proLékaře.cz | 24.11.2026

Potreba včasnej intenzifikácie terapie u pacientov s nedostatočne kompenzovaným diabetom 2. typu

The need for early intensification of therapy in type 2 diabetes patients with suboptimal glycaemic control

Peter Novodvorský[1,2,3]

[1]Metabolické centrum s.r.o., Trenčín
[2]Centrum Diabetologie IKEM, Praha
[3]Department of Oncology and Metabolism, Medical School, University of Sheffield, United Kingdom

✉ **MUDr. Peter Novodvorský, PhD., MRCP** | p.novodvorsky@sheffield.ac.uk | www.sheffield.ac.uk

Doručené do redakcie | Received 10. 4. 2022
Prijaté po recenzii | Accepted 5. 5. 2022

Abstrakt
Progresívny, nie statický charakter priebehu diabetes mellitus 2. typu (DM2T) predurčuje toto ochorenie na pravidelný monitoring a úpravu (intenzifikáciu) terapie. Cieľom je optimálna glykemická kompenzácia v každom čase. V článku prezentujem racionále pre optimálnu glykemickú kompenzáciu a včasnú intervenciu v manažmente DM2T vrátane kauzálneho vzťahu glykemickej kompenzácie a rizika diabetických komplikácií, efektu metabolickej pamäti a klinickej inercie so zameraním sa na rozhodovanie o ďalšej terapii v situácii nedostatočne kompenzovaného DM2T na liečbe perorálnymi antidiabetikami a bazálnym inzulínom. Fixné kombinácie bazálnych inzulínov a agonistov GLP1-RA pozitívne ovplyvňujú 7 z 8 patologických procesov ominózneho oktetu, a predstavujú tak preferovanú voľbu v takýchto situáciách. Posledné klinické štúdie podávajú dôkazy aj pre ich nasadenie ako prvej na inzulíne založenej terapii.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu – IDegLira – intenzifikácia terapie – klinická inercia – terapia inzulínom

Abstract
The progressive, not static nature of the course of type 2 diabetes mellitus (T2DM) predisposes this disease to regular monitoring and adjustment (intensification) of therapy. The goal is optimal glycaemic control at all times. In this article, I present the rationale for optimal glycaemic compensation and early intervention in the management of T2DM. I discuss the causal relationship of glycaemic compensation and risk of diabetic complications, the effect of metabolic memory, and clinical inertia, with a focus on decision making for further therapy intensification in the setting of poorly compensated T2DM on oral antidiabetic agents and basal insulin. Fixed-ratio combinations of basal insulins and GLP-1 receptor agonists positively affect 7 of the 8 pathological processes of the ominous octet, and thus represent the preferred choice in such situations. Recent clinical trials also provide evidence for their use as first-line insulin-based therapy.

Key words: clinical inertia – IDegLira – insulin therapy – treatment intensification – type 2 diabetes

Úvod

Diabetes mellitus 2 typu (DM2T) je chronické a progresívne ochorenie, ktoré okrem nevyhnutnosti edukácie pacienta potrebnej pre jeho každodenný manažment vyžaduje aj pravidelnú starostlivosť zo strany diabetológa. Hlavným cieľom je dobrá metabolická kompenzácia v každej fáze ochorenia. Súčasné terapeutické odporúčania pre manažment DM2T sa vo všeobecnosti držia nasledovnej schémy: po fáze režimových opatrení prichádza na rad terapia neinzulínovými antidiabetikami (zámerne nepoužívam výraz perorálnymi antidiabetikami, keďže niektoré z takýchto „perorálnych" antidiabetík sa aplikujú subkutánne) a napokon terapia inzulínom, pričom sa väčšinou začína bazálnym inzulínom a následne

prolekare.cz | 24.11.2026

sa pridávajú bolusy prandiálneho inzulínu [1]. Potreba iniciácie terapie inzulínom v určitej fáze DM2T pritom vyplýva z patofyziológie tohto ochorenia. Vplyvom inzulínovej rezistencie a s ňou súvisiacej hyperinzulinémie dochádza postupom času k vyčerpaniu B-buniek pankreasu a k nutnosti substitúcie inzulínu. Účinnými režimovými opatreniami a vhodnou farmakoterapiou zameranou nielen „glukocentricky" ale aj „holisticky" (napríklad na redukciu telesnej hmotnosti) sa čas iniciácie inzulínoterapie dá aj pomerne významne oddialiť. Pre časť pacientov, zrejme aj v dôsledku genetických alebo iných ešte neznámych faktorov, sa však v určitom čase stáva inzulínoterapia nevyhnutnou, a nie je preto korektné z tejto situácie výlučne obviňovať pacienta a jeho nedostatočnú starostlivosť o diabetes. Túto skutočnosť je podľa môjho názoru potrebné opakovane zdôrazňovať, pretože inzulínoterapia si so sebou stále nesie určitú stigmu, a to nielen medzi pacientami, ale aj medzi zdravotníckymi profesionálmi.

