

Békés Megyei Központi Kórház, Dr. Réthy Pál Tagkórház, 3. Belgyógyászat, 1. Endokrinológia Osztály,<sup>1</sup> Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,<sup>2</sup> Semmelweis Orvostudományi Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika,<sup>3</sup> Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar, I. Belgyógyászati Klinika<sup>4</sup>

# Komplex inzulinkezelési rezsimek deeszkalációja a jó glikémiás kontroll megőrzésével 2-es típusú diabetes mellitusban

Taybani Zoltán dr.,<sup>(1)</sup> Bótyik Balázs dr.,<sup>(1)</sup> Katkó Mónika,<sup>(2)</sup>  
†Gyimesi András dr.,<sup>(1)</sup> Kempler Péter dr.,<sup>(3)</sup> Várkonyi Tamás dr.<sup>(4)</sup>

## Összefoglalás

Kifejezett hyperglykaemiával jelentkező 2-es típusú diabeteses betegek esetében gyakran indítunk napi többszöri inzulininjekcióból álló kezelést (MDI). A glükototoxicitás megszűnésével a komplex rezsimek potenciálisan egyszerűsíthetők, de ezzel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre speciális irányelvek, ezért a betegek jelentős része MDI kezelésen marad. A szerzők prospektív módon vizsgálták az MDI rezsimek deagledek inzulint és liraglutidot fix arányú kombinációban tartalmazó IdegLira-kezelésre történő átváltásának biztonságosságát és hatékonyságát relatíve jól kontrollált ( $HbA_{1c} \leq 7,5\%$ ), alacsony teljes napi inzulin dózist használó 2-es típusú diabeteses betegekben. A vizsgálatba 68 MDI±metformin-kezelt 2-es típusú diabeteses beteget vontak be (kiindulási életkor:  $64,01 \pm 9,72$  év,  $HbA_{1c}$ :  $6,36 \pm 0,7\%$ , BMI:  $33,48 \pm 6,73$  kg/m<sup>2</sup>, testsúly:  $93,88 \pm 19,18$  kg, teljes napi inzulin dózis:  $43,77 \pm 11,3$  IU/nap, inzulinigény:  $0,47 \pm 0,12$  IU/kg, diabetesstartam:  $10,29 \pm 7,49$  év; átlag±SD). A korábbi inzulinok adását leállították, és napi egyszeri adagolású IDeGLirát indítottak. Az IDeGLirát a betegek addig titrálták, amíg a reggeli előtt mért ujjbegyes vércukorértékük 6 mmol/l alá került. A 7 hónapos követés végén a  $HbA_{1c}$   $6,20 \pm 0,64\%$  volt, a kiindulástól átlagosan 0,16%-ot csökkent ( $p=0,07$ ), a testsúly  $89,61 \pm 19,31$  kg volt, átlagosan 4,27 kg-mal lett kevesebb ( $p<0,0001$ ), a BMI  $31,93 \pm 6,64$  kg/m<sup>2</sup>-re változott ( $p<0,0001$ ). A 7 hónapos kezelés után az IDeGLira dózisa  $21,44 \pm 7,64$  egység volt, az átlagos inzulinigény  $0,24 \pm 0,08$  IU/kg-ra csökkent. A kiindulási vizit előtti hónapban 32 betegnek (47%) volt legalább egy, dokumentált vagy tüneteket okozó hypoglykaemiája, míg a követés során 12 (18%) beteg számolt be összesen 30, enyhe epizódról. A mindennapi klinikai gyakorlatban az alacsony dózisu MDI rezsimek IDeGLirára történő váltása a jól kontrollált 2-es típusú diabeteses betegek esetében fogást eredményezett, hasonló vagy jobb glikémiás kontrollt biztosított, kisebb hypoglykaemia-rizikóval járt, és jelentősen csökkentette az inzulinigényt és a kezelési terhet.

■ **Kulcsszavak:** deeszkaláció, 2-es típusú diabetes mellitus, IDeGLira, túlkezelés

Közlésre érkezett: 2019. november 26. • Közlésre elfogadva: 2020. február 25.

A levelezésért felelős szerző: Dr. Taybani Zoltán

Békés Megyei Központi Kórház, Dr. Réthy Pál Tagkórház, 3. Belgyógyászat, 1. Endokrinológia Osztály  
5600 Békéscsaba, Gyulai út 18.  
E-mail: taybanizoltan@gmail.com

## De-escalation of complex insulin regimens while preserving good glycemic control in type 2 diabetes

**Summary:** Type 2 diabetic patients presenting with severe hyperglycemia are often put on multiple daily insulin injections (MDI). If glucose toxicity resolves, the regimen may potentially be simplified, but there are no specific guidelines for this, and a lot of patients are left on MDI. We examined prospectively the safety and efficacy of switching from MDI to once-daily IDegLira, a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide, in relatively well controlled ( $HbA_{1c} \leq 7.5\%$ ) subjects with type 2 diabetes using low total daily insulin dose. 68 adults with type 2 diabetes (baseline age:  $64.01 \pm 9.72$  years,  $HbA_{1c}$ :  $6.36 \pm 0.7\%$ , BMI:  $33.48 \pm 6.73$  kg/m<sup>2</sup>, body weight:  $93.88 \pm 19.18$  kg, total daily insulin dose:  $43.77 \pm 11.3$  IU/day, insulin requirement:  $0.47 \pm 0.12$  IU/kg, duration of diabetes:  $10.29 \pm 7.49$  years, mean  $\pm$  SD) treated with MDI  $\pm$  metformin were enrolled in our study. Previous insulins were stopped and once-daily IDegLira was started. IDegLira was titrated by the patients to achieve a self-measured pre-breakfast blood glucose concentration of  $< 6$  mmol/L. After 7 months of follow-up, mean  $HbA_{1c}$  decreased by 0.16% to  $6.20 \pm 0.64\%$  ( $p=0.07$ ), body weight decreased by 4.27 kg to  $89.61 \pm 19.31$  kg ( $p<0.0001$ ), and BMI changed to  $31.93 \pm 6.64$  kg/m<sup>2</sup> ( $p<0.0001$ ). After 7 months of treatment the mean dose of IDegLira was  $21.44 \pm 7.64$  units and the mean insulin requirement decreased to  $0.24 \pm 0.08$  IU/kg. During the month before baseline visit, 32 patients (47%) had at least one episode of documented or symptomatic hypoglycemia, while only 12 (18%) patients reported a total of 30 episodes during the follow-up. In everyday clinical practice switching from low dose MDI to IDegLira in patients with well-controlled type 2 diabetes induced weight loss, resulted in similar or better glycemic control with less hypoglycemia, substantially reduced insulin requirement and decreased treatment burden.

■ **Keywords:** de-escalation, type 2 diabetes mellitus, IDegLira, overtreatment

DIABETOLOGIA HUNGARICA 28 (N°1) 33–42. 2020. március

DOI: 10.24121/dh.2020.4

### Rövidítések

**FRC:** fix arányú kombináció (fixed-ratio combination); **TDD:** teljes napi (inzulin)dózis (total daily [insulin] dose)

2-es típusú diabetes mellitusban kifejezett hyperglykaemia esetén gyakran indítunk napi többszöri inzulininjekcióból (multiple daily insulin, MDI) álló kezelést. A glükotoxicitás megszűnése után a komplex rezsím potenciálisan egyszerűsíthető, de ezzel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre speciális irányelvek, ezért a betegek többsége évekig MDI kezeléssel marad, és jelentős részük túlkezeléssé válik.<sup>1,2,3</sup> Betegeink egy részének napi többszöri inzulinkezelése pedig még akkor került beállításra, amikor nem volt más opció, mint a teljes körű inzulinterápia. Az MDI bevezetésére a jelentős hyperglykaemia mellett egyéb okból (pl. műtét, súlyos infekció, politrauma stb.) is sor kerülhet, és ezen betegek jelentős része szintén MDI kezeléssel marad.

Túlkezelésről általában akkor beszélünk, ha egy kezelés potenciális ártalmainak mértéke meghaladja a várható előnyök mértékét.<sup>4</sup>

Túlkezeltnak vagy túlkontrolláltnak tarthatjuk azokat a hypoglykaemizáló antidiabetikumokkal túl agresszíven kezelt 2-es típusú diabeteses betegeket, akiknek a  $HbA_{1c}$ -értéke tartósan alacsonyabb

az individuálisan javasoltnál. A hypoglykaemizáló szerekkel végzett túlkezelés különösen az idős, polimorbid betegek számára jelenthet veszélyt, mert növeli a hypoglykaemia kockázatát, emellett testsúlynövekedést eredményezhet, növelheti a kezelési teher mértékét, és ronthatja a betegek életminőségét. Az utóbbi években számos tanulmány bizonyította, hogy a túlkezelés 2-es típusú diabetes mellitusban is gyakori, de legtöbbször nem felismert probléma.<sup>5,6,7</sup>

Túlkezelésről beszélhetünk akkor is, ha a megfelelően kontrollált 2-es típusú diabeteses betegek feleslegesen komplex inzulinkezelési rezsimeket használnak az azonos glikémiás kontrollt biztosító, de lényegesen egyszerűbb, kevesebb teherrel járó kezelési formák helyett.

A deeszkaláció (dezintenzifikáció) a komplex kezelés egyszerűsítését, egyes készítmények dózisának csökkentését vagy akár teljes elhagyását jelenti, célja a polifarmácia és a potenciális mellékhatások rizikójának csökkentése. A komplex kezelési rezsimekkel történő nagyarányú túlkezelés ellenére a mindennapokban a gyógyszerelés deeszkalációjára viszonylag ritkán kerül sor.<sup>8,9,10,11</sup>

A túlkezelés megelőzését szolgáló, evidencián alapuló stratégiák kialakításával, valamint az MDI rezsimek deeszkalációjának kérdésével rendkívül kevés közlemény foglalkozik.<sup>12,13,14,15</sup>

A hosszú hatású bázisinzulint és glukagonszerű peptid (GLP)-1-receptor-agonistát (RA) tartalmazó fix arányú kombinációs készítmények (fixed ratio combinations, FRC-k) az inzulinkezelés új formáját jelentik. Az IDegLira fix arányú kombinációban tartalmazza a második generációs hosszú hatású degludek bázisinzulint (100 IU/ml) és a GLP-1-RA liraglutidot (3,6 mg/ml). Bázisinzulinnal és orális antidiabetikumokkal nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabeteses betegek esetében az IDegLira a bázis-bólus kezeléshez hasonló glikémiás kontrollt biztosít, de ritkábban okoz hypoglykaemiát, és a testsúlyra gyakorolt hatása is kedvezőbb.<sup>16</sup>

Az IDegLira 2-es típusú diabetesben a komplex inzulinkezelési rezsimek deeszkalációjának potenciális eszköze lehet. Egy korábbi vizsgálatunk kapcsán beszámoltunk arról, hogy a jól vagy túlkontrollált 2-es típusú diabeteses betegek esetében a kis dózisú MDI rezsimek IDegLirára történő átváltása a mindennapi gyakorlatban kivitelezhető és biztonságos, valamint az IDegLira-kezelés 3 hónapos követés után azonos vagy jobb glikémiás kontrollt biztosított, mint a korábban alkalmazott komplex rezsimek, emellett fogyást eredményezett, továbbá ritkábban okozott hypoglykaemiát.<sup>14</sup>

A jelen dolgozat célja volt, hogy növelt betegszámon, hosszabb, 7 hónapos követési idő során is értékeljük a komplex inzulinkezelési rezsimek IDegLirával történő deeszkalációjának hatékonyságát és biztonságosságát.

### Betegek és módszer

A mindennapi betegellátás keretében végzett prospektív, egykarú klinikai vizsgálat 2016 januárjában indult a Békés Megyei Központi Kórház Dr. Réthy Pál Tagkórháza Diabetológia Ambulanciáján, Békéscsabán.

A vizsgálatba 18 év feletti, detektálható random, nem éhomi C-peptiddel ( $>1,1$  ng/ml, normáltartomány: 1,1–4,1 ng/ml), valamint  $HbA_{1c} \leq 7,5\%$  értékkel rendelkező 2-es típusú diabeteses betegek kerültek be. A beválasztható betegek a kiindulási vizit (0. vizit) előtt legalább 90 napig stabil dózisú, napi többszöri inzulininjekcióból álló kezelésben (MDI) részesültek

metforminnal vagy anélkül, és relatíve alacsony teljes napi inzulin dózist (TDD) használtak. A bevonási kritériumok szerint a 0. viziten a betegek TDD-jét akkor vélelmeztük alacsonynak, ha a  $TDD \leq 70$  IU/nap, illetve a  $TDD \leq 0,6$  IU/kg/nap volt egyidejűleg. A nagyobb TDD-t használó ( $0,8 > TDD > 0,6$  IU/kg/nap és  $TDD \leq 70$  IU), de egyértelműen túlinzulinozott betegek, akik a 0. vizit előtti hónap során súlyos vagy ismétlődő, tüneteket okozó hypoglykaemiát szenvedtek el, szintén bekerülhettek a vizsgálatba. A potenciális résztvevőket tájékoztattuk az IDegLira-kezelés várható költségéről, és azokat vontuk be, akik vállalták a többletkiadást.

A kizárási kritériumok között szerepelt az 1-es típusú diabetes mellitus, az inzulintól vagy metformintól eltérő vércukorcsökkentő készítmények alkalmazása a 0. vizit előtti 90 napban, az aktív daganatos betegség, az anaemia (hemoglobin  $<100$  g/l) és  $30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alatti GFR-értékkel járó akut vagy krónikus vesebetegség.

A 0. viziten a korábban alkalmazott inzulinrezsimeket leállítottuk, és IDegLira-kezelést indítottunk, amit a betegek napi egyszer, tetszőleges, de nagyjából minden nap azonos időpontban adtak be. A betegek kis része az esti, míg túlnyomó többségük a reggeli előtti adagolást alkalmazta. Az IDegLira kezdő dózisa 16 adagolási egység volt (minden adagolási egység 1 IU degludek inzulint és 0,036 mg liraglutidot tartalmaz). Az IDegLira titrálását a betegek végezték, 3 naponta emelték a dózist 2 adagolási egységgel addig, amíg a reggeli előtt mért ujjbegyes vércukorértékük (SMBG) 5–6 mmol/l közé került.<sup>17</sup>

Az IDegLira maximális napi dózisa 50 adagolási egység volt. A vizsgálat során a metforminkezelést beállítottuk vagy adását folytattuk, és a dózist heti 500 mg-mal emelve megpróbáltuk a maximális tolerálható adagra emelni.

A betegek 2 héttel a terápiaváltás után kontrollvizitre jelentkeztek a titrálás és a nemkívánatos események ellenőrzése céljából.

Betegeink állapotát a mindennapi diabetesgondozás keretében követjük, klinikai paramétereiket kiinduláskor (0. vizit), valamint a terápiaváltást követően 3 (1. vizit), 7 (2. vizit) és 12 hónap (3. vizit) elteltével értékeljük. A jelen dolgozatban betegeink 7 hónapos megfigyelésének eredményeiről számolunk be.

A vizsgálat elsődleges végpontja a  $HbA_{1c}$  0. vizittől 2. vizitig bekövetkező változása volt. Másodlagos végpontként értékeltük a testsúly, a TDD, valamint a dokumentált (SMBG  $<3,9$  mmol/l) vagy panaszokat okozó hypoglykaemia incidenciáját és a legalább egy dokumentált vagy panaszokat okozó hypoglykaemiát elszenvedett betegek arányának alakulását. A külső segítséget igénylő súlyos hypoglykaemia és a klinikai szempontból jelentős nemkívánatos események előfordulását is elemeztük.

A statisztikai elemzéshez a GraphPad Prism 6 programot használtunk (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Az adatokat normális eloszlású folytonos változók esetén átlag  $\pm$  SD vagy nem normális eloszlásúak esetén medián (interkvartilis terjedelemben) formában, a gyakoriságokat pedig százalékban adtuk meg. A változók összehasonlítására normál eloszlás esetén ismételt mérések varianciaanalízist (ANOVA) használtunk Tukey post-hoc teszttel, míg nem normál eloszlás esetén Friedman-tesztet alkalmaztunk Dunn post-hoc teszttel. A  $<0,05$  p-értéket tekintettük szignifikánsnak.

A vizsgálatot a Helsinki Deklaráció és a Good Clinical Practice elvei szerint folytattuk. A vizsgálati protokollt a helyi intézeti kutatás-ethikai bizottság, valamint az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatás-ethikai Bizottsága (ETT TUKEB) is áttekintette és engedélyezte. A betegek tájékoztatott beleegyezését követően csatlakozhattak a vizsgálatához.

## Eredmények

2016. február és 2019. július között 89, a bevonási kritériumoknak megfelelő 2-es típusú diabeteses beteg esetében történt meg az MDI kezelés IDegLira-kezelésre történő átváltása. Röviddel

a terápiaváltás után 4 beteg anyagi okok miatt, míg 3 beteg közepes intenzitású gastrointestinális mellékhatások miatt hagyta el az IDegLirát. 3 beteg ismétlődő alacsony vércukorértékek miatt az 1. vizit előtt fokozatosan csökkentette, majd teljesen elhagyta az IDegLirát, és megfelelő glikémiás kontrollt ért el nem inzulin típusú vércukorcsökkentő kezeléssel. 3 beteg nem jelentkezett a tervezett kontrollra, 8 beteg pedig még a 2. vizit tervezett időpontja előtt járt a kézirat leadásakor, így összesen 68 beteg adatai kerültek be az elemzésbe, ők 2019. augusztus 31. előtt már teljesítették a 2. vizitot.

A résztvevők 55%-a volt nő. Kiinduláskor a betegek életkora  $64,01 \pm 9,72$  év, a  $HbA_{1c}$   $6,36 \pm 0,7\%$ , a BMI  $33,48 \pm 6,73$  kg/m<sup>2</sup>, a testsúly  $93,88 \pm 19,18$  kg, a TDD  $43,77 \pm 11,3$  IU, az inzulinigény  $0,47 \pm 0,12$  IU/kg, a diabetestartam  $10,29 \pm 7,49$  év volt (1. táblázat).

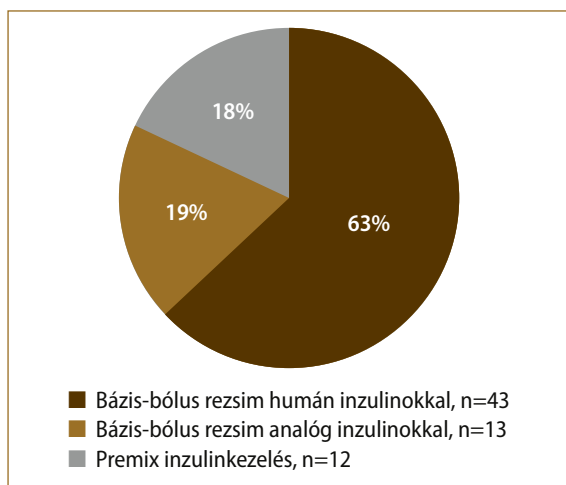
A 0. viziten a C-peptid átlagos értéke  $3,91 \pm 2,48$  ng/ml volt.

Kiinduláskor 56 (82%) beteg egy bázisinzulinból és három prandialis dózissal álló bázis-bólus rendszert (63% humán, 19% analóg rezsimet), míg 12

**1. táblázat.** A betegek adatai kiinduláskor, illetve az 1. és 2. vizit idején (az értékeket átlag  $\pm$  szórás vagy medián [interkvartilis terjedelemben] formában adtuk meg)

Paraméter	0. vizit	1. vizit (3 hónap)	2. vizit (7 hónap)	Becsült átlagos különbség (95%-os CI)	p-érték*	
HbA <sub>1c</sub> (%)	6,36 $\pm$ 0,71	6,08 $\pm$ 0,62	6,2 $\pm$ 0,64	v1-v0	-0,28 (-0,42 - -0,13)	<0,0001
				v2-v0	-0,16 (-0,33 - 0,01)	0,07
				v2-v1	0,11 (-0,03 - 0,26)	0,14
Testsúly (kg)	93,88 $\pm$ 19,18	90,52 $\pm$ 19,08	89,61 $\pm$ 19,31	v1-v0	-3,36 (-4,41 - -2,30)	<0,0001
				v2-v0	-4,27 (-5,65 - -2,89)	<0,0001
				v2-v1	-0,91 (-1,68 - -0,14)	0,02
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	33,48 $\pm$ 6,73	32,25 $\pm$ 6,58	31,93 $\pm$ 6,64	v1-v0	-1,22 (-1,59 - -0,85)	<0,0001
				v2-v0	-1,55 (-2,04 - -1,06)	<0,0001
				v2-v1	-0,33 (-0,60 - -0,06)	0,01
Teljes napi inzulin dózis (IU)	43,77 $\pm$ 11,3	20,69 $\pm$ 6,47	21,44 $\pm$ 7,64	v1-v0	-23,09 (-26,02 - -20,16)	<0,0001
				v2-v0	-22,34 (-25,19 - -19,49)	<0,0001
				v2-v1	0,75 (-0,26 - 1,76)	0,18
Inzulinszükséglet (IU/kg)	0,47 $\pm$ 0,12	0,23 $\pm$ 0,07	0,24 $\pm$ 0,08	v1-v0	-0,24 (-0,27 - -0,21)	<0,0001
				v2-v0	-0,23 (-0,26 - -0,20)	<0,0001
				v2-v1	0,01 (-0,00 - 0,02)	0,06
Metformindózis (mg/nap)	1600 [0-2000]	2000 [1000-2000]	2000 [1000-2000]	v1-v0	NA	0,001
				v2-v0	NA	<0,001
				v2-v1	NA	0,99

\* A metformindózisok összehasonlítására Friedman-tesztet használtunk Dunn post-hoc teszttel, a többi paraméter összehasonlítására ismételt mérések ANOVA-t használtunk Tukey post-hoc teszttel.



1. ábra. A különböző inzulinrezsimeket használó betegek aránya kiinduláskor

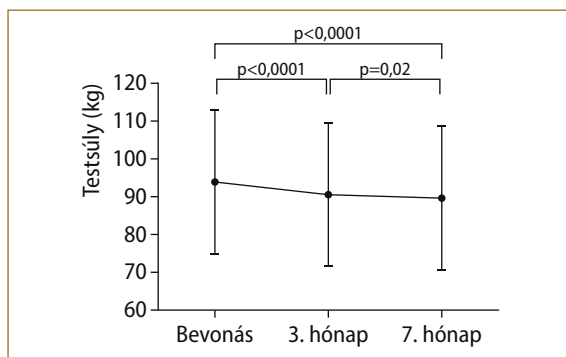
(18%) beteg napi 2 vagy 3 humán vagy analóg premix inzulint használt (1. ábra).

7 hónap elteltével a  $HbA_{1c}$   $6,36 \pm 0,71\%$ -ról  $6,20 \pm 0,64\%$ -ra változott (becsült átlagos különbség:  $-0,16\%$  [ $-0,33-0,01$ ],  $p=0,07$ ) (2. ábra).

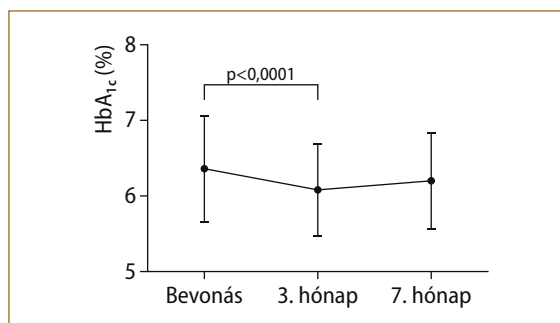
A testsúly  $93,88 \pm 19,18$  kg-ról  $89,61 \pm 19,31$  kg-ra csökkent (becsült átlagos különbség:  $-4,27$  [ $-5,65-2,89$ ],  $p<0,0001$ ) (3. ábra).

A BMI  $33,48 \pm 6,73$   $kg/m^2$ -ről  $31,93 \pm 6,64$   $kg/m^2$ -re csökkent (becsült átlagos különbség:  $-1,55$  [ $-2,04-1,06$ ],  $p<0,0001$ ) (4. ábra).

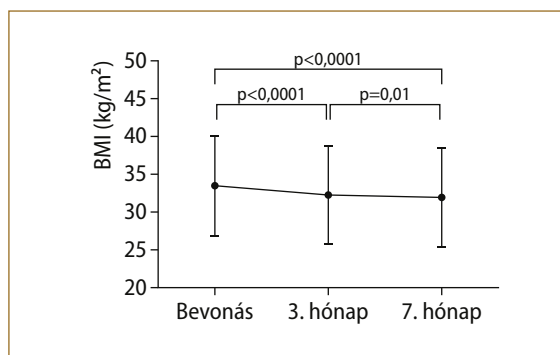
A 7 hónapos (átlagosan 220 napos) követés után az IDegLira átlagos dózisa  $21,44 \pm 7,64$  adagolási



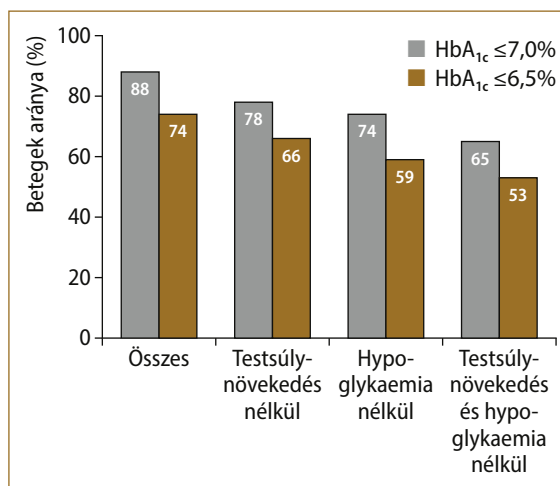
4. ábra. A testsúly (átlag $\pm$ SD) alakulása a 0., az 1. és a 2. viziten



2. ábra. A  $HbA_{1c}$  (átlag $\pm$ SD) alakulása a 0., az 1. és a 2. viziten



3. ábra. A BMI (átlag $\pm$ SD) alakulása a 0., az 1. és a 2. viziten



5. ábra. A különböző kompozit végpontokat elérő,  $HbA_{1c}$ -célértéken levő betegek aránya a 2. viziten

egység (ebből a liraglutid átlagos dózisa 0,77 mg) volt, az átlagos inzulinigény pedig  $0,47 \pm 0,12$  IU/kg-ról  $0,24 \pm 0,08$  IU/kg-ra csökkent.

A metformin napi medián dózisa a 0. viziten 1600 mg, míg a 2. viziten 2000 mg volt.

Az IDegLira+metformin kombinációval történő kezelés biztonságos és általában jól tolerálható volt. Átmeneti tápcsatornai mellékhatás (étvágytalanság, hányinger, hasmenés, egy esetben hányás) 17 (25%) betegnél jelentkezett, 2 (3%) beteg átmeneti disztímiáról számolt be. A megfigyelt időszakban összesen két súlyos, nemkívánatos esemény (egy esetben akut, ST-eleváció nélküli szívinfarktus, egy esetben pedig akut peritonitisszel, szívüregi thrombussal társuló, dilatatív cardiomyopathia talaján kialakult szívelégtelenség) alakult ki. Véleményünk szerint ezek az események nem voltak összefüggésben az IDegLira+metformin kezeléssel.

A 0. vizitet megelőző hónapban 32 (47%) betegnek volt legalább egy, dokumentált (önellenőrzéssel igazolt,  $3,9$  mmol/l alatti) vagy panaszokat okozó hypoglykaemiája, míg a 7 hónapos követés során csak 12 (18%) beteg esetében fordult elő összesen 30 (1 tünetmentes és 29 enyhe tüneteket okozó) epizód. Külső segítséget igénylő, súlyos hypoglykaemia nem fordult elő.

Az inzulininjekciók napi átlagos száma  $3,75 \pm 0,63$ -ról 1-re csökkent, és a betegek jelentősen csökkenteni tudták a napi vércukor-önellenőrzések számát is.

A 7 hónapos követés ideje alatt 58 (85%) beteg tudott fogást elérni.

A 2. viziten a  $HbA_{1c} \leq 7\%$  értéket 60 (88%), míg  $HbA_{1c} \leq 6,5\%$  értéket 50 (74%) beteg ért el. A  $HbA_{1c} \leq 7\%$ , illetve a  $HbA_{1c} \leq 6,5\%$  értéket testsúlynövekedés nélkül elérők száma 53 (78%), illetve 45 (66%), hypoglykaemia nélkül elérők száma 50 (74%), valamint 40 (59%), testsúlynövekedés és hypoglykaemia nélkül elérők száma 44 (65%), illetve 36 (53%) volt (5. ábra).

### Megbeszélés

Jelenleg 425 millió ismert cukorbeteg él a Földön, de az IDF becslései szerint 2045-re a betegek száma a 629 milliót is elérheti.<sup>18</sup>

Az inzulint 1922. január 11-én alkalmazták első alkalommal a diabetes kezelésére. Annak ellenére,

hogy az elmúlt évtizedben számos új típusú vércukorcsökkentő készítmény (pl. GLP-1-RA-k, nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátlók) került forgalomba, közel 100 évvel az 1921-es felfedezése óta a komplex rezsimekben alkalmazott inzulinkezelés továbbra is az antidiabetikus terápia sarokköve maradt. Más antidiabetikumokhoz hasonlítva az inzulin legnagyobb előnye a dóziszfüggő vércukorcsökkentő hatás, ennek segítségével lényegében bármely kitűzött célérték elérhető, viszont korlátot képez, hogy az inzulin növeli a hypoglykaemia rizikóját, testsúlynövekedést okozhat, és alkalmazása jelentős kezelési terhet jelent a betegek számára.

2-es típusú diabetes mellitusban – általában MDI formájában – inzulinkezelés megkezdése javasolt, ha a vércukor  $\geq 16,7$  mmol/l, a  $HbA_{1c} \geq 10\%$ , vagy ha hyperglykaemiára utaló klasszikus tünetek (polyuria, polydipsia stb.) észlelhetők.<sup>2,19</sup>

A glükotoxicitás megszűnése után a kezdő terápiaként indított komplex inzulinkezelés potenciálisan leegyszerűsíthető, de jelenleg nem állnak rendelkezésre erre vonatkozóan speciális irányelvek, így a legtöbb beteg évekig MDI kezeléssel marad, ezalatt jelentős részük túlzottá válik.<sup>1,2,3</sup>

A 2-es típusú diabetes vércukorcsökkentő kezelésével foglalkozó aktuális szakmai irányelvek elsősorban a terápia intenzifikálására fókuszálnak, hogy a diagnózist követően a lehető leghamarabb elérhető legyen az optimális  $HbA_{1c}$ -tartomány. Az intenzifikálás általában a terápia egy újabb készítménnyel történő kiegészítését, lépcsőzetes bővítését vagy komplexebb inzulinkezelésre való átállást jelent. Bizonyított, hogy a tartósan jó glikémiás kontroll csökkenti a diabetes-specifikus micro- és macrovascularis szövődmények rizikóját, ezért a kezelés intenzifikálásával kapcsolatos késlekedés (inercia) a beteg számára kedvezőtlen hatású lehet.

Mindemellett az elmúlt években egyértelművé vált, hogy bizonyos klinikai situációkban valóban szükség van a komplex vércukorcsökkentő kezelési rezsimek egyszerűsítésére, és a deeszkalálás elmulasztásának is káros következményei lehetnek.<sup>15,20</sup>

2-es típusú diabetesben indokoltá válhat a terápia egyszerűsítése bariátriai sebészeti beavatkozások után, fokozatosan kialakuló vesefunkcióromlás esetén, bármely okból bekövetkező jelentős testsúlyvesztés kapcsán, a szociális helyzet romlása-kor, továbbá olyanoknál is, akik átmeneti ok (műtét, interkurrens betegség stb.) miatt használtak

MDI rezsimet, de elmaradt a kezelés visszaállítása, valamint a túlkezelés kialakulása esetén.

Túlkezelésről általában akkor beszélünk, ha egy kezelés potenciális ártalmainak mértéke meghaladja a várható előnyöket.<sup>4</sup>

Az optimális kezelés megválasztásakor a beteg általános egészségügyi állapotát, önmenedzselési képességét is figyelembe kell venni. Az intenzív, de komplex inzulinkezelés idősebb, polimorbid betegek esetében tökéletes HbA<sub>1c</sub>-t eredményezhet, de növelheti a hypoglykaemia és a testsúlynövekedés kockázatát, és a betartása aránytalan kezelési terhet jelenthet.<sup>5,21</sup> Mindezek alapján a legújabb irányelvek idősebb, polimorbid betegeknek már javasolják a kezelés deeszkalálásának mérlegelését.<sup>3</sup>

Általános nézet szerint az idősebb és a fiatalabb 2-es típusú betegek is túlkezeltnek (overtreated, overcontrolled) számítanak, ha hypoglykaemizáló antidiabetikummal végzett kezelésük túl agresszív, és a HbA<sub>1c</sub>-értékük tartósan alacsonyabb az egyénileg javasoltnál. A közelmúltban végzett tanulmányok felhívják a figyelmet arra, hogy 2-es típusú diabetesben ez a típusú túlkezelés gyakori és nem felismert probléma, a kezelés deeszkalációja a mindennapokban ritkán történik meg, és továbbra sem állnak rendelkezésre a túlkezelés megelőzésével és a kezelés egyszerűsítésével kapcsolatos, bizonyítékon alapuló ajánlások.<sup>5,6,7,8,9</sup>

Túlkezelés akkor is kialakulhat, ha a tartósan jól kontrollált 2-es típusú diabeteses beteg feleslegesen komplex kezelést használ az egyébként elérhető, azonos kontrollt biztosító, de lényegesen egyszerűbb, biztonságosabb, kisebb terhet és jobb életminőséget eredményező kezelés helyett.

2-es típusú diabetesben a kezelés deeszkalálása egy készítmény dóziscsökkentését vagy teljes elhagyását, vagy a komplex rezsimek egyszerűsítését jelenti.

A deeszkaláció hatékonyságát mindössze néhány, kisszámú idősebb, hypoglykaemizáló szerrel kezelt 2-es típusú diabeteses beteget bevonó vizsgálat értékelté,<sup>13</sup> a jól kontrollált betegek MDI kezelésének egyszerűsítésével pedig még ennél is kevesebb tanulmány foglalkozott.<sup>14</sup>

Prospektív „való élet” vizsgálatunk célja az volt, hogy alacsony TDD-t használó, viszonylag jól kontrollált (HbA<sub>1c</sub> ≤7,5%) 2-es típusú diabeteses betegek esetében értékeljük az MDI rezsimek napi egyszeri adású IDegLirára történő átváltásának

biztonságosságát és hatékonyságát. Kiinduláskor a komplex inzulinkezelési rezsimeket használó betegek többségének anyagcsere-állapota kiváló volt, esetükben a deeszkaláció célja a kezelési teher csökkentése és az életminőség javítása volt. A betegek egy részének viszont tartósan túl alacsony HbA<sub>1c</sub>-értéke és magas hypoglykaemia-kockázata volt, esetükben az egyszerűsítéssel a hypoglykaemia-rizikó mérséklése és a glikémiás állapot optimalizálása is célunk volt.

Egy egykarú intervenciós vizsgálatban 65 év feletti, MDI rezsimekkel kezelt, folyamatos szöveti glükózmonitorozással (CGM) igazoltan egy vagy több hypoglykaemiát elszenvedett 2-es típusú diabeteses betegeknek (n=65, kiindulási HbA<sub>1c</sub>: 7,7%) végezték el a terápia egyszerűsítését.<sup>12</sup> A komplex inzulinkezelést napi egyszeri adású bázisinzulinra (glargin 100 IU/ml) váltották, amit szükség szerint nem inzulin típusú antidiabetikummal egészítettek ki. A deeszkaláció hatására csökkent a CGM-mel becsült hypoglykaemia-rizikó, és a diabetes miatti szorongás, az anyagcsere-állapot nem változott jelentősen, az átlagos HbA<sub>1c</sub> változatlan maradt.

Tanulmányunkban az egyszeri adású bázisinzulin helyett a degludek bázisinzulint és a GLP-1-RA liraglutidot fix arányú kombinációban tartalmazó IDegLirát használtunk a kezelés egyszerűsítésére, mivel bizonyított, hogy egy bázisinzulinhoz képest az IDegLira – a liraglutid komponens éhomi és postprandialis vércukorcsökkentő hatása révén – szignifikánsan nagyobb mértékben javítja a glikémiás állapotot és ritkábban okoz hypoglykaemiát, valamint a testsúlyra gyakorolt hatása is kedvezőbb.<sup>22,23</sup> További irodalmi adatok is arra bíztattak bennünket, hogy IDegLirát használjunk az MDI deeszkalálására. A DUAL VII vizsgálat bizonyította, hogy metforminnal és glargin 100 IU/ml bázisinzulinnal nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabeteses betegekben az MDI kezeléshez hasonlítva az IDegLira hasonló glikémiás kontrollt biztosít, de kisebb hypoglykaemia-kockázatot hordoz, és testsúlynövekedéssel szemben fogyást eredményez.<sup>16</sup> A kardiovaszkuláris kimenetelt értékelő LEADER és DEVOTE vizsgálatok pedig megerősítették a liraglutid és a degludek kardiovaszkuláris előnyeit és biztonságosságát.<sup>24,25</sup>

A C-peptidet, amely ekvimoláris mennyiségben termelődik az inzulinnal, de exkréciója hosszabb időn keresztül egyenletesebb, gyakran használják

a béta-sejt-funkció megítélésére.<sup>26</sup> Egy retrospektív vizsgálatban idős, nem megfelelően kontrollált és a komplex kezeléssel nehezen boldoguló 2-es típusú diabeteses betegek esetében (n=36) sikeresnek bizonyult a C-peptid-meghatározás alapján végzett inzulinkezelési rezsimek egyszerűsítése. A deeszkalálás hatására az anyagcsere-állapot javult, és a hypoglykaemia rizikója csökkent.<sup>27</sup>

Saját vizsgálatunkba csak detektálható C-peptid-értékkel rendelkező betegeket vontunk be, és tanulmányoztuk betegeink TDD-értékét is. Egy egészséges felnőtt átlagos napi inzulintermelése körülbelül 0,7–0,8 IU/kg. Az átlagos TDD 2-es típusú diabetesben egyénenként jelentősen eltérhet, befolyásolja az inzulinrezisztencia és a maradék béta-sejt-funkció mértéke is. Az MDI-vel kezelt kaukázoid betegek TDD-értéke általában 0,9–1,4 UI/kg között van.<sup>16,28,29</sup>

Azt feltételeztük, hogy egy alacsony TDD-vel elért normális vagy közel normális HbA<sub>1c</sub> az endogén inzulintermelés legalább részleges megtartottságára utal. Az alacsony inzulinigényt az átlagos TDD  $\leq 0,6$  IU/kg-ként definiáltuk, és ezt használtuk a pozitív C-peptid-értékkel együtt a potenciálisan beválasztható betegek azonosítására. A TDD már kiinduláskor is alacsony volt ( $0,47 \pm 0,12$  IU/kg), de az IDegLira-kezelés a TDD további csökkenését eredményezte ( $0,24 \pm 0,08$  IU/kg) és kiváló glikémiás kontrollt tartott fenn. A liraglutid inzulint spóroló hatásának két fő magyarázata is van. Egyrészt a liraglutidnak erős vércukorcsoökkentő hatása van, amit az inzulinszekréció glükózdependens fokozásával és a glükagontermelés gátlásával ér el, másrészt a liraglutid fogyást eredményez, ami szintén csökkenti az inzulinigényt.

Az IDegLira maximális napi dózisa 50 adagolási egység, ezért csak olyan betegeket vontunk be, akiknek kiinduláskor a TDD-értéke  $\leq 70$  IU/nap volt, hogy biztosan pótolni tudjuk a korábbi komplex rezsimek hatását.

A deeszkalálás sikere az inzulinigény jelentős csökkenése, a jó glikémiás kontroll megőrzése és az átlagosan 4 kg-os fogyás mellett a hypoglykaemia rizikójának mérséklődésében is megnyilvánult. Az átlagosan 7 hónapos követés végén a HbA<sub>1c</sub>  $\leq 7\%$ -ot testsúlynövekedés és hypoglykaemia nélkül elérő betegek aránya 65% volt.

Egy korábbi közleményünkben kisebb betegszámon (n=62) végzett, rövidebb (3 hónap) ideig

tartó megfigyeléseink eredményeiről számoltunk be.<sup>14</sup> Igazoltuk, hogy a jól vagy túlkontrollált 2-es típusú diabeteses betegek esetében a kis dózisú MDI rezsimek IDegLírára történő átváltása a mindennapi gyakorlatban kivitelezhető és biztonságos. Az IDegLira-kezelés 3 hónapos követés után azonos vagy jobb glikémiás kontrollt biztosított (a HbA<sub>1c</sub> értéke a kiindulástól átlagosan 0,3 [0,42–0,18]-kal csökkent,  $p < 0,0001$ ), mint a korábban alkalmazott komplex rezsimek. A deeszkalálás átlagosan 3 kg-os fogyást eredményezett, és a kezelés egyszerűsítését követően szignifikánsan csökkent a legalább egy megérzett vagy dokumentált hypoglykaemiát átélt betegek aránya.

A jelen munkánkban nagyobb beteganyag, hosszabb, 7 hónapos megfigyelési idő során is sikerült megerősítenünk a korábbi pozitív eredményeket. Az IDegLira plusz metformin kezelés hosszabb távon is jól tolerálható és biztonságos volt. Átmeneti, nem súlyos tápcsatornai mellékhatás (étvágytalanság, hányinger, hasmenés, egy esetben hányás) 17 (25%) betegnél jelentkezett, 2 (3%) beteg átmeneti disztímiáról számolt be. Ezeknek az átmeneti jellegű gastrointestinalis tüneteknek az incidenciája és intenzitása hasonló volt a szakirodalomban korábban is leírtakhoz.<sup>16</sup> A megfigyelt időszakban összesen két súlyos, nemkívánatos esemény fordult elő, ezeknek a kialakulása a véleményünk szerint nem volt összefüggésben az IDegLira+metformin kezeléssel.

A célunk egyrészt az volt, hogy definiáljuk azoknak az MDI rezsimekkel egyébként jól kontrollált 2-es típusú diabeteses betegek a jellemzőit, akiknél a terápia deeszkalációja szóba jön, másrészt bizonyítani akartuk, hogy ezeknél a betegeknél az MDI rezsimek IDegLírára váltása a mindennapi gyakorlatban is elvégezhető. Igazoltuk, hogy a komplex inzulinkezelési rezsimek egyszerűsítése sikeresen végrehajtható a HbA<sub>1c</sub>  $\leq 7,5\%$ -kal és az endogén inzulintermelés részleges megtartottságára utaló C-peptid  $\geq 1,1$  ng/ml értékkel rendelkező, kis dózisú (TDD  $\leq 0,6$  IU/kg és TDD  $\leq 70$  IU/nap) MDI rezsimmal kezelt 2-es típusú diabeteses betegek esetében. Elsősorban jól kontrollált betegek bevonására törekedtünk, de kiderült hogy néhány betegünk túlkontrollált volt, ők túl erőteljes kezelésben részesültek, HbA<sub>1c</sub>-értékük tartósan alacsonyabb volt az individuálisan javasolt optimálisnál.



Eredményeink szerint a HbA<sub>1c</sub> és a C-peptid meghatározása, valamint a TDD kiszámítása alapján a klinikusok azonosítani tudják azokat a jól kontrollált, de túlkezelt 2-es típusú diabeteses betegeket, akik számára a kezelés deeszkalálása előnyös lehet. Bizonyítottuk, hogy az MDI rezsimek IDegLírára történő átváltása válogatott beteganyagban ésszerű lépés, mivel a betegek az IDegLírával hasonló glikémiás kontrollt értek el, mint a korábbi komplex rezsimekkel, de kevesebb hypoglykaemiájuk volt, testsúlyuk csökkent, és naponta csak egy injekciót kellett használniuk. Az injekciók és a vércukor-önellenőrzések napi számának csökkenése és az alacsonyabb hypoglykaemia-kockázat is hozzájárulhat a kezelési teher csökkenéséhez, valamint az életminőség és a kezelési adherencia javulásához.

Prospektív „való élet” ún. „before-after” vizsgálatunk néhány szempontból korlátozottan értékelhető. A vizsgálat nem volt randomizált, vak és kontrollált. Az IDegLira-kezelés megkezdésével párhuzamosan metformint is indítottunk, vagy növeltük dózisát, ami szintén befolyásolhatta az elért eredményeket. Az IDegLira és a metformin külön-külön kifejtett hatásának mértékét nem tudjuk megbecsülni, de elsődleges célunk nem is egy konkrét készítmény hatásának, hanem egy

stratégia működőképességének ellenőrzése volt. A részt vevő betegek száma alacsony, ezért a betegek bevonása továbbra is folyamatban van, hogy eredményeinket nagyobb beteganyagban, hosszabb követési idővel is megerősíthessük.

### Következtetések

Vizsgálatunk 7 hónapos adatai megerősítik a korábbi, 3 hónapos megfigyeléseink eredményét, amely szerint a mindennapi klinikai gyakorlatban a jól vagy túlkontrollált 2-es típusú diabeteses betegek esetében a kis dózisu MDI rezsimek IDegLírára váltása hosszabb távon is biztonságos, fenntartja a megfelelő glikémiás kontrollt, testsúlycsökkenést eredményez, jelentősen csökkenti az inzulinigényt és a hypoglykaemia rizikóját.

A komplex inzulinkezelési rezsimek egyszerűsítése csökkenti a kezelési terhet és javíthatja a kezeléssel kapcsolatos adherenciát.

### Köszönetnyilvánítás

A jelen munka a Wörwag Pharma támogatásával jött létre.

#### Irodalom

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 140-149. DOI: 10.2337/dc14-2441
- Jermendy G, Gaál Z, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy G, Kempler P, et al.: Clinical Practice Guideline – Diagnosis, antihyperglycaemic treatment and care of patients with diabetes in adulthood. *Diabetologia Hungarica* 2017; 25(1): 3-77. DOI: 10.24121/dh.2017.1
- American Diabetes Association: 11. Older adults: standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl. 1): S119-125. DOI: 10.2337/dc18-S011
- Chassin MR, Galvin RW: The urgent need to improve health care quality. *Institute of Medicine National Roundtable on Health Care Quality. JAMA* 1998; 280(11): 1000-1005. DOI: 10.1001/jama.280.11.1000
- Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA: Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med* 2015; 175(3): 356-362. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.7345
- Tseng CL, Soroka O, Maney M, Aron DC, Pogach LM: Assessing potential glycemic overtreatment in persons at hypoglycemic risk. *JAMA Intern Med* 2014; 174(2): 259-268. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12963
- McAllister FA, Youngson E, Eurich DT: Treated glycosylated hemoglobin levels in individuals with diabetes mellitus vary little by health status: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(24): e3894. DOI: 10.1097/MD.0000000000003894
- Sussman JB, Kerr EA, Saini SD, Holleman RG, Klammer ML, Min LC, et al.: Rates of deintensification of blood pressure and glycemic medication treatment based on levels of control and life expectancy in older patients with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2015; 175(12): 1942-1949. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.5110
- McAllister FA, Youngson E, Eurich DT: Treatment deintensification is uncommon in adults with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10(4): e003514. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003514
- Maciejewski ML, Mi X, Sussan J, Greiner M, Curtis LH, Ng J, et al.: Overtreatment and deintensification of diabetic therapy among Medicare beneficiaries. *J Gen Intern Med* 2018; 33(1): 34-41. DOI: 10.1007/s11606-017-4167-y
- Hart HE, Rutten GE, Bontje KN, Vos RC: Overtreatment of older patients with type 2 diabetes mellitus in primary care. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(4): 1066-1069. DOI: 10.1111/dom.13174
- Munshi MN, Slyne C, Segal AR, Saul N, Lyons C, Weinger K: Simplification of insulin regimen in older adults and risk of hypoglycemia. *JAMA Intern Med* 2016; 176(7): 1023-1025. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.2288

13. Abdelhafiz AH, Sinclair AJ: Deintensification of hypoglycaemic medications – use of a systematic review approach to highlight safety concerns in older people with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2018; 32(4): 444-450. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.11.011
14. Taybani Z, Bótyik B, Katkó M, Gyimesi A, Várkonyi T: Simplifying complex insulin regimens while preserving good glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2019; 10(5): 1869-1878. DOI: 10.1007/s13300-019-0673-8
15. Jermendy G: Az antihyperglykaemiás terápia deeszkalációja 2-es típusú diabetesben – amikor a kevesebb több. *Orv Hetil* 2019; 160(31): 1207-1215. DOI: 10.1556/650.2019.31488
16. Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, et al.: Efficacy and safety of IDegLira vs. basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: The DUAL VII randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018; 41(5): 1009-1116. DOI: 10.2337/dc17-1114
17. Gough SC, Jain R, Woo VC: Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2016; 11(1): 7-19. DOI: 10.1586/17446651.2016.1113129
18. IDF Diabetes Atlas 8th edition (<https://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>), last accessed on 3 August, 2019.
19. American Diabetes Association: 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): S90-102. DOI: 10.2337/dc19-S009
20. Khunti K, Davies MJ: Clinical inertia vs. overtreatment in glycaemic management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(4): 266-268. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30339-X
21. Thorpe CT, Gellad WF, Good CB, Zhang S, Zhao X, Mor M, et al.: Tight glycemic control and use of hypoglycemic medications in older veterans with type 2 diabetes and comorbid dementia. *Diabetes Care* 2015; 38(4): 588-595. DOI: 10.2337/dc14-0599
22. Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, et al.: Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(11): 885-893. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70174-3
23. Gough SC, Bode BW, Woo VC, Rodbard HW, Linjawi S, Zacho M, et al.: One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(10): 965-973. DOI: 10.1111/dom.12498
24. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
25. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al.: Efficacy and safety of degludec vs. glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(8): 723-732. DOI: 10.1056/NEJMoa1615692
26. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC: A practical review of C-peptide testing in diabetes. *Diabetes Ther* 2017; 8(3): 475-487. DOI: 10.1007/s13300-017-0265-4
27. Munshi MN, Hayes M, Sternthal A, Ayres D: Use of serum c-peptide level to simplify diabetes treatment regimens in older adults. *Am J Med* 2009; 122(4): 395-397. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.12.008
28. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S: Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents. *Diabetes Care* 2008; 31(1): 20-25. DOI: 10.2337/dc14-0599
29. Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen CB: A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2008; 30(11): 1976-1987. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.11.001