori SGLT2, terapia insulinica, inibitori DPP4 e altri "vecchi" agenti orali.

Per nessuna delle 31 affermazioni i membri del panel hanno mostrato un disaccordo significativo e tutte le affermazioni sono state considerate pertinenti.

I membri del panel hanno pienamente concordato sul fatto che il passaggio a SO da GLP1-RA iniettabile è appropriato nei casi di fobia degli aghi o di non volontà di essere trattati con terapia iniettiva. A questo proposito, è stato sottolineato che i pazienti naïve alla terapia iniettabile attribuiscono grande importanza alla via di somministrazione, preferendo la via orale. Tuttavia, la via di somministrazione rimane una questione importante anche per i pazienti non naïve alla terapia iniettiva⁽⁷⁾. Anche la carenza o la difficoltà di accesso alla terapia iniettabile con GLP1-RA è stata considerata come una valida ragione per passare a SO. Le carenze inaspettate di farmaci a base di GLP1-RA a lunga durata d'azione sono emerse alla fine del 2022 e sono persistite per tutto il 2023 e il 2024^(8,9). Queste carenze si sono verificate prevalentemente a

causa di un aumento inaspettato della domanda di GLP1-RA, senza un appropriato adeguamento della produzione. I partecipanti hanno concordato che in queste circostanze è giustificato il passaggio da GLP1-RA sottocutaneo a orale. Infatti, i dati sperimentali mostrano che i livelli circolanti di semaglutide si sovrappongono con le formulazioni orali rispetto a quelle iniettabili⁽¹⁰⁾ e i dati del mondo reale confermano che le formulazioni orali e iniettabili di semaglutide hanno un'efficacia simile nel ridurre i livelli di HbA1c e il peso corporeo⁽¹¹⁾.

Inoltre, è stato concordato che SO potrebbe rappresentare un'opzione preziosa per i pazienti che non riescono a raggiungere il loro target di HbA1c con altri GLP1-RA. A questo proposito, i dati mostrano costantemente che SO al dosaggio di 14 mg/die ha una migliore efficacia in termini di riduzione di HbA1c rispetto ad altri GLP1-RA^(12,13).

È stato ottenuto un livello di consenso inferiore per quanto riguarda il passaggio da altri GLP1-RA a SO nel caso di pazienti trattati con basse dosi di GLP1-RA iniettabile o che ricevono altre terapie iniettive. È stato sostenuto che il passaggio alla terapia orale renderebbe la gestione della malattia meno gravosa. D'altro canto, i pazienti con T2D sono spesso trattati con multiple terapie orali a lungo termine oltre ai farmaci anti-iperlipemicizzanti, aumentando così il rischio di scarsa aderenza⁽¹⁴⁾. È stato raggiunto un forte accordo nel considerare SO come alternativa a una terapia con SGLT2i, in caso di effetti collaterali o presenza di poliuria che disturba la qualità della vita. Inoltre, SO è stata considerata un valido sostituto di SGLT2i quando non vengono raggiunti i target di HbA1c, prima di esplorare la possibilità di aggiungere GLP1-RA alla terapia con SGLT2i. Questa affermazione è stata supportata da prove scientifiche che documentano una maggiore riduzione dei livelli di HbA1c con SO rispetto a SGLT2i (15,16). Tuttavia, i partecipanti hanno concordato di mantenere il trattamento con SGLT2i in presenza di situazioni cliniche specifiche come insufficienza cardiaca e malattia renale cronica. Anche l'obesità e la presenza di NASH/NAFLD nei soggetti con T2D sono state considerate come condizioni a supporto del passaggio da SGLT2i a SO. A questo riguardo, un effetto maggiore di SO rispetto a SGLT2i sul peso corporeo è stato chiaramente documentato^(15,17). Per quanto riguarda la NASH/NAFLD, le prove suggeriscono che la semaglutide può rappresentare una terapia efficace^(18,19) sebbene non sia attualmente approvata come trattamento per la NASH. I partecipanti hanno

anche preso in considerazione i risultati dello studio ESSENCE, recentemente annunciati in un comunicato stampa, che hanno dimostrato come 2,4 mg di semaglutide settimanale abbiano migliorato statisticamente la fibrosi epatica senza peggiorare la steatoepatite e hanno portato alla risoluzione della steatoepatite senza peggiorare la fibrosi epatica nelle persone con diabete di tipo 2 e MASH rispetto al placebo⁽²⁰⁾.