Diabetické komplikácie – faktor určujúci kvalitu a dĺžku života pacientov

Hyperglykémia je kondíciou sine qua non potrebnou pre diagnózu diabetu. Samotná hyperglykémia ale nie je vo väčšine prípadov (výnimkami je napr. hyperglykemický hyperosmotický stav) tým faktorom, ktorý pacientom s diabetom priamo zhoršuje kvalitu života alebo skracuje jeho dĺžku. Týmto faktorom sú hyperglykémiou spôsobené diabetické komplikácie. Arbitrárne ich podľa veľkosti postihnutých ciev delíme na mikro- a makrovaskulárne komplikácie, pričom tie makrovaskulárne je možné vnímať ako klinický prejav akcentovanej aterosklerózy v prostredí chronickej hyperglykémie a prítomného metabolického syndrómu. Uvedomujem si, že sa bude jednať o značné zjednodušenie veľmi komplexných procesov, akými hyperglykémia poškodzuje ľudský organizmus, ale napriek tomu je príhodné na tomto mieste zdôrazniť centrálne postavenie vaskulárnej patológie v rozvoji diabetických komplikácií. Nádherná unifikujúca teória od Michaela Brownleeho o tom, ako jednotlivé hyperglykémiou spôsobené patologické procesy a signálne kaskády (AGEs – Advanced Glycation End Productus/produkty pokročilej glykácie proteínov, polyolová cesta, hexozamínová cesta a aktivácia proteínkinázy C) spoločne vedú k poškodeniu organizmu, je nad rámec tohto článku, ale určite stojí za detailnejšie štúdium [2].

Glykemická kompenzácia určuje riziko komplikácií: fenomén metabolickej pamäti

V kontexte hodnotenia metabolickej kompenzácie DM2T má stále výsadné miesto glykovaný hemoglobín (HbA_{1c}). Jeho asociácia s rizikom vzniku diabetických komplikácií bola jednoznačne preukázaná nielen pri DM1T štúdiou DCCT [3], ale aj pri DM2T v štúdii UKPDS [4]. Z prvej menovanej štúdie tiež vyplýva, že vzťah medzi HbA_{1c} a relatívnym rizikom mikrovaskulárnych diabetických komplikácií nie je lineárny, ale viac pripomína exponenciálnu krivku, tj. riziko komplikácií sa so zvyšujúcim sa HbA_{1c} zvyšuje násobne. V štúdii DCCT a následnej follow-up štúdii EDIC [5], ktorá potvrdila aj redukciu makrovaskulárnych komplikácii pri intenzívnej terapii, bol pozorovaný fenomén tzv. metabolickej pamäti. Popisuje jav, pri ktorom si pacienti, ktorí boli v štúdii DCCT zaradení do intenzívneho ramena (mali na jej konci lepšiu glykemickú kompenzáciu a nižší výskyt mikrovaskulárnych komplikácií), zachovali výhodu nižšieho výskytu mikrovaskulárnych komplikácií (oproti pacientom na vtedy konvenčnej terapii s vyšším HbA_{1c} a vyšším výskytom mikrovaskulárnych komplikácií) aj niekoľko rokov po ukončení DCCT. Rozdiel medzi výskytom mikrovaskulárnych komplikácií sa dokonca v nasledujúcich rokoch ešte zvýrazňoval. Zaujímavý je pritom fakt, že glykemická kompenzácia pacientov z oboch ramien DCCT sa veľmi rýchlo po jej ukončení vyrovnala. Hypotézy vysvetľujúce fenomén metabolickej pamäti uvádzajú ako faktory neenzymatickú glykáciu proteínov s dlhou životnosťou (napr. dermálny kolagén), epigenetické faktory, oxidatívny stres a chronickú zápalovú reakciu [6]. Fenomén metabolickej pamäti tak predstavuje ďalší argument pre adekvátnu a včasnú intervenciu už v prvých rokoch po diagnóze diabetu.

Aká je optimálna glykemická kompenzácia pre ľudí s diabetom?

V spoločných terapeutických odporúčaniach ADA (American Diabetes Association) a EASD (European Association of Diabetes) nie je konkrétna cieľová hodnota HbA_{1c} spomenutá ani raz – hovorí sa tu len o tzv. target HbA_{1c}, teda cieľovej hodnote HbA_{1c} pre konkrétneho pacienta [1]. ADA Standards of Medical Care 2022 sú už konkrétnejšie [7]. Uvádzajú cieľovú hodnotu HbA_{1c} pre väčšinu netehotných dospelých pacientov s diabetom < 7,0 % (53 mmol/mol) bez významného rizika hypoglykémie a menej prísnu hodnotu < 8,0 % (64 mmol/mol) pre pacientov s limitovanou predpokladanou dĺžkou života alebo v situáciách, kedy by agresívnejší manažment priniesol viac škody ako úžitku [7]. Najnovšie slovenské terapeutické odporúčania zaujímajú podobný „stratifikovaný" prístup k cieľovým hodnotám HbA_{1c} [8]. