

Folyamatos glükózmonitorozás glargin inzulin + lixiszenatid fix kombináció használatakor

HERMÁNYI ZSOLT, ZDENEK JANKOVEC, PETR MAULE, TAYBANI ZOLTÁN JAMAL, ALICA VESELÁ, MIREILLE BONNEMAIRE, FÜLÖP RITA

CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN APPLICATION OF INSULIN GLARGINE PLUS LIXISENATIDE FIXED RATIO COMBINATION

BEVEZETÉS – A glargin inzulin és a lixiszenatid (iGlarLixi) fix arányú kombinációjának hatásosságát számos klinikai vizsgálat igazolta 2-es típusú diabetes mellitusban (T2DM) szenvedő betegekben. A jelen vizsgálat célja az volt, hogy folyamatos szöveti vércukor-monitorozási (CGM-) adatokkal igazolja az iGlarLixi-kezelés hatásosságát a vércukorháztartás javításában olyan betegek körében, akik bázisinzulinnal nem voltak megfelelően beállítva.

MÓDSZEREK – A 18 hetes, egykarú, nyílt, 4. fázisú klinikai vizsgálat elsődleges végpontja a vércukor-céltartományban töltött idő (TIR) változása volt. A beválasztási feltétel a legalább 3 éve fennálló T2DM, a legalább 6 hónapos bázisinzulin-kezelés, a $\geq 7,5\%$ és $\leq 10\%$ HbA_{1c}-szint, valamint a $\leq 7,8$ mmol/l éhomi vércukorérték volt. Az iGlarLixi-kezelésre váltás előtt és 18 héttel később volt CGM-adatrögzítés. Az iGlarLixi-dózis titrálása önellenőrzési vércukorméréssel történt.

EREDMÉNYEK – Összesen 51 beteg kapott iGlarLixi-t, és 34 betegről állt rendelkezésre értékelhető kiindulási és vizsgálatvégi CGM-eredmény („protokoll szerinti betegek”). A protokoll szerinti populáció átlagos életkora (standard szórás) 66,4 (7,01) év volt, és 16,6 (9,06) éve szenvedtek T2DM-ben. A TIR aránya 71,8%-ról (18,08) 78,3%-ra (12,36) ($p = 0,066$), a hyperglykaemiában töltött idő aránya pedig 24,0%-ról (18,96) 9,9%-ra (9,85) csökkent ($p < 0,001$). A hypoglykaemiában töltött

INTRODUCTION – The effectiveness of the fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide (iGlarLixi) has been confirmed by several clinical trials in people with type 2 diabetes (T2DM). The aim of this study was to demonstrate the effectiveness of iGlarLixi treatment in improvement glycemic control in participants who were inadequately controlled on basal insulin using continuous glucose monitoring (CGM) data.

METHODS – The primary endpoint of this 18-week, single-arm, open-label, phase 4 clinical trial was the change of blood glucose level time in range (TIR). The inclusion criteria were at least 3-year T2DM and 6-month treatment with basal insulin, HbA_{1c} level $\geq 7.5\%$ and $\leq 10\%$ and fasting blood glucose level ≤ 7.8 mmol/l. CGM data recording was performed before the switch to iGlarLixi and at the 18th week. Dose titration of iGlarLixi was based on self-monitoring of blood glucose levels.

RESULTS – Overall 51 participants were treated with iGlarLixi and 34 participants had baseline and end-of-study CGM recordings (“per-protocol population”). The per-protocol population’s mean (SD) age was 66.4 (7.01) years and they have had T2DM for 16.6 (9.06) years at inclusion. The percentage of TIR increased from 71.8% (18.08) to 78.3% (12.36) ($p=0.066$), while the time above range (TAR) decreased significantly from 24.0% (18.96) to 9.9% (9.85; $p<0.001$). The percentage of time-

dr. HERMÁNYI Zsolt (levelező szerző/correspondent): Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, III. Belgyógyászati Osztály/Bajcsy-Zsilinszky Hospital and Clinic – Budapest, Department of Internal Medicine III.; H-1106 Budapest, Maglódi út 89–91. E-mail: hermanyi.zsolt@bajcsy.hu
dr. Zdenek JANKOVEC: DIALINE s.r.o., Diabetológia és Belgyógyászat, Plzen, Cseh Köztársaság/DIALINE s.r.o., Diabetology and Internal Medicine, Plzen, Czech Republic
dr. Petr MAULE: Dien Servis s.r.o., Diabetológia és Belgyógyászat, Humpolec, Cseh Köztársaság/Dien Servis s.r.o., Diabetology and Internal Medicine, Humpolec, Czech Republic
dr. TAYBANI Zoltán Jamal: Békés Vármegyei Központi Kórház, Dr. Réthy Pál Tagkórház, 3. Belgyógyászat – 1. Endokrinológia Osztály/Békés County Central Hospital, Dr. Réthy Pál Member Hospital, Internal Medicine III., Endocrinology I.
dr. Alica VESELÁ: EDUMED s.r.o., Diabetológia és Belgyógyászat, Náchod, Cseh Köztársaság/EDUMED s.r.o., Diabetology and Internal Medicine, Náchod, Czech Republic
dr. Mireille BONNEMAIRE: Sanofi Winthrop Industrie, Párizs, Franciaország/Sanofi Winthrop Industrie, Paris, France
dr. FÜLÖP Rita: Sanofi Magyarország, Budapest

Érkezett: 2024. július 11. Elfogadva: 2024. szeptember 18.

<https://doi.org/10.33616/lam.34.0417>

idő aránya 4,2%-ról (7,23) 11,8%-ra (13,48) nőtt ($p < 0,001$). A HbA_{1c} -szint 8,4%-ról (0,63) 7,1%-ra (0,91) csökkent, és alacsonyabb lett a betegek éhomi vércukorszintje is.

KÖVETKEZTETÉSEK – Jelen vizsgálat CGM-adatokkal támasztotta alá az iGlarLixi hatékonyságát és számos tanulsággal szolgált későbbi klinikai vizsgálatok megtervezéséhez.

2-es típusú diabetes mellitus, glargin inzulin, lixisenatid, fix kombináció, folyamatos vércukor-monitorozás

below-range (TBR) increased from 4.2% (7.23) to 11.8% (13.48; $p < 0.001$). The HbA_{1c} level decreased from 8.4% (0.63) to 7.1% (0.91), and the fasting blood glucose levels also decreased.

CONCLUSIONS – This study confirmed the effectiveness of iGlarLixi using CGM data and provided numerous learnings for designing future CGM studies.

type 2 diabetes mellitus, insulin glargine, lixisenatide, fixed ratio combination, continuous glucose monitoring

American Diabetes Association (ADA) és a European Association of Diabetes (EASD) konszenzusos ajánlása megerősítette a bázisinzulin és a glükagonszerű peptid-1-receptor-agonisták (GLP1-RA) kombinációjának szerepét a 2-es típusú diabetes (T2DM) kezelésében. Az ajánlás hangsúlyozza, hogy e kombinációk szorosabb glykaemiás kontrollt biztosítanak, mint az egyes komponensek külön, kisebb testsúlynövekedéssel és kevesebb hypoglykaemiás epizóddal járnak, mint az intenzifikált inzulinkezelés, és kevesebb a gyomor-bél rendszeri mellékhatásuk, mint a GLP1-RA-terápiának (1). A bázisinzulin és a GLP1-RA jól kiegészíti egymást, így a kombinációjuk a T2DM-ben kialakuló anyagcsere-rendellenességek többségét kezeli. A GLP1-RA-k lassítják a gyomor ürülését, így segítve az inzulin vércukorcsökkentő hatását (2). E két gyógyszer-csoport fix arányú kombinációja (fixed ratio combination, FRC) egyszerűsíti az alkalmazást, csökkenti a napi szűrások számát, ezzel pedig javítja a terápiás adherenciát (1).

A glargin inzulin (100 E/ml) és a lixisenatid (iGlarLixi) napi egyszer alkalmazandó fix arányú kombinációjának a hatékonyságát több 3. fázisú klinikai vizsgálat igazolta T2DM-betegekben (3–6). A LixiLan-L vizsgálat (3) az iGlarLixi-t hasonlította össze a glargin inzulin (iGlar-) terápiával 736 olyan betegben, akiknek bázisinzulinkezeléssel nem volt megfelelő a vércukorháztartása. A LixiLan-G vizsgálat (5) az iGlarLixi hatását 514 olyan cukorbetegben vizsgálta, akik korábban GLP1-RA-terápiában részesültek, és hasonlította azt a korábbi GLP1-RA-kezelés folytatásával. A LixiLan-O vizsgálatba (4) 1170 olyan beteget vontak be, akiknél a metforminkezelés (egyéb per os vércukorszint-csökkentő gyógyszerrel vagy a nélkül alkalmazva) nem ért el megfelelő vércukorháztartást, és az iGlarLixi-keze-

RÖVIDÍTÉSEK

ADA: American Diabetes Association
CGM: folyamatos szöveti vércukor-monitorozás (continuous glucose monitoring)
DM: diabetes mellitus
DTSQ: kezeléssel kapcsolatos betegelégedettséget mérő kérdőív (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire)
E: egység
EASD: European Association of Diabetes
FRC: fix arányú kombináció (fixed ratio combination)
GLP1-RA: glükagonszerű peptid-1-receptor-agonisták (glucagon-like peptide-1 receptor agonists)
 HbA_{1c} : glikohemoglobin
iGlar: glargin inzulin
iGlarLixi: glargin inzulin és lixisenatid fix arányú kombinációja
KI: konfidenciaintervallum
n: esetszám
SD: standard szórás (standard deviation)
T2DM: 2-es típusú diabetes
TAR: hyperglykaemiás tartományban töltött idő (time above range)
TBR: hypoglykaemiás tartományban töltött idő (time below range)
TIR: vércukor-céltartományban töltött idő (time in range)

lést a két összetevő (glargin inzulin és lixisenatid) hatásával hasonlította össze.

Ezekben a vizsgálatokban az iGlarLixi nagyobb mértékű HbA_{1c} -, éhomi vércukor- és postprandialis vércukorcsökkenést eredményezett, mint az összetevők önmagukban.

Az iGlarLixi hatása a testsúlyra is kedvezőbb volt, mint a glargin inzuliné egyedül. Az iGlarLixi használatával a betegek kevesebb ingadozást tapasztaltak a vércukorszintjükben (7). Az iGlarLixi úgy javította a vércukorháztartást, hogy közben hasonló gyakoriságú dokumentált tünetekkel járó hypoglykaemiát okozott, mint az inzulin glargin (8), valamint nagyobb mértékben csökkentette a vércukor-ingadozást az estétől reggelig tartó időszakban, mint a glargin inzulin önmagában (9).

A LixiLan vizsgálatok post-hoc elemzései az iGlarLixi kedvező hatásait az alcsoportokban is kimutatták glargin inzulin és laxiszenatidkezeléssel szemben: különböző induló HbA_{1c} (10–12) testsúly/testtömegindex (11, 12), életkor (13) és T2DM-időtartam (11, 12) esetén.

A SoliMix vizsgálatban (14) az iGlarLixi a HbA_{1c} csökkentésében nem volt rosszabb, mint a kétfázisú premix aspart inzulin, a testsúlyváltozás terén pedig kedvezőbb hatást tapasztaltak. Az iGlarLixi jelentősebb csökkenést ért el a HbA_{1c} -szintekben mind a bázis-bólus, mind pedig a premix inzulinkezelési protokollokhoz képest, kevesebb hypoglykaemiás esettel. Az iGlarLixi-t használó betegek súlycsökkenést tapasztaltak, ellentétben a bázis-bólus és premix inzulinkezelésekkel, ahol a testsúly nőtt (14, 15).

Az iGlarLixi bármely étkezés előtt adva a glykaemiás kontroll szignifikáns javulását érte el, de a legnagyobb mértékűt akkor, ha reggeli előtt alkalmazták (16). Egy obszervációs vizsgálat megerősítette az iGlarLixi hatékonyságát T2DM-ben szenvedő magyar populációban is: a glykaemiás kontroll jelentős javulása mellett a betegek átlagos testsúlya is jelentősen csökkent (17).

A folyamatos szöveti vércukor-monitorozás (continuous glucose monitoring, CGM) azt jelenti, hogy néhány percenként megmérjük és rögzítjük az extracelluláris tér glükózkonzentrációját. A módszer alkalmazása minden 1-es típusú és inzulinnal kezelt 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegekben megfontolandó (18). A mérőrendszer három komponense a szöveti kanül (szenzor), a jeleket vezeték nélkül továbbító transzmitter és a jelfeldolgozó egység, mely utóbbi lehet speciális eszköz, vagy akár egy megfelelő applikációval ellátott okostelefon is. A CGM adataiból nagyszámú kvantitatív mutató generálható. Ezek közül a leggyakrabban alkalmazott a vércukor-céltartományban „time in range” (TIR), vércukor 3,9–10,0 mmol/l, a hyperglykaemiás tartományban „time above range” (TAR), vércukor > 10,0 mmol/l és a hypoglykaemiás tartományban „time below range” (TBR), vércukor < 3,9 mmol/l töltött idő aránya (19). Mind a TAR, mind a TBR eseté-

ben elkülöníthető egy súlyosan kóros vércukorszint (az előbbinél a >13,9 mmol/l, az utóbbinál a <3,0 mmol/l tartomány). A vércukor variációs koefficiense a koncentráció standard szórásának és átlagának hányadosa, mely a vércukorértékek ingadozásáról ad felvilágosítást.

A TIR, a TAR és a TBR célértékei sorrendben > 70%, <25% és <4% (valamint a <3,0 mmol/l tartományban <1%). Klinikai vizsgálatokban a TIR egyén szintjén mérhető legalább 5%-os javulását lehet klinikailag jelentős változásnak tekinteni (19). A TIR- és HbA_{1c} -adatokat is közlő vizsgálatok meta-analízise jó korrelációt mutatott a két változó között, és regressziós elemzésben a TIR minden 10%-os változása a HbA_{1c} 0,8%-os változásával járt együtt (20). A Bellido és munkatársai által szemléztet vizsgálatokban a TIR értéke jó korrelációt mutat számos diabeteses szövődmény, vagy élet-tani eltérés – így a retinopathia, az albuminuria, az idegvezetési sebesség, az arteria carotis intima-media megvastagodása, a fájdalmas neuropathia – előfordulásával (21). Hasonló összefüggést lehetett kimutatni a vércukorszint-variabilitási mutatók és a szövődmények gyakorisága között (22). Két 3. fázisú klinikai vizsgálatban (melyek 878 ázsiai és csendes-óceáni térségben élő beteget vontak be) kimutatták, hogy az iGlarLixi-kezelés nagyobb javulást eredményezett a származtatott („derived”) TIR (dTIR) változóknál, mint az inzulin glargin és a laxiszenatid önmagában (23). Egy dél-ázsiai vizsgálatban, amelyben az iGlarLixi-t gliklaziddal kombinált glargin inzulinnal hasonlították össze, a TIR az iGlarLixi-kezelési karon 57%-ról 71%-ra nőtt (24).

Mivel az iGlarLixi-kezelésben alkalmazott CGM-ről kevés adat áll rendelkezésre, a jelen vizsgálat célja az volt, hogy CGM-adatokkal igazolja az iGlarLixi-kezelés hatásosságát a vércukorháztartás javításában olyan betegek körében, akik bázisinzulinnal nem voltak megfelelően beállítva.

Módszerek

A 18 hetes, egykarú, nyílt, 4. fázisú klinikai vizsgálatba Magyarországon és Csehországban választottak be olyan, 18 évnél idősebb cukorbetegeket, akik: 1. a beválasztáskor legalább három

Az ADA és az EASD konszenzusos ajánlása megerősítette a bázisinzulin és a glükagonszerű peptid-1-receptor-agonisták kombinációjának szerepét a 2-es típusú diabetes kezelésében.

A vizsgálat célja CGM-adatokkal igazolni az iGlarLixi-kezelés hatékonyságát a vércukorháztartás javításában olyan betegek körében, akik bázisinzulinnal nem voltak megfelelően beállítva.

éve szenvedtek T2DM-ben és 2. legalább hat hónapig bázisinzulin-kezelést kaptak, 3. metformin-kezelésben is részesültek, 4. és vércukorháztartásuk nem volt megfelelően beállítva (a HbA_{1c} -értékük $\geq 7,5\%$ és $\leq 10\%$ között, az éhomi vércukorértékük pedig $\leq 7,8$ mmol/l volt).

Az elsődleges végpont a vércukor-céltartományban töltött idő (TIR) változása volt vizsgálat indulásakor és a vizsgálat végén elvégzett CGM-mérés között. A másodlagos végpontok közé tartozott: 1. a hyperglykaemiás tartomány időtartamának (TAR) változása; 2. a hypoglykaemiás tartomány időtartamának (TBR) változása; 3. a HbA_{1c} koncentrációjának változása és a HbA_{1c} egyes küszöbértékeinek elérési aránya; 4. az éhomi vércukorérték változása; 5. a testtömeg változása; 6. a betegelégedettség változása; 7. a hypoglykaemiás események gyakorisága; és 8. a súlyos nemkívánatos események előfordulása.

A vizsgálat egy legfeljebb négyhetes szűrési időszakkal kezdődött: ezen belül egy legfeljebb háromhetes bevezető periódussal, mely alatt a betegek az eredeti kezelésüket kapták, és egy egyhetes periódussal, mely alatt elvégezték az első CGM-mérést. A vizsgálat indulásakor a betegeket iGlarLixi-kezelésre váltották a metforminkezelés megtartásával. A 18 hetes vizsgálati periódusból 17 hétig tartott az iGlarLixi titrálása, majd egy hétig a vizsgálat második CGM-mérése. A CGM-mérés hetében az iGlarLixi dózistitrlása nem volt engedélyezett.

A betegek a vizsgálat teljes ideje alatt vércukor-önellenőrzést végeztek. A kezeléssel kapcsolatos betegelégedettséget a „Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ)” két változatával mérték fel: a DTSQs a felmérést megelőző néhány hétben megélt elégedettséget, míg a DTSQc az elégedettség változását méri (25). Ezeket a betegek az első CGM-mérés előtt (DTSQs verzió), majd a második CGM-mérés után (DTSQc verzió) töltötték ki.

A nemkívánatos és a súlyos nemkívánatos eseményeket (beleértve a hypoglykaemiás eseményeket) a vizsgálat teljes időtartama alatt gyűjtötték (beleértve a második CGM-mérés utáni háromnapos követési időt is).

Vizsgálati készítményként a betegek az iGlarLixi mindkét dóziskombinációját (100 E/ml glargin inzulin 50 μ g/ml vagy 33 μ g/ml lisizenatiddal kombinálva, „20–40” és „40–60” előretöl-

tött adagoló tollak) használhatták. Kezdő dózisa, az alkalmazási előírásnak megfelelően, a váltás előtt alkalmazott napi inzulin dózistól függött. A dózist hetente egyszer lehetett titrálni az éhomi vércukorcélérték eléréséig, amennyiben a betegnek nem volt hypoglykaemiás eseménye. Ezt követően a dózist az éhomi vércukorérték alapján lehetett módosítani. Az iGlarLixi alkalmazási előírása szerint a metforminterápiát folytatni kellett. Emellett a vizsgálat engedélyezte az SGLT-2-gátló terápia folytatását is.

A vizsgálat részét képező kétszer egyhetes, kettős vak folyamatos vércukormérést minden betegnek az Abbott Freestyle Libre Pro rendszerrel kellett végeznie. A CGM-eredmények a mérés ideje alatt maszkolva voltak a beteg számára annak érdekében, hogy azok ne befolyásolják a kezelést. A szenzort a vizsgálóhely személyezte tette fel a betegre, miután a beteg képzést kapott a használatáról. Az elemzésben azoknak a betegeknek a CGM-adatait lehetett felhasználni, akiknek a mérés mindkét hetében legalább hat egymást követő napon volt regisztrátuma, és mind a hat napra az összes lehetséges mérés legalább 70%-a rendelkezésre állt.

A megfelelő statisztikai erő érdekében, 20%-os kieséssel számolva, 50 beteget kellett bevonni a vizsgálatba. A „biztonságossági elemzési populációba” azok a betegek kerültek, akik legalább egy adag vizsgálati készítményt kaptak. Közülük azok kerültek a „kezelt betegek” elemzési populációjába, akiknek legalább egy utánkövetési eredményük volt a hatásossági végpontok közül. A „protokoll szerinti populációban” azokat a betegeket vettük figyelembe, akik legalább 12 hétig kaptak iGlarLixi-kezelést, nem fordult elő náluk protokollsértés, és érvényes kiindulási és vizsgálatvégi CGM-adatokkal rendelkeztek.

A folytonos változókra átlagot és standard szórást (standard deviation, SD), a kategorikus változókra esetszámot és arányt adtunk meg. Két időpont értékének az összehasonlítását normális eloszlású változó esetében t-tesztel, nem normális eloszlású esetében Wilcoxon-tesztel végeztük, a normalitást Shapiro–Wilk-tesztel vizsgáltuk. Az előbbiben a különbség átlagát, ennek 95%-os konfidenciaintervallumot (95% konfidenciaintervallum, KI) és a p-értéket, az utóbbiban a p-értéket adtuk meg. Egy különbséget $p < 0,05$ érték esetén tekintettünk szignifikánsnak. A statisztikai elemzést az SPSS program 25. verziójával végeztük.

A vizsgálatot a vonatkozó nemzeti jogszabályok és nemzetközi etikai előírások szerint végeztük, beleértve a Helsinki Deklaráció legújabb verzióját, valamint az International Conference on Harmonisation (ICH) Good Clinical

1. táblázat. A betegek kiindulási jellemzői

Jellemző	„Kezelt” populáció (n = 51)	„Protokoll szerinti” populáció (n = 34)
A betegek száma, n	51	34
Életkor a vizsgálat indulásakor (év), átlag (SD)	65,0 (8,36)	66,4 (7,01)
Férfi/nő arány, %	66,7 / 33,3	64,7 / 35,3
Életkor a DM diagnózisakor (év), átlag (SD)	50,0 (9,04)	49,1 (9,06)
A DM időtartama (év), átlag (SD)	14,2 (8,51)	16,6 (9,06)
Diabeteses retinopathia gyakorisága, n (%)	5 (9,8)	5 (14,7)
Diabeteses szenzoros vagy motoros neuropathia gyakorisága, n (%)	15 (29,4)	14 (41,2)
Diabeteses nephropathia gyakorisága, n (%)	4 (7,8)	4 (11,8)
Korábbi myocardialis infarktusz gyakorisága, n (%)	2 (3,9)	1 (2,9)
Korábbi stroke gyakorisága, n (%)	0	0
Perifériás artériás betegség gyakorisága, n (%)	3 (5,9)	2 (5,9)
Testsúly (kg), átlag (SD)	92,2 (17,55)	90,0 (16,73)
HbA _{1c} -szint (%), átlag (SD)	8,3 (0,63)	8,4 (0,63)
SGLT-2-gátlók alkalmazása: alkalmazásának aránya, n (%) alkalmazásának időtartama (év), átlag (SD)	20 (39,2) 1,6 (1,46)	10 (29,4) 1,9 (1,85)
Metformin alkalmazása: alkalmazásának aránya, n (%) alkalmazásának időtartama (év), átlag (SD)	49 (96,1) 7,0 (7,93)	34 (100,0) 8,6 (8,75)

DM: diabetes mellitus, n: esetszám, SD: standard szórás

Practice (GCP) irányelvét. A vizsgálati tervet Magyarországon az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte (engedélyszám: OGYÉI/79009-6/2019). Az európai klinikai vizsgálati regiszterben („EU Clinical Trials Register”) 2019-004080-43 számon lett regisztrálva. Adatgyűjtés megkezdése előtt minden beteg írásos beleegyezését adta a részvételbe.

Eredmények

A vizsgálati populáció jellemzői

A szűrésen átesett betegek közül 51 kapott legalább egy adag vizsgálati készítményt („biztonságossági elemzési populáció”), és volt legalább egy utánkövetési eredménye („kezelt populáció”: Magyarországon 22, Csehországban 29). A „biztonságossági elemzési” és a „kezelt populáció” megegyezett. A kezelt betegek közül 34 betegről állt rendelkezésre értékelhető kiindulási és vizsgálatvégi CGM-regisztrátum („protokoll szerint betegek”: Magyarországon 11, Csehországban 23).

A „kezelt” és a „protokoll szerinti” populáció kiindulási jellemzőit az 1. táblázat foglalja össze. A vizsgálat indulásakor a „kezelt” és a „protokoll szerint” populációban átlagosan (SD) 65,0 (8,36) és 66,4 (7,01) éves betegek átlagosan 14,2 (8,51) és 16,6 (9,06) éve szenvedtek T2DM-ben.

Mindkét populáció körülbelül kétharmadát tették ki a férfiak. A leggyakrabban előforduló microvasculáris komplikáció a szenzoros/motoros diabeteses neuropathia volt (29,4% és 41,2%).

CGM-végpontok

A TIR aránya már az iGlarLixi-kezelésre váltás előtt is meghaladta a 70%-ot, és ez a 18 hetes kezelési periódus végére tovább emelkedett [az átlag (SD) 71,8%-ról (18,08) 78,3%-ra (12, 36)]. A TIR 6,5%-os növekedése klinikailag releváns javulást mutatott, azonban a változás p-értéke (0,066) kissé nagyobb lett, mint a statisztikai elfogadási küszöbérték ($p = 0,05$). Mind az 1-es (vércukorszint 10,1–13,9 mmol/l), mind a 2-es szintű (vércukorszint $> 13,9$ mmol/l) TAR aránya statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent: az előbbié átlagosan (SD) 18,7%-ról (11,55) 9,2%-ra (8,94), az utóbbié 5,2%-ról (10,45) 0,7%-ra (1,39). Az 1-es (vércukorszint 3,0–3,9 mmol/l) és a 2-es (vércukorszint $< 3,0$ mmol/l) TBR arányában ezzel ellentétes irányú, statisztikailag szintén szignifikáns változás mutatkozott: az előbbié 3,0%-ról (3,97) 7,5%-ra (7,49), az utóbbié 1,3%-ról (3,50) 4,4%-ra (7,06) növekedett. A vércukorszint variációs koefficiense nem változott szignifikánsan és a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően 36% alatt maradt (18). A CGM-végpontok kvantitatív eredményeit a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat. CGM-eredmények a „protokoll szerinti” populációban ($n = 34$)

Jellemző	Kezdeti érték	18. heti érték
Vércukor-céltartományban (3,9–10,0 mmol/l) töltött idő (TIR) aránya (%), átlag (SD)	71,8 (18,08)	78,3 (12,36)
változás, átlag (95% KI)		+6,53 (13,51; –0,45)
p-érték		0,066
A hyperglykaemiás tartományban (vércukorszint > 10,0 mmol/l) töltött idő (TAR) aránya (%), átlag (SD)	24,0 (18,96)	9,9 (9,85)
a változás p-értéke		<0,001
1. szintű (vércukorszint 10,0–13,9 mmol/l) TAR aránya (%), átlag (SD)	18,7 (11,55)	9,2 (8,94)
a változás p-értéke		<0,001
2. szintű (vércukorszint > 13,9 mmol/l) TAR aránya (%), átlag (SD)	5,2 (10,45)	0,7 (1,39)
a változás p-értéke		0,004
A hypoglykaemiás tartományban (vércukorszint < 3,9 mmol/l) töltött idő (TBR) aránya (%), átlag (SD)	4,2 (7,23)	11,8 (13,48)
a változás p-értéke		<0,001
1. szintű (vércukorszint 3,0–3,9 mmol/l) TBR aránya (%), átlag (SD)	3,0 (3,97)	7,5 (7,49)
a változás p-értéke		<0,001
2. szintű (vércukorszint < 3,0 mmol/l) TBR aránya (%), átlag (SD)	1,3 (3,50)	4,4 (7,06)
a változás p-értéke		0,003
Vércukorszint variációs koefficiense, átlag (SD)	31,1 (6,51)	32,2 (7,41)
a változás p-értéke		0,242

A < 0,05 szinten szignifikáns p-értékek dőlttel szedve.

SD: standard szórás, TAR: time above range, TBR: time below range, TIR: time in range

Glykaemiás végpontok

A HbA_{1c} és az éhomi vércukorérték mind a „kezelt”, mind a „protokoll szerinti” populációban hasonló mértékben és szignifikánsan csökkent (3. táblázat). A HbA_{1c} a „kezelt” és a „protokoll szerinti” populációban sorrendben átlagosan (95% KI) –1,17%-kal (–1,42; –0,93) és –1,30%-kal (–1,61; –0,98) változott. Az éhomi vércukorszint változása ugyanezen két populációban –0,86 (–1,36; –0,37) mmol/l és –1,0 (–1,63; –0,37) mmol/l volt.

A szűrési és a kiindulási vizit között a HbA_{1c} mind a „kezelt”, mind a „protokoll szerinti” populációban szignifikánsan csökkent [átlagosan (95% KI): ez előbbiben –0,20%-kal (–0,32; –0,08), az utóbbiban –0,24%-kal (–0,38; –0,11), a p-érték mindkét esetben 0,001]. E javulás ellenére a kiindulási HbA_{1c} -érték szerint a betegek vércukor-beállítása nem volt megfelelő, ugyanakkor az első TIR-érték átlaga 70% felett volt.

Egyéb végpontok

A betegek által alkalmazott napi inzulin dózis mind a „kezelt”, mind a „protokoll szerinti” populációban statisztikailag szignifikáns mértékben növekedett a vizsgálat kezdete és vége között: az előbbi betegek körében 25,5 (5,43) E-ről (egységéről) 44,5 (12,07) E-re, az utóbbiban 25,0

(5,08) E-ről 43,1 (11,65) E-re. Ennek ellenére a betegek testsúlya mindkét populációban csökkent [sorrendben 92,2 (17,55) kg-ról 91,5 (18,06) kg-ra, valamint 90,0 (16,73) kg-ról 89,8 (17,75) kg-ra]. A DTSQ-pontszám változása mindkét populációban szignifikáns javulást mutatott. Az eredmények részletesen a 3. táblázatban olvashatóak.

Biztonságossági eredmények
biztonságossági elemzési populációban

A megfigyelési idő alatt 21 (41,2%) betegnél fordult elő összesen 49 hypoglykaemiás esemény (2,81 esemény/betegév). Ebből kilenc esemény volt éjszakai hypoglykaemia. Harmincnégy esemény esett a 3,0–3,9 mmol/l közötti (1-es szintű hypoglykaemia), és 13 esemény <3,0 mmol/l vércukortartományba [2-es szintű hypoglykaemia, az American Diabetes Association definíciói szerint (26)]. Súlyos hypoglykaemiás eseményt és súlyos nemkívánatos eseményt nem észleltek. Gastrointestinalis nemkívánatos eseményt két beteg esetében jelentettek (három hasmenést, valamint 1-1 hányást és hányingert).

Megbeszélés

Bár a vizsgálatban összesen 51 beteg kapott legalább egy adag gyógyszert és rendelkezett leg-

3. táblázat. Egyéb eredmények

Jellemző	„Kezelt” populáció (n = 51)		„Protokoll szerinti” populáció (n = 34)	
	Kiindulási érték	18. heti érték	Kiindulási érték	18. heti érték
HbA _{1c} -érték (%), átlag (SD) változás, átlag (95% KI) p-érték	8,3 (0,63)	7,1 (0,88) -1,17 (-0,93; -1,42) <0,001	8,4 (0,63)	7,1 (0,91) -1,30 (-0,98; -1,61) <0,001
HbA _{1c} -tartományok elérési aránya, n (%)	NA		NA	
> 7,5%		14 (27,5)		9 (26,5)
≥7,0% – <7,5%		12 (23,5)		7 (20,6)
≥6,5% – <7,0%		10 (19,6)		8 (23,5)
<6,5%		15 (29,4)		10 (29,4)
Éhomi vércukorérték (mmol/l), átlag (SD) változás, átlag (95% KI) p-érték	7,7 (2,08)	6,8 (1,83) -0,86 (-0,37; -1,36) 0,001	7,7 (2,06)	6,7 (1,89) -1,0 (-0,37; -1,63) 0,003
Inzulindózis (E/24 óra), átlag (SD) változás, átlag (95% KI) p-érték	25,5 (5,43)	44,5 (12,07) 19,0 (21,54; 16,46) <0,001	25,0 (5,08)	43,1 (11,65) 21,4 (14,9; 18,1) <0,001
Testsúly (kg), átlag (SD) változás p-értéke*	92,2 (17,55)	91,5 (18,06) 0,029	90,0 (16,3)	89,8 (17,5) 0,235
Betegelégedettség mértéke (DTSQ-pontszám) változás p-értéke*	31,4 (7,66)	34,8 (5,13) 0,002	32,0 (6,82)	35,9 (3,46) 0,001

A <0,05 szinten szignifikáns p-értékek dőlttel szedve.

* Wilcoxon előjeles rangteszt

KI: konfidenciaintervallum, n: esetszám, NA: nincs adat, SD: standard szórás

alább egy utánkövetési eredménnyel („kezelt” vizsgálati populáció), protokoll szerinti CGM-adatok mindössze 34 betegről voltak felhasználhatóak („protokoll szerinti” populáció), csökkentve az így kapott eredmények jelentőségét. A „protokoll szerinti” populációból való kizárás leggyakoribb oka a CGM-mérések elégtelen adata volt (12 résztvevő esetében), de voltak olyan esetek is, amikor nem feleltek meg a HbA_{1c} bevonási kritériumnak.

Összességében a kizárt 17 beteg meghaladta a vizsgálati protokollban feltételezett 20%-os kiesési arányt. Egy másik lényeges korlátozó tényező a nemzetközi ajánlásokhoz képest rövid CGM-regisztrátum volt, mivel a betegek többsége 8-10 napos rögzítéssel rendelkezett (a 34 betegből mindössze 2-nek volt 10 napnál hosszabb regisztrátuma). Fontos azonban kihangsúlyozni, hogy a jelen vizsgálat terve a nemzetközi ajánlás (19) publikálása előtt elkészült, mely javasolja a CGM-mérés 14 napra történő kiterjesztését. További limitációs tényező az induláskor mért HbA_{1c} és az indulási (az iGlarLixi-kezelés kezdete előtti héten mért) TIR közti diszkrepancia: a HbA_{1c} alapján a betegek vércukorháztartása feltételezhetően nem volt megfelelő, a CGM alapján azonban egyesekben a TIR már a céltartományban lehetett (TIR > 70%). Ennek egyik

lehetséges magyarázata, hogy bár a szűrési vizit után a korábbi kezelést stabilan kellett tartani, a szűrési vizit és az iGlarLixi-kezelés elkezdése között javult a betegek glykaemiás állapota. Ez, a biológiai változók jellegéből adódóan, a TIR értékében egyértelműen megmutatkozott, míg a HbA_{1c} csökkenni kezdett ugyan, de még nem normalizálódott.

Habár a TIR-érték tovább javult, ezek a betegek nem voltak az intenzifikálás ideális alanyai. Ezt a hipotézist a kiindulási átlagos TBR is alátámasztja, amely már az első CGM-mérésnél meghaladta a céltartományt (TBR > 4%), így valószínű, hogy egyes betegekben más kezelési stratégia vagy óvatosabb intenzifikálás hasznosabb lett volna a hypoglykaemia szorosabb monitorozása mellett, mint a terápia váltása FRC-re. Ebben a vizsgálatban, a protokoll és a maszkolt CGM-adatok miatt ezekre az óvintézkedésekre nem volt lehetőség.

Relevanciájuktól függetlenül a glykaemiás eredmények hasonlóak voltak a „kezelt” és a „protokoll szerinti” populációban, és összhangban álltak a korábbi iGlarLixi-vizsgálatok eredményével. Hasonlóan a testsúly sem változott meg a megfigyelési időszak alatt, sőt, kismértékű csökkenést is tapasztaltunk annak ellenére, hogy az inzulinadagot közel megduplázták a titrálási időszak alatt.

A TIR kezelés alatti javulása meghaladta a Battelino és munkatársai által megfogalmazott nemzetközi konszenzus (19) klinikailag releváns minimum értékét ($\geq 5\%$ -pont), bár a változás nem érte el az előre definiált elsődleges hiba határát ($p < 0,05$), valószínűleg a hatásossági elemzésbe bevont kis betegszám miatt. Igaz ugyan, hogy a kiindulási magas TIR-érték nem állt teljesen összhangban a kiindulási HbA_{1c} -értékkel (az előbbi megfelelő, az utóbbi szuboptimális vércukor-beállításra utalt), a két mutató változásának iránya konzisztensen mutatta a glykaemiás kontroll javulását. Ugyanezt támasztotta alá az is, hogy a hyperglykaemiában töltött idő aránya (TAR) jelentősen, kevesebb mint a felére csökkent. Különösen az úgynevezett 2-es szintű hyperglykaemia (TAR) (vércukorszint $> 13,9$ mmol/l) időaránya csökkent (a kiindulási érték körülbelül egy hetedére). Ugyanakkor az átlagos vércukorszint lejjebb tolódása együtt járt a hypoglykaemiában töltött idő arányának növekedésével (TBR). Bár a 3,0 mmol/l alatti tartományban töltött idő meghosszabbodott, súlyos, a rendezéshez külső segítséget igénylő hypoglykaemiás eseményt nem detektáltak a betegek körében. A betegelégedettségi pontszám javulása és a szimptomás hypoglykaemiás események kis aránya szintén felvetette, hogy a CGM-adatok megkérdőjelezhetők.

Mivel a CGM-adatok a betegek előtt ismeretlenek voltak a mérés ideje alatt, valós időben nem szerezhettek tudomást a hypoglykaemiás periódusokról, és az alacsony vércukorszintjükre csak akkor derült fény, ha az önellenőrzési rutin vagy tünetek miatt vércukormérést végeztek. Ennek megfelelően a hosszú, de tünetmentes hypoglykaemiára nem tudtak adekvátan reagálni, ami magyarázattal szolgálhat a kiindulási és a vizsgálatvégi magas TBR-értékre. Mivel az önellenőrzési mérések és a CGM-adatok szinkronizálása nem történt meg, nem ismert, hogy a monitorozás során detektált hypoglykaemiás eseményeket milyen gyakran ismerte fel a beteg önellenőrzési méréssel.

Az eredmények validitását megkérdőjelező limitáló tényezők ellenére a vizsgálat fontos tanulságokkal szolgál a jövőben végzett CGM-vizsgálatokhoz:

1. A CGM alkalmazása előtt a betegek és vizsgálok számára is alapos képzést kell biztosítani, és egy klinikai vizsgálatban az éles mérések előtt tanulási időt kell hagyni, többek között annak elsajátítására, mit kell tenniük, ha diszkrepancia mutatkozik a CGM és az önellenőrzési mérések között.

2. Az adatgyűjtés optimalizálása és a megfelelő mintanagyság biztosítása érdekében legalább 14 napos CGM-adatgyűjtés javasolt. Az egyes szenzorok korlátait figyelembe kell venni, hogy ne becsljük alá a kiesési arányt.

3. A vizsgálati protokollban több lehetőséget kell biztosítani az óvatos intenzifikálásra annak érdekében, hogy elkerüljük a nem alkalmas betegek bevonását a HbA_{1c} és a TIR közötti inkonzisztencia miatt. Többféle módszerrel, így rendszeres vércukor-önellenőrzéssel is tervezni kell annak érdekében, hogy észleljük a hypoglykaemiás epizódokat, különösen akkor, ha a CGM-regisztrátum maszkolt.

4. Óvatosan szabad csak titrálni, ha a beteg glykaemiás állapota (melyet felmérhetünk HbA_{1c} -vel, éhomi vércukorszinttel vagy folyamatos glükózmonitorozással) közel van a céltartományhoz.

Következtetések

A jelen vizsgálat az elsők között alkalmazott maszkolt folyamatos vércukor-monitorozást a glargin inzulin 100 E/ml és lixiszenatid fix arányú kombinációja (iGlarLixi) hatékonyságának és biztonságosságának felmérésére. Számos limitáló tényező korlátozza az eredmények értékelhetőségét, ugyanakkor a vizsgálat tanulsággal szolgált a későbbi klinikai vizsgálatok megtervezéséhez.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS – A vizsgálat a Sanofi támogatásával valósult meg. Jelen publikáció szerkesztéséhez a Sanofi megbízásából támogatást nyújtott dr. Kovács Gábor (AdWare Research Kft.).

ÉRDEKÜTKÖZÉS – Dr. Mireille Bonnemaire és dr. Fülöp Rita a Sanofi alkalmazottai, és részvényekkel és/vagy részvényopciókkal rendelkezhetnek a társaságban. A további szerzőknek nincsenek közzétételi kötelezettségei.

Irodalom

1. 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* 2022;65:1925-66. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
2. Blonde L, Anderson JE, Chava P, Dendy JA. Rationale for a titratable fixed-ratio co-formulation of a basal insulin analog and a glucagon-like peptide 1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2019;35:793-804. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1541790>

3. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, Gonzalez-Galvez G, 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;39:1972-80. <https://doi.org/10.2337/dc16-1495>
4. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, Hanefeld M, Piatti P, Serusclat P, et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: The LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39:2026-35. <https://doi.org/10.2337/dc16-0917>
5. Blonde L, Rosenstock J, Del Prato S, Henry R, Shehadeh N, Frias J, et al. Switching to iGlarLixi versus continuing daily or weekly GLP-1 RA in type 2 diabetes inadequately controlled by GLP-1 RA and oral antihyperglycemic therapy: The LixiLan-G randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2019;42:2108-16. <https://doi.org/10.2337/dc19-1357>
6. Giorgino F, Caruso I, Napoli R. Titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide: A simplified approach to glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;170:108478. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108478>
7. Aronson R, Umpierrez G, Stager W, Kovatchev B. Insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination improves glycaemic variability and control without increasing hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:726-31. <https://doi.org/10.1111/dom.13580>
8. Frias JP, Dex T, Roberts M, Kaplan A. A Review of the safety and adverse event profile of the fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide. *Diabetes Ther* 2019;10:21-33. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0547-5>
9. Zisman A, Dex T, Roberts M, Saremi A, Chao J, Aroda VR. Bedtime-to-morning glucose difference and iglarlix in type 2 diabetes: Post hoc analysis of LixiLan-L. *Diabetes Ther* 2018;9:2155-62. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0507-0>
10. Niemoeller E, Souhami E, Wu Y, Jensen KH. iGlarLixi reduces glycated hemoglobin to a greater extent than basal insulin regardless of levels at screening: Post hoc analysis of LixiLan-L. *Diabetes Ther* 2018;9:373-82. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0336-6>
11. Davies MJ, Leiter LA, Guerci B, Grunberger G, Ampudia-Blasco FJ, Yu C, et al. Impact of baseline glycated haemoglobin, diabetes duration and body mass index on clinical outcomes in the LixiLan-O trial testing a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine/lixisenatide (iGlarLixi) vs insulin glargine and lixisenatide monocomponents. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1798-804. <https://doi.org/10.1111/dom.12980>
12. Wysham C, Bonadonna RC, Aroda VR, Puig Domingo M, Kapitza C, Stager W, et al. Consistent findings in glycaemic control, body weight and hypoglycaemia with iGlarLixi (insulin glargine/lixisenatide titratable fixed-ratio combination) vs insulin glargine across baseline HbA1c, BMI and diabetes duration categories in the LixiLan-L trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1408-15. <https://doi.org/10.1111/dom.12961>
13. Handelsman Y, Chovanec C, Dex T, Giorgino F, Skolnik N, Souhami E, et al. Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide (iGlarLixi) fixed-ratio combination in older adults with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2019;33:236-42. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.11.009>
14. Rosenstock J, Emral R, Sauque-Reyna L, Mohan V, Trescoli C, Al Sifri S, et al. Advancing therapy in suboptimally controlled basal insulin-treated type 2 diabetes: clinical outcomes with iGlarLixi versus premix BIAsp 30 in the SoliMix randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2021;44:2361-70. <https://doi.org/10.2337/dc21-0393>
15. Tabak AG, Anderson J, Aschner P, Liu M, Saremi A, Stella P, et al. Efficacy and safety of iGlarLixi, fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide, compared with basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: Propensity score matched analysis. *Diabetes Ther* 2020;11:305-18. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00735-7>
16. Haluzik M, Seufert J, Guja C, Bonnemaiore M, Bigot G, Tournay M, et al. Effectiveness and safety of iGlarLixi (insulin glargine 100 U/mL plus lixisenatide) in type 2 diabetes according to the timing of daily administration: Data from the REALI Pooled Analysis. *Diabetes Ther* 2023;14:639-52. <https://doi.org/10.1007/s13300-023-01375-8>
17. Kis JT, Nagy G, Kovacs G. Effectiveness of iGlarLixi, a fixed-ratio combination of insulin glargine 100 U/mL and lixisenatide, in people with type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2021;12:2517-29. <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01128-5>
18. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017;40:1631-40. <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>
19. Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, Arreaza-Rubin G, Beck RW, Bergenstal RM, et al. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:42-57. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00319-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00319-9)
20. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:81-5. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0310>
21. Bellido V, Pines-Corrales PJ, Villar-Taibo R, Ampudia-Blasco FJ. Time-in-range for monitoring glucose control: Is it time for a change? *Diabetes Res Clin Pract* 2021;177:108917. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108917>
22. Mo Y, Lu J, Zhou J. Glycemic variability: Measurement, target, impact on complications of diabetes and does it really matter? *J Diabetes Investig* 2024;15:5-14. <https://doi.org/10.1111/jdi.14112>
23. Guo X, Yang W, Zhang J, Dong X, Liu M, Gu S, et al. iGlarLixi provides a higher derived time-in-range versus insulin glargine 100 U/mL or lixisenatide in Asian Pacific people with type 2 diabetes: A post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab* 2023;25:2005-11. <https://doi.org/10.1111/dom.15074>
24. Bajaj HS, Chu L, Bansal N, Brown RE, Dhillon G, Gupta R, et al. Randomized comparison of initiating the fixed-ratio combination of iGlarLixi or biosimilar insulin glargine together with gliclazide in participants of South Asian origin with type 2 diabetes: VARIATION 2 SA trial. *Can J Diabetes* 2022;46:495-502. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2022.02.003>
25. Saisho Y. Use of diabetes treatment satisfaction questionnaire in diabetes care: Importance of patient-reported outcomes. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(5):947. <https://doi.org/10.3390/ijerph15050947>
26. American Diabetes A. Standards of care in diabetes – 2023 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes* 2022;41:4-31. <https://doi.org/10.2337/cd23-as01>