È stato raggiunto un livello di consenso inferiore per il passaggio da un trattamento con SGLT2i a SO in pazienti con arteriopatia periferica (PAD) o piede diabetico. Una nota di cautela riguardo all'uso di SGLT2i in pazienti con PAD è emersa dai risultati di un aumentato rischio di amputazioni nello studio randomizzato CANVAS⁽²¹⁾. Tuttavia, questo non era un endpoint pre-specificato e non è stato osservato negli altri studi sugli inibitori di SGLT2 o in studi prospettici a lungo termine, come concluso nel documento di consenso ADA-EASD 2022⁽²²⁾. Inoltre, nelle analisi post-hoc, questi farmaci hanno avuto effetti cardiovascolari e renali benefici nelle persone con arteriopatia periferica⁽²³⁾. D'altra parte, il trattamento con SO è stato associato a una riduzione di MACE rispetto al placebo, indipendentemente dallo stato di PAD⁽²⁴⁾. I partecipanti hanno concordato che i pazienti con anamnesi di ictus dovrebbero essere candidati al passaggio da SGLT2i a SO. La raccomandazione si basava sulle prove cumulative che mostravano come il trattamento con GLP1-RA riduca il rischio di ictus⁽²⁵⁾, mentre non è emerso alcun effetto significativo di SGLT2i su questo outcome⁽²⁶⁾.

Una bassa funzione residua delle cellule beta è stata anche considerata come una condizione in cui un passaggio dalla terapia con SGLT2i a SO dovrebbe essere considerato altamente appropriato. L'affermazione è supportata da evidenze che mostrano che la chetoacidosi diabetica euglicemica secondaria a SGLT2i nel T2D è un fenomeno raro ma sempre più segnalato⁽²⁷⁾.

Per quanto riguarda la terapia insulinica, i componenti del panel hanno concordato che ci sono diverse situazioni in cui sarebbe consigliabile un passaggio a SO. Un passaggio dalla terapia insulinica a SO è stato considerato appropriato nel caso di pazienti con obesità che richiedono basse dosi di insulina. L'affermazione è supportata da dati del mondo reale che mostrano come la sospensione dell'insulina preprandiale sia fattibile in circa il 50% dei pazienti con T2D, in particolare quelli con una migliore funzione residua delle cellule beta (più giovani, con una du-

rata della malattia più breve, HbA1c più bassa e che necessitano di dosi di insulina più basse)⁽²⁸⁾. I partecipanti hanno concordato che l'aggiunta di SO potrebbe consentire la sospensione dei boli prandiali mantenendo il controllo glicemico e migliorando la qualità della vita, come supportato da una consistente mole di letteratura⁽²⁹⁾. Il passaggio dall'insulina a SO è stato inoltre considerato appropriato nei soggetti con malattia cardiovascolare accertata o con molteplici fattori di rischio cardiovascolare. L'affermazione è supportata da prove scientifiche che dimostrano i benefici di SO sugli esiti cardiovascolari e sulla mortalità per tutte le cause⁽⁴⁾. In questa direzione, i membri del panel hanno convenuto che nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare trattati con la combinazione di insulina più SGLT2i, l'insulina potrebbe essere sostituita da SO, mantenendo la terapia con SGLT2i, per l'effetto sinergico delle due classi di farmaci sulla riduzione del glucosio e del peso, sulla protezione renale e cardiovascolare e sui benefici sul rischio di mortalità⁽³⁰⁾. Secondo i partecipanti, il passaggio dall'insulina a SO dovrebbe anche essere preso in considerazione per de-intensificare e semplificare la terapia anti-iperglicemizzante. Con l'avanzare dell'età dei pazienti con T2D, potrebbe diventare consigliabile semplificare i regimi insulinici complessi a causa di un declino della capacità di autogestione. La semplificazione del trattamento mira a ridurre la complessità dei regimi di trattamento, inclusi, ma non limitati a, tempi di somministrazione inferiori e meno controlli della glicemia. I risultati degli RCT suggeriscono che è possibile passare da un regime insulinico basal-bolus a una combinazione di insulina basale più GLP1-RA, con analogo o migliore controllo glicemico, meno iniezioni, più basse dosi di insulina, meno ipoglicemie e maggiore soddisfazione per la terapia⁽³¹⁾. Gli argomenti riportati a favore di questo approccio includono un rischio inferiore di ipoglicemia, protezione cardio-renale, riduzione del numero di iniezioni giornaliere, nessuna necessità di intensificazione dell'automonitoraggio del glucosio. Il passaggio dall'insulina a SO è stato anche considerato consigliabile nei pazienti con deficit visivo/cecità o altre disabilità che impediscono, in assenza di un caregiver, la gestione della terapia iniettiva e il suo monitoraggio. È stato raggiunto un forte livello di accordo per il passaggio dall'insulina a SO nei pazienti che manifestano ipoglicemia e nei pazienti trattati con basse dosi di insulina in uno schema basal-bolus in presenza di livelli di C-peptide superiori a 0,7 ng/ml, considerati indicativi di una riserva

di cellule beta preservata⁽³²⁾. Inoltre, è stato descritto un miglioramento della funzione delle cellule beta a seguito del trattamento con semaglutide⁽³³⁾. È stato raggiunto un forte accordo sulla necessità di passare da DPP4i a SO nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, sulla base della grande quantità di prove a sostegno del ruolo protettivo cardiovascolare dei GLP1-RA rispetto all'effetto neutro di DPP4i. Inoltre, sulla base delle prove del maggiore effetto ipoglicemizzante di semaglutide orale rispetto a DPP4i⁽¹⁷⁾, il passaggio è stato ritenuto appropriato per i pazienti non a target per HbA1c. In aggiunta, la presenza di obesità o NASH/NAFLD e l'assenza di una condizione di fragilità supportano il passaggio da DPP4i a un GLP1-RA orale. Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto, è stato notato che, sebbene i DPP4i possano essere meglio tollerati dai pazienti fragili, le evidenze disponibili suggeriscono che GLP1-RA può migliorare i risultati cardiovascolari e la mortalità anche tra gli individui fragili⁽³⁴⁾. Nei pazienti trattati con l'associazione SGLT2i/DPP4i, i partecipanti hanno concordato che il passaggio da DPP4i a SO dovrebbe essere preso in considerazione anche quando non vengono raggiunti gli obiettivi terapeutici desiderati. A questo proposito, è stato ribadito che i pazienti possono trarre beneficio dall'effetto additivo di SGLT2i e SO sulla protezione cardio-renale. I partecipanti hanno fortemente concordato sulla desiderabilità del passaggio da secretagoghi a SO in molte circostanze, tra cui scarso controllo metabolico, elevato rischio cardiovascolare, obesità, esperienza di ipoglicemia o malattia renale cronica. Le evidenze esistenti documentano chiaramente la superiorità di SO rispetto ai secretagoghi in tutte queste situazioni⁽¹⁶⁾. Il passaggio da pioglitazone a SO è stato altamente raccomandato nei pazienti con HbA1c non a target, in quelli con obesità e nei soggetti ad alto rischio di insufficienza cardiaca. È stato suggerito di passare dall'acarbosio a SO in caso di scarso controllo metabolico, elevato rischio cardiovascolare o scarsa tollerabilità dell'acarbosio. Come commento generale, SO mostra una maggiore efficacia rispetto ai "vecchi" farmaci anti-iperglicemizzanti in termini di controllo metabolico, perdita di peso, rischio di ipoglicemia e protezione cardiorenale. Infine, i membri del panel hanno sottolineato come nei pazienti trattati con la combinazione di metformina più SGLT2i, SO dovrebbe sostituire la metformina, quando questo farmaco non è tollerato o in caso di grave malattia renale cronica. In conclusione, questa consensus suggerisce scenari clinici in cui dovrebbe essere preso in considerazione

il passaggio a SO da altre terapie, garantendo al paziente un'efficacia terapeutica uguale o maggiore sul controllo glicemico e del peso e/o un'efficacia simile o addirittura maggiore in termini di protezione cardiovascolare. Inoltre, non dovrebbe essere trascurata la possibilità di un passaggio a SO per una semplificazione della terapia.

Similmente ad altre consensus Delphi⁽³⁵⁾, questa iniziativa offre indicazioni che bilanciano le raccomandazioni cliniche con i bisogni insoddisfatti dei pazienti, fornendo una guida pragmatica per la nostra pratica clinica quotidiana e sottolineando come, nelle persone con diabete di tipo 2, un "semplice" passaggio alla semaglutide orale da altre opzioni terapeutiche potrebbe rappresentare il "modo più intelligente per controllare questa malattia ipercomplessa".

Bibliografia

1. Belleudi V, Addis A. Switch: come passare indenni da un farmaco all'altro [Switching from one drug therapy to another with the same therapeutic indication without harms]. *Recenti Prog Med* 108(11):451-453, 2017.
2. Zhang L, Hua Z, Fang Z, Wei J, Lin Y. Efficacy and Safety of Oral Semaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes: a Meta-Analysis. *J Clin Pharmacol* 64(10):1312-1325, 2024.
3. Singh AK, Singh R, Singh A, Misra A. Efficacy and safety of oral semaglutide in type 2 diabetes: a systematic review of real-world evidence. *Diabetes Metab Syndr* 18(5):103024, 2024.
4. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen M, Vilsbøll T, Warren ML, Bain SC. PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 381(9):841-851, 2019.
5. <https://www.novonordisk.com/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=171480> Accessed on November 27, 2024.
6. Fitch K, Bernstein S, Aguilar M. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual Santa Monica: RAND Corporation, 2001.
7. Marchesini G, Pasqualetti P, Anichini R, Caputo S, Memoli G, Ponzani P, Resi V, Rizzo M, Serviddio G, Zanette G. Patient preferences for treatment in type 2 diabetes: the Italian discrete-choice experiment analysis. *Acta Diabetol* 56(3):289-299, 2019.
8. Whitley HP, Trujillo JM, Neumiller JJ. Special Report: Potential Strategies for Addressing GLP-1 and Dual GLP-1/GIP Receptor Agonist Shortages. *Clin Diabetes*. Summer 41(3):467-473, 2023.
9. EU actions to tackle shortages of GLP-1 receptor agonists.
10. <https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-actions-tackle-shortages-glp-1-receptor-agonists> Accessed on November 27, 2024.
11. Overgaard RV, Hertz CL, Ingwersen SH, Navarria A, Drucker DJ. Levels of circulating semaglutide determine reductions in HbA1c and body weight in people with type 2 diabetes. *Cell Rep Med* 2(9):100387, 2021.
12. Fadini GP, Bonora BM, Ghiani M, Anichini R, Melchionda E, Fattor B, Fazio S, Meregalli G, Giaccari A, Avogaro A, Consoli A.

