

# Miesto fixnej titrovateľnej kombinácie iGlarLixi v terapeutickej schéme diabetes mellitus 2. typu

## The role of a fixed-ratio titratable combination of iGlarLixi in type 2 diabetes mellitus therapeutic regimen

Emil Martinka

Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Ľubochňa

✉ doc. MUDr. Emil Martinka, PhD. | martinka@nedu.sk | www.nedu.sk

Doručené do redakcie 31. 10. 2019

Prijaté po recenzii 11. 11. 2019

### Abstrakt

Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom bola donedávna možná iba pridaním prandiálneho inzulínu, čo v praxi pre pacienta znamená 4–5 injekčných podaní denne, častejší selfmonitoring glykémii, dôsledné plánovanie príjmu potravy a fyzickej aktivity vzhľadom k času a dávke podania inzulínu. V dôsledku týchto nárokov klesá záujem a adhérenca pacienta k liečbe, zvyšuje sa riziko chýb a zhoršuje sa kvalita života pacientov. Po zavedení GLP1RA do liečby DM2T sa otvorila nová možnosť intenzifikácie predošlej liečby bazálnym inzulínom a pridanie GLP1RA sa stáva preferovaným spôsobom intenzifikácie pred pridávaním prandiálnych bolusov s ohľadom na individuálny terén pacienta. Klinické štúdie, ako aj klinická prax u pacientov s DM2T predtým liečených bazálnym inzulínom ukázali, že zmena za liečbu fixnou titrovateľnou kombináciou bazálneho inzulínu glargin 100 U/ml a GLP1RA lixisenatidu (iGlarLixi) v jednom dennom podaní je efektívnejšia než up-titrácia samotného bazálneho inzulínu, či pokračovanie v maximálnych dávkach samotného GLP1RA. V porovnaní s pridaním prandiálneho inzulínu v jednej, resp. troch dávkach v režime bazál-plus, resp. bazál-bolus (IIT) u pacientov predtým liečených bazálnym inzulínom s nedostatočnou glykemickou kontrolou, vedie zmena za liečbu fixnou titrovateľnou kombináciou iGlarLixi k porovnateľnej úprave parametrov glykemickej kontroly, avšak s nižším rizikom hypoglykémie, prírastku na hmotnosti a menším počtom injekčných podaní. Liečba iGlarLixi je bezpečná, dobre znášaná a s menšími nárokmi na pacienta. U pacientov s DM2T liečených bazálnym inzulínom s nedostatočnou glykemickou kontrolou je preto možné prechod na iGlarLixi považovať za preferovaný prístup intenzifikácie.

**Kľúčové slová:** iGlarLixi – glargin – lixisenatid

### Abstract

Until recently, intensification of basal insulin therapy was only possible by adding prandial insulin, which in practice means 4–5 injections per day, more frequent self-monitoring of blood glucose, consistent planning of food intake and physical activity relative to time and dose of insulin administration. As a result of these claims, the patient's interest and adherence to treatment decreases, increases the risk of errors and impairs the quality of life of patients. After the introduction of GLP1RA into DM2T treatment, a new possibility of intensifying the previous basal insulin treatment was opened and the addition of GLP1RA became the preferred method of intensification prior to the addition of prandial boluses with respect to individual patient terrain. Clinical studies as well as clinical practice in baseline insulin-treated DM2T patients have shown that the change from fixed titration to basal insulin glargine 100 U/ml and GLP1RA lixisenatide (iGlarLixi) in one daily administration is more effective than basal alone insulin, or continuation of maximum doses of GLP1RA alone. Compared to the addition of prandial insulin in one resp. three doses in basal-plus resp. basal bolus (IIT) in patients previously treated with basal insulin with inadequate glycaemic control results in a change to fixed tetherable iGlarLix treatment to a comparable adjustment to glycaemic control parameters, but with a lower risk of hypoglycaemia, weight gain and fewer injections. iGlarLixi treatment is safe, well tolerated and with less patient requirements. Therefore, in patients with DM2T treated with basal insulin with insufficient glycaemic control, the switch to iGlarLixi can be considered the preferred intensification approach.

**Key words:** iGlarLixi – glargin – lixisenatid

## Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je veľmi časté a závažné ochorenie, ktoré vedie k poškodeniu prakticky všetkých tkanív a orgánových systémov ľudského organizmu, čím významne zvyšuje morbiditu aj mortalitu pacientov. Ide o veľmi komplexné ochorenie, ktoré okrem metabolizmu glukózy zasahuje aj do ďalších pochodov intermediárneho metabolizmu. Združuje sa s obezitou, chronickým subklinickým zápalom, dyslipidémiou, inzulínovou rezistenciou, arteriálnou hypertenziou, dysfunkciou endotelu a ďalšími patofyziologickými odchýlkami, ktoré sú spolu s glykemickou kontrolou cieľom terapeutického snaženia. Situáciu komplikuje skutočnosť, že DM2T nie je jedno ochorenie, ale heterogénna skupina s účasťou viacerých príčinných mechanizmov v rôznom pomere zastúpenia. Navyše, s trvaním ochorenia a postupným rozvojom jednotlivých komplikácií a iných komorbidít sa významne mení aj „základný terén“ pacienta, čo vyžaduje kontinuálnu úpravu zamerania, požiadaviek, cieľov a preferencií liečby. Terapeutický prístup pri každom pacientovi s DM2T preto vyžaduje individualizáciu a obvykle kombinovanú, komplexnú liečbu s využitím účinku diétnych a režimových opatrení a farmakoterapie na úrovni viacerých účinných látok. Aktuálnou „filozofiou“ prístupu k výberu účinných látok a ich preferencie je odporúčanie založené na EBM dôkaze ich morbiditno-mortalitného alebo patofyziologického benefitu pre konkrétneho pacienta, ktorá sa aktuálne zameriava najmä na prítomnosť, dôsledky a možnosti ovplyvnenia kardiovaskulárnych ochorení a postihnutia obličiek s preferenciou inhibítorov SGLT2-kotransportu (SGLT2i) a agonistov GLP1 receptorov (GLP1RA) [3,5]. Liečba musí byť súčasne aj čo najjednoduchšia, aby vytvárala predpoklad pre adekvátnu adhérenciu a komplianciu pacienta. Konečný výber často ovplyvňuje aj postoj a možnosti pacienta a znenie indikačného obmedzenia (IO), ktoré je limitom pre liečbu hradenú zo zdravotného poistenia [5].

## Inzulín v skorých štádiách liečby pacientov s DM2T

U pacientov s DM2T je liečba inzulínom prirodzeným vyústením v dôsledku vývoja ochorenia, s postupným ubúdaním vlastnej sekrécie inzulínu. Hoci sa vlastná sekrécia dostáva u týchto pacientov pod hranicu, ktorú ešte považujeme za normálnu, iba výnimočne, rela-

tívny nedostatok inzulínu k stupňu inzulínovej rezistencie sa objavuje už aj v skorších štádiách ochorenia. Kým je však potreba substitučnej liečby inzulínom v štádiu jeho nedostatku prirodzená, diskutovanou otázkou táto liečba zostáva v skorších štádiách, alebo dokonca už v čase diagnózy DM2T ako úvodnej liečby. Inzulín okrem toho, že je v rámci liečby jedinou prirodzenou a telu vlastnou látkou a najdlhšie používanou a overenou liečbou, prejavuje celý rad dôležitých biologických účinkov s komplexným benefitom. Z hľadiska patofyziológie vývoja DM2T v úvodných štádiách je dôležitá najmä skutočnosť, že inzulín šetrí vlastnú sekréciu B-buniek a spomaľuje progresiu ich dysfunkcie [5]. Z hľadiska KV-rizika je inzulín neutrálny a bezpečný.

SDS a SDiA publikovala v roku 2016 a 2018 terapeutické odporúčania, v ktorých liečbu inzulínom rozdelila do 5 oblastí, ktoré sú podrobne rozpísané v inej publikácii [5]. Najčastejším dôvodom liečby inzulínom u DM2T je zlyhanie predošlej liečby pomocou perorálnych antidiabetík (PAD), pričom najčastejšou formou iniciácie tejto liečby je podávanie bazálneho inzulínu s preferenciou bazálnych analógov prvej (galgin 100 U/ml, Levemir) alebo druhej generácie (degludek, galgin 300 U/ml) [5]. Znenie IO je pre bazálne analógy inzulínu u DM2T pomerne ústretové a ako podmienku vyžaduje predošlú liečbu aspoň jedným PAD v maximálne tolerovanej dávke. Umožňuje tak pridať inzulín už k predošlej liečbe metformínom [7].

## Intenzifikácia predošlej liečby bazálnym inzulínom pridaním GLP1RA

Iniciálna dávka pri liečbe bazálnym inzulínom predstavuje obvykle 0,1–0,15 U/kg telesnej hmotnosti (TH) s titráciou o  $\pm$  1–2 U s frekvenciou titrácie 1–2-krát v týždni, podľa prímeru glykémie nalačno (FPG) za predošlé 3 dni, a to až do dosiahnutia požadovaného glykemického cieľa, resp. do dosiahnutia cieľovej hodnoty FPG, resp. do dosiahnutia celkovej dennej dávky cca 0,5 U/kg TH. Po dosiahnutí tejto dávky už efektívita titrácie bazálneho inzulínu obvykle výrazne klesá a zvyšuje sa riziko nežiaducich účinkov. Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom bola donedávna možná iba pridaním prandiálneho inzulínu, čo v praxi pre pacienta znamená 4–5 injekčných podaní denne, častejší selfmonitoring glykémii, dôsledné plánovanie príjmu potravy a fyzickej aktivity vzhľadom k času a dávke podania inzulínu.

Tab. 1 | Bazálny inzulín a GLP1RA sa svojím spektrom účinkov vhodne dopĺňajú a potencujú

bazálny inzulín	GLP1RA
<b>pankreas</b> – odľahčuje a šetrí vlastnú sekréciu inzulínu	<b>mozog</b> – navodzuje pocit sýtosti
<b>pečeň</b> – supresia hepatálnej produkcie glukózy	<b>pankreas</b> – glukózo-dependntná sekrécia inzulínu a supresia glukagónu, fyziologická cesta účinku inzulínu, zachované pulzné vylučovanie inzulínu
<b>kostrový sval</b> – vychytávanie glukózy (hlavne v postprandiálnom období)	<b>pečeň</b> – supresia hepatálnej produkcie glukózy (supresia glukagónu)
<b>tukové tkanivo</b> – aktivácia inzulínových receptorov; stimulácia lipázy	<b>gastrointestinálny trakt</b> – spomalené vyprázdňovanie žalúdka
	<b>srdce</b> – neutrálny alebo priaznivý vplyv na kardiálne funkcie

V dôsledku týchto nárokov klesá záujem a adherencia pacienta k liečbe, zvyšuje sa riziko chýb a zhoršuje sa kvalita života pacientov. Po zavedení GLP1RA do liečby DM2T sa otvorila nová možnosť intenzifikácie predchozej liečby bazálnym inzulínom a prídanie GLP1RA sa stáva preferovaným spôsobom intenzifikácie pred pridávaním prandiálnych bolusov s ohľadom na individuálny terén pacienta. Patofyziologickým argumentom pre podanie kombinácie je, že bazálny inzulín a GLP1RA účinkujú na viacerých odlišných úrovniach a vo svojich účinkoch sa výhodne dopĺňajú, resp. svoje účinky akcentujú. Hlavné z nich sú uvedené v tab. 1.

Okrem patofyziologického zdôvodnenia vychádzajú dôležité argumenty aj z bežnej klinickej praxe. V porovnaní s intenzifikáciou liečby bazálnym inzulínom prídanim prandiálnych bolusov je pri GLP1RA významne nižšie riziko prírastku na hmotnosti a hypoglykémie. Jednoduchšia je tiež iniciácia a titrácia liečby (tab. 2). Napokon, dôležitým aspektom sú aj výhody z pohľadu pacienta. Liečba je jednoduchšia, vyžaduje sa nižšia frekvencia podaní, nižšia frekvencia selfmonitoringu glykémii, menej striktné prepočítavanie sacharidov a časového zladenia režimu jedál, menej striktné plánovanie fyzickej aktivity, menej nárokov na riešenie neplánovanej fyzickej aktivity, menšie riziko opomenutia podania a omylov pri podaní (tab. 3). To prispieva aj k zlepšeniu adherencie a kompliance pacienta, ktoré sú v súčasnosti akcentovaným klinickým problémom. Klinický efekt liečby bazálnym inzulínom a GLP1RA zvyšuje z hľadiska adherencie k liečbe fixná kombinácia oboch účinných látok podaných v jednej

injekcii 1-krát denne. V súčasnej dobe sú k dispozícii 2 takéto prípravky a to fixná kombinácia inzulínu degludek + GLP1RA liraglutidu (iDegLira), ktorá sa s úspechom používa už viac ako 2 roky, a novšia fixná kombinácia inzulínu glargin a GLP1RA lixisenatidu (iGlarLixi), ktorý je k dispozícii od 1. 7. 2019.

### Fixná titrovateľná kombinácia bazálneho inzulínu glargin a GLP1RA lixisenatidu

Efektívita a bezpečnosť liečby prípravkom iGlarLixi bola hodnotená v klinickom programe Lixilan, ktorý pozostával zo štúdií Lixilan-O [9], Lixilan-L [1] a Lixilan-G [2,4,10,11]. Podporné výsledky pre použitie prípravkov v indikácii intenzifikácie predchozej liečby bazálnym inzulínom priniesli tiež výsledky programu GetGoal Duo [8] a ďalšie [6].

#### Lixilan-O

Cieľom štúdie Lixilan-O [9] bolo posúdiť efektívitu a bezpečnosť liečby titrovateľnou fixnou kombináciou inzulínu glargin 100 U/ml a lixisenatidu (iGlarLixi) v porovnaní s liečbou obojmi komponentmi samostatne, u pacientov s DM2T nedostatočne kontrolovaných metformínom alebo kombináciou metformínu s iným perorálnym anti-diabetikom (PAD). Podmienkou pre zaradenie bola predchádzajúca liečba metformínom v trvaní minimálne 3 mesiace ± iné PAD, pri vstupnej hodnote  $HbA_{1c}$  7,5–10 %, ak pacient bol liečený iba metformínom samotným, alebo  $HbA_{1c} \geq 7,0$  % až  $\leq 9,0$  %, ak bol liečený metformínom + iným PAD vrátane inhibítora DPP4 alebo SGLT2i. Po 4 týždne trvajúcej úvodnej „run-in“ fáze, počas ktorej bola

Tab. 2 | Bazálny inzulín a GLP1RA v klinickej praxi

bazálny inzulín (napr. galgin 300 IU)	GLP1RA (napr. lixisenatid)
jednoduchá iniciácia liečby inzulínom	jednoduchá iniciácia liečby
kontrola preprandiálnych a nočnej glykémie	jednoduchá titrácia
nízke riziko hypoglykémie	kontrola FPG aj PPG
malý prírastok na TH	<b>bez rizika hypoglykémie</b>
cieľové hodnoty dosiahne cca 50–60 % pacientov	<b>redukcia TH (o 1–3 kg) alebo neutrálne</b>
	cieľové hodnoty dosiahne cca 40–60 % pacientov
	<b>vyžaduje sa menej intenzívny selfmonitoring glykémii</b>
	<b>lepšia adherencia k liečbe</b>

Tab. 3 | Bazálny inzulín a GLP1RA - praktické výhody z pohľadu pacienta

zvyšujúci sa počet podaní inzulínu a potrebu častejšieho selfmonitoringu považujú pacienti s DM2T za významný problém	fixná kombinácia iGlarLixi vytvára predpoklad pre lepšiu adherenciu pacienta k liečbe
zvyšujú sa nároky na pacienta	menej injekčných podaní (1-krát vs 4-až 5-krát)
zvyšuje sa riziko opomenutia podania inzulínu	menšia frekvencia selfmonitoringu
zvyšuje sa riziko chýb pri podávaní inzulínu	voľnejší čas aplikácie
zvyšuje sa náročnosť na SMBG	menej striktné prepočítavanie SJ a časového režimu jedál
zvyšuje sa náročnosť na kvalitatívne a kvantitatívne požiadavky v súvislosti so stravou a fyzickou aktivitou	menej striktné plánovanie fyzickej aktivity
zhoršuje sa adherencia k liečbe	menej nárokov na riešenie neplánovanej fyzickej aktivity
	menšie riziko opomenutia a omylov pri podaní
	menej stresujúca liečba
	nižšie dávky inzulínu

optimalizovaná liečba metformínom a ukončená liečba inými PAD, bolo randomizovane zaradených 1 170 pacientov buď na liečbu iGlarLixi alebo inzulínom glargin (iGlar), resp. lixisenatidom (Lixi) samotným, podávaných v jednom dennom podaní, s titráciou dávok s cieľom dosiahnutia glykémie nalačno  $< 5,6$  mmol/l, do maximálnej dávky iGlarLixi a iGlar 60 U/deň a Lixi 20  $\mu$ g/deň. Primárnym sledovaným parametrom bola zmena hodnoty HbA<sub>1c</sub> po 30 týždňoch liečby.

Oproti vstupnej priemernej hodnote HbA<sub>1c</sub> 8,1 % viedla fixná kombinácia iGlarLixi k signifikantne výraznejšej redukcii HbA<sub>1c</sub> vs iGlar, resp. Lixi (-1,6 %, vs -1,3 %, resp. 0,9 %), s dosiahnutím priemernej hodnoty HbA<sub>1c</sub> 6,5 % vs 6,8 %, resp. 7,3 % (v oboch prípadoch  $p < 0,0001$ ). V ramene s iGlarLixi vs iGlar, resp. Lixi bol tiež významne vyšší podiel pacientov, u ktorých sa dosiahla hodnota HbA<sub>1c</sub>  $< 7,0$  % (74 % vs 59 %, resp. 33 %;  $p < 0,0001$ ) ako aj hodnota HbA<sub>1c</sub>  $< 6,5$  % (56 % vs 40 %, resp. 19 %;  $p < 0,0001$ ). V redukcii glykémie nalačno (FPG) bola efektívna iGlarLixi porovnateľná s iGlar a v oboch ramenách sa dosiahli významne nižšie hodnoty FPG než v ramene Lixi (6,4 mmol/l a 6,6 mmol/l vs 8,4 mmol/l). Naproti tomu, v redukcii postprandiálnej glykémie 2 hodiny po jedle (2hPPG) viedla liečba iGlarLixi a Lixi k významne väčšiemu poklesu než liečba iGlar (-2,3 mmol/l a -3,2 mmol/l vs -0,2 mmol/l;  $p < 0,0001$  mmol/l).

Priemerná telesná hmotnosť v ramene s iGlarLixi poklesla o 0,3 kg, v ramene s Lixi o 2,3 kg, zatiaľ čo pri iGlar sa zvýšila o 1,1 kg s rozdielom oproti iGlarLixi o 1,4 kg;  $p < 0,0001$ . Dokumentovaná symptomatická hypoglykémia ( $< 3,9$  mmol/l) sa vyskytla u 26 % pacientov liečených iGlarLixi a 24 % pacientov liečených iGlar, kým u pacientov liečených Lixi o 6,4 %. Vo vyjadrení príhod glykémie na pacient/roky sa v ramene s iGlarLixi, resp. iGlar jednalo o 1,4, resp. 1,2 príhody za pacient/rok, zatiaľ čo pri Lixi 0,3 príhody za pacient/rok.

Liečba bola dobre tolerovaná vo všetkých troch ramenách. Celkový výskyt nežiaducich účinkov (56,9 % vs 48,6 %, resp. 67,4 %) vrátane závažných nežiaducich účinkov (3,8 % vs 4,1 %, resp. 3,9 %) bol medzi ramenami porovnateľný. Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli gastrointestinálne prejavy (nauzea, vracanie, hnačka), ktoré sa najčastejšie vyskytovali v ramene Lixi (iGlarLixi 1,7 %, iGlar 12,6 %, Lixi 36,9 %).

V súhrne hodnotenia výsledkov štúdie Lixilan-O je teda možné konštatovať, že liečba iGlarLixi u pacientov s DM2T nedostatočne kontrolovaných metformínom, alebo kombináciou metformínu s iným PAD sa vo väčšine sledovaných parametroch glykemickkej kontroly ukázala efektívnejšia než liečba samotným inzulínom glargin 100 U/ml, resp. samotným lixisenatidom. Lepšie hodnoty HbA<sub>1c</sub> sa u vyššieho podielu pacientov liečených iGlarLixi dosiahli bez prírastku na hmotnosti a výskytu symptomatickej hypoglykémie, čo poukazuje na výhodu oproti liečbe bazálnym inzulínom samotným, u ktorého pretrvávajú obava z hypoglykémie či prírastku na hmotnosti, ako aj nižší výskyt nauzey a iných gastrointestinálnych prejavov oproti liečbe samotným GLP1RA, s predpokladom lepšej

kompliancie. Liečbu kombináciou iGlarLixi ako iniciálnu liečbu po zlyhaní PAD však zatiaľ na Slovensku neumožňuje indikačné obmedzenie [7].

### LixiLan-L

Lixilan L [1] bola randomizovaná otvorená štúdia s paralelnými skupinami. Cieľom štúdie bolo zhodnotenie efektivity a bezpečnosti liečby fixnou kombináciou inzulínu glargin 100 U/ml a lixisenatidu (iGlarLixi) vs inzulínom glargin 100 U/ml (iGlar) samotným, u pacientov s DM2T, predtým nedostatočne kontrolovaných akýmkoľvek bazálnym inzulínom, alebo v kombinácii s najviac dvoma PAD. Podmienkou pre zaradenie bola predošlá liečba bazálnym inzulínom po dobu  $> 6$  mesiacov pri stabilnej dávke 15–40 U/deň, pri vstupnej hodnote HbA<sub>1c</sub> 7,5–10 % a glykémii nalačno  $\leq 10,0$  mmol/l (bazálny inzulín + 2 PAD), resp.  $\leq 11,1$  mmol/l (bazálny inzulín  $\pm$  metformín).

Po 6 týždňov trvajúcej úvodnej „run-in“ fáze, v rámci ktorej bola začatá alebo titrovaná liečba inzulínom glargin a ukončená liečba PAD s výnimkou metformínu, ktorý bol ponechaný, bolo randomizovane zaradených 736 pacientov v pomere 1 : 1 buď na liečbu iGlarLixi alebo iGlar podávaných 1-krát denne s titráciou dávok s cieľom dosiahnutia glykémie nalačno  $< 5,6$  mmol/l, do maximálnej dávky 60 U/deň. Primárnym sledovaným parametrom bola zmena hodnoty HbA<sub>1c</sub> po 30 týždňoch.

Počas „run-in“ fázy klesla hodnota HbA<sub>1c</sub> z 8,5 % na 8,1 %. V porovnaní s hodnotou pred randomizáciou (8,1 %), došlo v ramene s iGlarLixi k väčšiemu poklesu HbA<sub>1c</sub> než v ramene s iGlar (-1,1 % vs -0,6 %;  $p < 0,0001$ ) s dosiahnutím priemernej hodnoty HbA<sub>1c</sub> 6,9 %, resp. 7,5 %. V ramene liečenom iGlarLixi bol tiež vyšší podiel pacientov, u ktorých sa dosiahla hodnota HbA<sub>1c</sub>  $< 7$  % (55 % vs 30 %). Podobne sa pri iGlarLixi v porovnaní s iGlar dosiahol aj väčší podiel pacientov s hodnotou HbA<sub>1c</sub>  $< 6,5$  % (34 % vs 14 %). Kým hodnoty a pokles FPG bol v oboch ramenách porovnateľný, pokles 2hPPG bol v ramene s iGlarLixi významne väčší, resp. výkyvy 2hPPG významne nižšie než v ramene s iGlar (-4,7 mmol/l vs -1,4 mmol/l, resp. -3,9 mmol/l vs -0,5 mmol/l;  $p < 0,0001$ ).

Priemerná telesná hmotnosť v ramene liečenom iGlarLixi poklesla o 0,7 kg, zatiaľ čo v ramene liečenom iGlar sa zvýšila o 0,7 kg (rozdiel 1,4 kg;  $p < 0,0001$ ). Výskyt dokumentovaných ( $< 3,9$  mmol/l) symptomatických hypoglykémii bol v oboch ramenách podobný. V ramene liečenom iGlarLixi sa hypoglykémia vyskytla u 40 % pacientov a s frekvenciou 3,0 epizódy za pacient/rok, zatiaľ čo v ramene liečenom iGlar sa hypoglykémia vyskytla u 42,5 % pacientov a s frekvenciou 4,2 epizódy za pacient/rok. Podiel pacientov, u ktorých sa dosiahol HbA<sub>1c</sub>  $< 7$  % bez prírastku na hmotnosti a bez výskytu symptomatickej hypoglykémie, bol vyšší pri iGlarLixi vs iGlar (20 % vs 9 %;  $p < 0,0001$ ).

Liečba bola dobre tolerovaná v oboch ramenách. Celkový výskyt nežiaducich účinkov (53,4 % vs 52,3 %) vrátane závažných nežiaducich účinkov (5,5 % vs 4,9 %) bol medzi ramenami porovnateľný. Najčastejším nežia-

ducim účinkom boli gastrointestinálne prejavy, ktoré sa v ramene s iGlarLixi vyskytli u 17 % pacientov a v ramene s iGlar u 7,9 % pacientov.

V súhrne hodnotenia výsledkov štúdia Lixilkan-L možno konštatovať, že liečba iGlarLixi je efektívnejšia než „up-titrácia“ samotného iGlar, navyš bez zvýšeného rizika prírastku na hmotnosti a hypoglykémie. Hoci, podľa očakávania, bol výskyt gastrointestinálnych prejavov v ramene s iGlarLixi častejší, len veľmi málo (1,1 %) pacientov prerušilo liečbu iGlarLixi pre nauzeu a žiaden pre vracanie či hnačku, čo sa vysvetľuje postupnou titráciou iGlarLixi. Včasná iniciácia a postupná titrácia iGlarLixi u DM2T predtým liečených bazálnym inzulínom sa tak javí výhodnejšia než ďalšia titrácia bazálneho inzulínu, a to nielen z hľadiska dosiahnutia lepších hodnôt HbA<sub>1c</sub> u vyššieho podielu pacientov s nižším rizikom hypoglykémie, ale aj z hľadiska prírastku na hmotnosti (v porovnaní s ďalšou titráciou bazálneho inzulínu) a nižším rizikom gastrointestinálnych prejavov vďaka postupnej titráci dávky iGlarLixi.

### LixiLan-G

Lixilan G [2,4,10] bola randomizovaná otvorená štúdia s paralelnými skupinami. Cieľom štúdie bolo zhodnotenie efektivity a bezpečnosti liečby fixnou kombináciou inzulínu glargin 100 U/ml a lixisenatidu (iGlarLixi) vs pokračovanie v liečbe GLP1RA u pacientov s DM2T predtým nedostatočne kontrolovaných na maximálnej dávke, denne, alebo týždenne podávaných GLP1RA s metformínom ± pioglitazón ± SGLT2i.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1 (257 účastníkov v každej skupine) buď do terapeutického ramena, v ktorom sa pokračovalo v liečbe GLP1RA, alebo do ramena liečeného iGlarLixi. Primárnym sledovaným parametrom bola zmena hodnoty HbA<sub>1c</sub> po 26 týždňoch. Paralelnými sledovanými parametrami bol podiel pacientov, ktorí dosiahli HbA<sub>1c</sub> < 7 %, resp. < 6,5 %, a ktorí tento cieľ dosiahli bez výskytu dokumentovanej hypoglykémie < 3,9 mmol/l, resp. < 3,0 mmol/l. Sledovala sa tiež zmena FPG a zmena 2hPPG počas „meal“ testu, miera vzostupu 2hPPG, telesná hmotnosť a parametre bezpečnosti.

Po 26 týždňov trvajúcej liečbe klesla v ramene GLP1RA hodnota HbA<sub>1c</sub> z priemernej hodnoty 7,8 % na 7,4% vs 6,7% v ramene iGlarLixi, s priemernou zmenou HbA<sub>1c</sub> o -0,4 %, resp. -1,0 % (p < 0,0001). V ramene liečenom iGlarLixi vs GLP1RA sa dosiahol aj vyšší podiel pacientov s hodnotou HbA<sub>1c</sub> < 7 % (62 % vs 26 %; p < 0,0001), resp. < 6,5 % (41 vs 10 %; p < 0,0001). Podiel pacientov, u ktorých sa dosiahol pokles HbA<sub>1c</sub> < 7,0 % bez výskytu dokumentovanej hypoglykémie < 3,0 mmol/l, predstavoval pri iGlarLixi vs GLP1RA 57 % vs 25 %, a bez výskytu dokumentovanej hypoglykémie < 3,9 mmol/l 43 % vs 25 %. Napokon, v ramene liečenom iGlarLixi bol výraznejší aj pokles FPG (-2,28 vs -0,61 mmol/l; p < 0,0001), 2hPPG (-3,94 vs -1,17 mmol/l) a postprandiálnych vzostupov glykémie.

Priemerná telesná hmotnosť v ramene liečenom iGlarLixi stúpla o 1,9 kg, zatiaľ čo v ramene s GLP1RA po-

klesla o 1,1 kg. Výskyt dokumentovaných symptomatických hypoglykémii (< 3,0 mmol/l) bol vyšší v ramene iGlarLixi a predstavoval 9,4 % pacientov s frekvenciou 0,25 epizódy za pacient/rok, v skupine GLP1RA predstavoval 0,4 % s frekvenciou < 0,01 epizódy za pacient/rok. Celkový výskyt nežiaducich účinkov (NU) bol v ramene iGlarLixi vyšší než v ramene GLP1RA (63,9 % vs 47,3 %), výskyt závažných NU sa však medzi skupinami nelíšil. Najčastejšie sa vyskytovali gastrointestinálne prejavy ako nauzea, hnačka, vracanie, ktoré boli častejšie u pacientov liečených iGlarLixi vs GLP1RA (21,6 % vs 10,2 %).

V súhrne hodnotenia výsledkov štúdie Lixilan-G možno konštatovať, že u pacienta, ktorý nedosahuje cieľové hodnoty HbA<sub>1c</sub> < 7 % pri maximálne tolerovanej liečbe GLP1RA ± PAD, prispieva prechod na iGlarLixi k významnej úprave HbA<sub>1c</sub> s dosiahnutím vyššieho podielu pacientov s HbA<sub>1c</sub> < 7 % a vyššieho podielu pacientov s HbA<sub>1c</sub> < 7 % bez hypoglykémie.

### GetGoal Duo-2

GetGoal Duo-2 [8] bola randomizovaná „head to head“ otvorená štúdia s tromi paralelnými skupinami. Cieľom štúdie bolo zhodnotenie efektivity a bezpečnosti intenzifikácie predošlej liečby bazálnym analogom glargin ± 1–3 perorálne antidiabetiká pridaním lixisenatidu alebo inzulínu glulizin v jednej, resp. troch denných podaniach, u pacientov s DM2T s HbA<sub>1c</sub> > 7 %.

Podmienkou pre zaradenie bola liečba bazálnym inzulínom v trvaní minimálne 6 mesiacov ± 1–3 PAD.

Po 12 týždňoch optimalizácie liečby iGlar s ukončením podávania PAD okrem metformínu, ktorý bol ponechaný, došlo k poklesu HbA<sub>1c</sub> z 8,5 % na 7,9 %. Následne boli pacienti randomizovaní na liečbu pridaním lixisenatidu alebo glulizínu v jednej, resp. troch denných podaniach. Cieľom bolo dokázať noninferioritu liečby lixisenatidom vs glulizínom v redukcii HbA<sub>1c</sub> a superiority v zmene telesnej hmotnosti. Hodnotené boli tiež glykémia nalačno a postprandiálna glykémia, bezpečnosť a nežiaduce účinky. Po 26 týždňoch liečby došlo v ramene s lixisenatidom vs glulizínom v jednom podaní, resp. glulizínom v troch podaniach k redukcii HbA<sub>1c</sub> na 7,2 % vs 7,2 %, resp. 7,0 %. Telesná hmotnosť v ramene liečenom pridaním lixisenatidu poklesla o 0,6 kg, zatiaľ čo po pridaní inzulínu glulizin v jednom, resp. troch podaniach stúpla o 1,0 resp. 1,4 kg. Oba primárne ciele teda boli potvrdené. Symptomatické hypoglykémie boli pri liečbe lixisenatidom o 25 %, resp. 51 % menej časté než pri liečbe glulizínom v jednom, resp. troch podaniach denne, a podiel pacientov s hodnotou HbA<sub>1c</sub> < 7 % dosiahnutej bez hypoglykémie a bez prírastku na hmotnosti bol u pacientov, ktorým bol pridaný lixisenatid, vyšší než u pacientov, ktorým bol do liečby pridaný glulizín, v jednom, resp. troch podaniach [8]. Celkový výskyt nežiaducich účinkov vrátane závažných nežiaducich účinkov bol medzi skupinami porovnateľný. Najčastejšími boli gastrointestinálne prejavy, ktoré sa najčastejšie vyskytovali v ramene liečenom pridaním lixisenatidu (35,2 % vs 8,6 %, resp. 7,5 %). V súhrne hodnotenia

výsledkov štúdie GetGoal Duo-2 možno konštatovať, že pridanie GLP1RA lixisenatidu je možné považovať za preferenčný spôsob intenzifikácie predošlej liečby bazálnym inzulínom pred pridaním prandiálneho inzulínu glulizín v režime bazál-plus alebo bazál-bolus, s dosiahnutím obdobných glykemických cieľov, avšak s nižším výskytom hypoglykémii a nižším prírastkom na hmotnosti.

### Miesto fixnej titrovateľnej kombinácie iGlarLixi v terapeutickom schéme DM2T

Pridanie GLP1RA k liečbe bazálnym inzulínom sa ukazuje ako výhodný a preferenčný spôsob intenzifikácie predošlej liečby bazálnym inzulínom, keď v porovnaní s intenzifikáciou prandiálnym inzulínom prináša porovnateľnú glykemickú kontrolu s nižším rizikom hypoglykémie, nižším prírastkom na hmotnosti a predpokladom lepšej adherencie pacienta k liečbe vďaka menej častému podávaniu, menej častej potrebe selfmonitoringu a menej náročnému zladovaniu s príjmom potravy a fyzickou aktivitou. Preferencia iGlarLixi sa v tejto indikácii opiera o výsledky niekoľkých štúdií. V programe Lixilan výsledky jednotlivých štúdií ukázali, že prechod z PAD (Lixilan-O), alebo bazálneho inzulínu (Lixilan-L) alebo GLP1RA (Lixilan-G) na iGlarLixi vedie k lepšej glykemickému kontrole než liečba bazálnym inzulínom či GLP1RA samotnými, resp. ich ďalšou titráciou [1,2,4,8,10]. V štúdiu GetGoal Duo2 [8] viedlo pridanie GLP1RA lixisenatidu k bazálnemu inzulínu v porovnaní s pridaním prandiálnych bolusov v režime bazál-plus alebo bazál-bolus k dosiahnutiu porovnateľných parametrov glykemickému kontrole, avšak s nižším výskytom hypoglykémie a prírastku na hmotnosti. Fixná titrovateľná kombinácia iGlarLixi nielenže si tieto výhody zachováva, ale vďaka menej frekventnému podávaniu ešte viac zvyšuje predpoklad k lepšej adhezii pacienta. Súčasne, vďaka možnosti postupnej titrácie dávok je predpoklad nižšieho rizika výskytu NÚ. Podobne iná štúdia, s využitím „propensity-score matching“ výberu pacientov s DM2T zo štúdií Lixilan-L a GetGoal Duo-2 [6] ukázala, že intenzifikácia predošlej liečby bazálnym inzulínom fixnou kombináciou iGlarLixi viedla v porovnaní s intenzifikáciou režimom bazál bolus k efektívnejšej redukcii HbA<sub>1c</sub>, poklesu telesnej hmotnosti a nižšiemu výskytu hypoglykémii, ako aj k dosiahnutiu vyššieho podielu pacientov s HbA<sub>1c</sub> < 7 % bez hypoglykémie a prírastku na hmotnosti [6]. Liečba

iGlarLixi bola okrem toho jednoduchšia a pohodlnejšia než prechod režim bazál bolus. V metaanalýze literárnych zdrojov porovnávajúcej iGlarLixi s bifázickým (premixovaným) inzulínom podávaným v 2 až 3 denných podaniach, ako jeden zo spôsobov intenzifikácie predošlej liečby bazálnym inzulínom [11], bol pokles HbA<sub>1c</sub> a podiel pacientov s HbA<sub>1c</sub> < 7 % porovnateľný, avšak s nižším prírastkom na hmotnosti pri liečbe iGlarLixi [11].

Podľa SPC je „iGlarLixi indikovaný v kombinácii s metformínom k liečbe dospelých pacientov s DM2T k zlepšeniu glykemickému kontrole, ak metformin samotný alebo v kombinácii s iným perorálnym antidiabetikom alebo s bazálnym inzulínom túto kontrolu nezaistuje“ [12]. Podmienkou pre liečbu hradenú z prostriedkov zdravotného poistenia (indikčné obmedzenie) je indikácia u pacientov s nedostatočne kompenzovaným DM2T (HbA<sub>1c</sub> > 7 %), ktorí sú liečení akoukoľvek kombinovanou liečbou obsahujúcou bazálny inzulín [7], teda, ako intenzifikáciu predošlej liečby bazálnym inzulínom. Indikčné obmedzenie súčasne uvádza aj podmienku pre pokračovanie liečby, a to pokles HbA<sub>1c</sub> po 6 mesiacoch liečby aspoň o 0,5 % oproti východiskovej hodnote. Pokiaľ k tomuto poklesu nedôjde, ďalšia liečba sa nepovažuje za hradenú [7].

### Dávkovanie a spôsob podávania

Suliqua je k dispozícii v 2 perách poskytujúcich odlišné možnosti dávkovania: pero Suliqua 10–40 Solostar a pero Suliqua 30–60 Solostar. Rozdiel v silách obidvoch pier spočíva v rozsahu dávok pera.

**Pero Suliqua 10–40 Solostar** (inzulín glargin 100 U/ml + lixisenatid 50 µg/ml) poskytuje dávkovacie jednotky od 10 do 40 jednotiek inzulínu galrgin v kombinácii s 5 až 20 µg lixisenatidu. Každá dávkovacia jednotka obsahuje 1 jednotku inzulínu galrgin a 0,5 µg lixisenatidu.

**Pero Suliqua 30–60 SoloStar** (inzulín glargin 100 U/ml + lixisenatid 33 µg/ml) poskytuje dávkovacie jednotky od 30 do 60 jednotiek inzulínu galrgin v kombinácii s 10 až 20 mg lixisenatidu. Každá dávkovacia jednotka obsahuje 1 jednotku inzulínu galrgin a 0,33 µg lixisenatidu [12].

Dávka lieku sa upravuje individuálne na základe klinickej odpovede pacienta a titruje sa podľa toho, koľko inzulínu pacient potrebuje. Dávka lixisenatidu sa zvy-

Tab. 4 | Dávkovanie prípravku Suliqua

		predchádzajúca liečba		
		liečba PAD (inzulín naivní pacienti)	inzulín galrgin (100 U/ml)** ≥ 20 až < 30 jednotiek	inzulín galrgin (100 U/ml)** ≥ 30 až ≤ 60 jednotiek
začiatková dávka a výber pera (podľa dávky)	pero Suliqua (10–40)	10 dávkovacích jednotiek (10 jednotiek/5 µg)*	20 dávkovacích jednotiek (20 jednotiek/10 mg)*	
	pero Suliqua (30–60)			30 dávkovacích jednotiek (30 jednotiek/10 µg)*

\* jednotky inzulínu galrgin (100 jednotiek/ml)/µg lixisenatidu

\*\*pokiaľ bol používaný iný bazálny inzulín:

- v prípade bazálneho inzulínu podávaného 2-krát denne alebo inzulínu glargin (300 jednotiek/ml) je pre voľbu počiatkovej dávky prípravku Suliqua treba skôr znížiť užívanú celkovú dennú dávku o 20 %
- v prípade iného bazálneho inzulínu má platiť rovnaké pravidlo ako u inzulínu glargin (100 jednotiek/ml)

šuje alebo znižuje spolu s dávkou inzulínu glargin a závisí od pera, ktoré sa použije [12].

#### Začiatková dávka

Liečba bazálnym inzulínom alebo perorálnym antidiabetikom okrem metformínu sa musí pred začatím liečby liekom Suliqa ukončiť. Začiatková dávka lieku Suliqa sa určí na základe predchádzajúcej antidiabetickej liečby, aby sa neprekročila odporúčaná úvodná dávka lixisenatidu 10 µg (tab. 4). Pri podávaní bazálneho inzulínu 2-krát denne alebo inzulínu glargin (300 U/ml) sa musí zvoliť začiatková dávka lieku Suliqa tak, že predtým užívaná celková denná dávka sa zníži o 20 %. Pri akomkoľvek inom bazálnom inzulíne platí to isté pravidlo ako pre inzulín glargin 100 U/ml. Maximálna denná dávka je 60 U inzulínu glargin a 20 µg lixisenatidu, čo zodpovedá 60 dávkovacím jednotkám.

Suliqa sa má podávať 1-krát denne v priebehu 1 hodiny pred jedlom. Uprednostňuje sa podávanie každý deň pred tým istým jedlom a volí sa tak, aby to pacientovi čo najviac vyhovovalo.

#### Titrácia dávkovania

Dávkovanie lieku Suliqa sa musí upraviť každému pacientovi individuálne, podľa toho, koľko inzulínu potrebuje. Pri úprave dávky sa odporúča optimalizovať glykemickú kontrolu na základe glykémie nalačno. Počas prechodu na liek Suliqa a v nasledujúcich týždňoch sa odporúča dôsledné monitorovanie. Ak pacient začína s perom Suliqa 10–40 Solostar, dávka sa môže titrovať do 40 dávkovacích jednotiek. Titrácia na > 40 dávkovacích jednotiek/deň musí už pokračovať s perom Suliqa 30–60 Solostar. Ak pacient začína s perom Suliqa 30–60 Solostar, dávka sa môže titrovať až do 60 dávkovacích jednotiek. Pri celkových denných dávkach > 60 dávkovacích jednotiek/deň sa Suliqa nemôže používať. Pri indikácii liečby je podobne ako pri iných liekoch potrebné rešpektovať kontraindikácie a upozornenia uvedené v SPC (<https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/suliqa-100-jednotiek-ml-33-mikrogramov-ml-650888.html>).

### Budúce perspektívy liečby fixnou titrovateľnou kombináciou iGlarLixi

#### Sekvenčný (postupný) vs simultánny začiatok liečby iGlarLixi

Hoci aktuálny spôsob intenzifikácie bazálneho inzulínu GLP1RA uvádzaný aj v referenčných terapeutických odporúčaniach ADA/EASD 2018 uvádza sekvenčný postup, simultánny začiatok iGlarLixi môže poskytovať viaceré výhody: oproti úvodnej liečbe inzulínom lepší efekt na 2hPPG, nižšie riziko hypoglykémie a nižšie riziko prírastku na hmotnosti; oproti samotnému GLP1RA najmä efektívnejšiu úpravu glykemických parametrov a nižšie riziko nežiaducich gastrointestinálnych účinkov. Oproti následnému pridaniu GLP1RA po predošlej liečbe bazálnym inzulínom je pri simultánnom začiatku predpoklad

nižšieho prírastku na hmotnosti a nežiaducich gastrointestinálnych účinkov, vďaka nižšej dávke a postupnej titrácii iGlarLixi. Profitovať by mohli najmä pacienti s vyššou vstupnou hodnotou HbA<sub>1c</sub> a obezitou. Túto možnosť liečby zatiaľ neumožňuje indikačné obmedzenie.

#### Deintenzifikácia“ podávania inzulínu

Potenciálnymi kandidátmi deintenzifikačného podávania inzulínu (prechod z viacerých dávok inzulínu – MDI, resp. intenzifikovaného podávania inzulínu – IIT) na iGlarLixi sú pacienti, u ktorých bola v dôsledku aktuálnej klinickej potreby iniciovaná len prechodná (dočasná) MDI alebo IIT, pacienti s obezitou, pacienti s častejším výskytom hypoglykémii, z dôvodu horšej adheencie k liečbe pri častom podávaní inzulínu, pacienti, ktorí nie sú schopní sa vyrovnáť s potrebou plánovania a počítania sacharidov a častým selfmonitoringom glykémii, ale aj dobre kontrolovaní pacienti na IIT s celkovými nízkymi dávkami inzulínu.

#### Záver

Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom bola doneďavna možná iba pridaním prandiálneho inzulínu (čo v praxi pre pacienta znamená 4–5 injekčných podaní denne), častejší selfmonitoring glykémii, dôsledné plánovanie príjmu potravy a fyzickej aktivity vzhľadom k času a dávke podania inzulínu. V dôsledku týchto nárokov klesá záujem a adheencia pacienta k liečbe, zvyšuje sa riziko chýb a zhoršuje sa kvalita života pacientov. Po zavedení GLP1RA do liečby DM2T sa otvorila nová možnosť intenzifikácie predošlej liečby bazálnym inzulínom a pridanie GLP1RA sa stáva preferovaným spôsobom intenzifikácie pred pridávaním prandiálnych bolusov s ohľadom na individuálny terén pacienta.

Klinické štúdie ako aj klinická prax u pacientov s DM2T predtým liečených bazálnym inzulínom ukázali, že zmena za liečbu fixnou titrovateľnou kombináciou bazálneho inzulínu glargin 100 U/ml a GLP1RA lixisenatidu (iGlarLixi) v jednom dennom podaní je efektívnejšia než up-titrácia samotného bazálneho inzulínu, či pokračovanie v maximálnych dávkach samotného GLP1RA. V porovnaní s pridaním prandiálneho inzulínu v 1, resp. 3 dávkach v režime bazál-plus, resp. bazál-bolus (IIT) u pacientov predtým liečených bazálnym inzulínom s nedostatočnou glykemickou kontrolou, vedie zmena za liečbu fixnou titrovateľnou kombináciou iGlarLixi k porovnateľnej úprave parametrov glykemickej kontroly, avšak s nižším rizikom hypoglykémie, prírastku na hmotnosti a menším počtom injekčných podaní. Liečba iGlarLixi je bezpečná, dobre znášaná a s menšími nárokmi na pacienta. U pacientov s DM2T liečených bazálnym inzulínom s nedostatočnou glykemickou kontrolou je preto možné prechod na iGlarLixi považovať za preferovaný prístup intenzifikácie.

#### Literatúra

1. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care*

- 2016; 39(11): 1972–1980. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-1495>>.
2. Blonde L, Rosenstock J, Del Prato S, et al. 149-OR: LixiLan-G: A Randomized Trial Assessing Switching to iGlarLixi vs. Continuation of Daily or Weekly GLP-1RA in T2D Inadequately Controlled by a GLP-1RA and OAD(s). *Diabetes* 2019; 68(Supplement 1). Dostupné z WWW: <<https://doi.org/10.2337/db19-149-OR>>.
  3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2669–2701. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dci18-0033>>.
  4. Del Prato S, Blonde L, Henry R et al. 1139-P: Influence of Screening HbA1c Levels on Glucose Control Achieved When Switching to iGlarLixi in T2D Inadequately Controlled on GLP-1 RA and OAD(s). ADA 2019, San Francisco, CA, , June 07–11. *Diabetes* 2019; 68(Suppl 1). Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db19-1139-P>>.
  5. Martinka E, Tkáč I, Mokáň M (eds). Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. *Forum Diab* 2018; 7(Suppl 1): 5–153.
  6. Meier J, Anderson J, Wysham C et al. Propensity-Score Matched Patient-Level Comparison of iGlarLixi and Basal-Bolus Regimen in Patients with Type 2 Diabetes. EASD 2018, Berlin, Germany, 1–5 October: Poster Event E, Thursday, 12:00–13:00. PS 065 Beta cell function and response to incretin-based therapies: 786. Dostupné z WWW: <<https://www.easd.org/annual-meeting/easd-2018>>.
  7. MZSR. Zoznam kategorizovaných liekov 1.-31. 8. 2019. Dostupné z WWW: <<https://www.health.gov.sk/CiAnok?lieky201908>>.
  8. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M et al. Prandial Options to Advance Basal Insulin Glargine Therapy: Testing Lixisenatide plus Basal Insulin vs Insulin Glulisine Either as Basal-Plus or Basal-Bolus in Type 2 Diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes Care* 2016; 39(8): 1318–1328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-0014>>.
  9. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016; 39(11): 2026–2035. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-0917>>.
  10. Rosenstock J, Blonde L, Del Prato S et al. 1146-P: Switching to iGlarLixi vs Continued Treatment of GLP-1 RA: Comparative Analysis by Daily or Weekly GLP-1 RAs in the LixiLan-G. ADA 2019 San Francisco, CA, June 07–11. *Diabetes* 2019; 68(Suppl 1). Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/db19-1146-P>>.
  11. Sayre T, Shah R, Thomas J et al. Network meta-analysis of iGlarLixi, a fixed-ratio combination GLP-1 RA and basal insulin, versus insulin premix. International Diabetes Federation (IDF) Congress; 4–8 December 2017; Abu Dhabi, UAE: P-0534. Dostupné z WWW: <<https://drevidence.com/network-meta-analysis-of-iglarlix-i-a-fixed-ratio-combination-glp-1-ra-and-basal-insulin-versus-insulin-premix>>.
  12. Suliqa SPC. Dostupné z WWW: <<https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/suliqa-100-jednotiek-ml-33-mikrogramov-ml-650888.html>>.