- GLIMPLES study investigators. Oral or injectable semaglutide for the management of type 2 diabetes in routine care: A multicentre observational study comparing matched cohorts. *Diabetes Obes Metab* 26(6):2390-2400, 2024.
13. Chubb B, Gupta P, Gupta J, Nuhoho S, Kallenbach K, Orme M. Once-Daily Oral Semaglutide Versus Injectable GLP-1 RAs in People with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin: systematic Review and Network Meta-analysis. *Diabetes Ther* 12(5):1325-1339, 2021.
 14. Xia L, Shen T, Dong W, Su F, Wang J, Wang Q, Niu S, Fang Y. Comparative efficacy and safety of 8 GLP-1RAs in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 177:108904, 2021.
 15. Gow K, Rashidi A, Whithead L. Factors Influencing Medication Adherence Among Adults Living with Diabetes and Comorbidities: a Qualitative Systematic Review. *Curr Diab Rep* 24(2):19-25, 2024.
 16. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, Lingvay I, Søndergaard AL, Treppendahl MB, Montanya E. PIONEER 2 Investigators. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care* 42(12):2272-2281, 2019.
 17. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, Liakos A, Matthews DR, Bekiari E. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: a Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 173(4):278-286, 2020.
 18. Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, Avgerinos I, Mantsiou C, Tousinas G, Manolopoulos A, Liakos A, Malandris K, Matthews DR, Bekiari E. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 23(9):2116-2124, 2021.
 19. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratzliff V, Sanyal AJ, Sejlum AS, Harrison SA. NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 384(12):1113-1124, 2021.
 20. Mantovani A, Targher G. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: new insights from subcutaneous semaglutide. *Hepatobiliary Surg Nutr* 10(4):518-521, 2021.
 21. <https://www.novonordisk-us.com/media/news-archive/news-details.html?id=17>, 1986.
 22. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377:644-57, 2017.
 23. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 65(12):1925-66, 2022.
 24. Barraclough JY, Yu J, Figtree GA, Perkovic V, Heerspink HJL, Neuen BL, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin in patients with peripheral arterial disease: data from the CANVAS Program and CREDENCE trial. *Diabetes Obes Metab* 24(6):1072-83, 2022.
 25. Verma S, Al-Omran M, Leiter LA, Mazer CD, Rasmussen S, Saevereid HA, Sejersten Ripa M, Bonaca MP. Cardiovascular efficacy of liraglutide and semaglutide in individuals with diabetes and peripheral artery disease. *Diabetes Obes Metab* 24(7):1288-1299, 2022.
 26. Adamou A, Barkas F, Milionis H, Ntaios G. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and stroke: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Int J Stroke* 19(8):876-887, 2024.
 27. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, Tunnicliffe D, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Nicolucci A, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 372:m4573, 2021.
 28. Ata F, Yousef Z, Khan AA, Razok A, Akram J, Ali EAH, Abdalhadi A, Ibrahim DA, Al Mohanadi DSH, Danjuma MI. SGLT-2 inhibitors associated euglycemic and hyperglycemic DKA in a multicentric cohort. *Sci Rep* 11(1):10293, 2021.
 29. Bonora BM, Rigato M, Frison V, et al. 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.
 30. 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(1):e3082, 2019.
 31. Apperloo EM, Neuen BL, Fletcher RA, Jongs N, Anker SD, Bhatt DL, Butler J, Cherney DZI, Herrington WG, Inzucchi SE, Jardine MJ, Liu CC, Mahaffey KW, McGuire DK, McMurray JJV, Neal B, Packer M, Perkovic V, Sabatine MS, Solomon SD, Staplin N, Szarek M, Vaduganathan M, Wanner C, Wheeler DC, Wiviott SD, Zannad F, Heerspink HJL. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors with and without glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a SMART-C collaborative meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 12(8):545-557, 2024.
 32. Giugliano D, Longo M, Caruso P, et al. 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.
 33. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, Leslie RD. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: a Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes* 69(10):2037-2047, 2020.
 34. Kapitza C, Dahl K, Jacobsen JB, Axelsen MB, Flint A. Effects of semaglutide on beta cell function and glycaemic control in participants with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologia* 60(8):1390-1399, 2017.
 35. Kutz A, Kim DH, Wexler DJ, Liu J, Schneeweiss S, Glynn RJ, Paterno E. Comparative Cardiovascular Effectiveness and Safety of SGLT-2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and DPP-4 Inhibitors According to Frailty in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 46(11):2004-2014, 2023.
 36. Fadini GP, Disoteo O, Candido R, Di Bartolo P, Laviola L, Consoli A. Delphi-Based Consensus on Treatment Intensification in Type 2 Diabetes Subjects Failing Basal Insulin Supported Oral Treatment: Focus on Basal Insulin+GLP-1 Receptor Agonist Combination Therapies. *Diabetes Ther* 12(3):781-800, 2021.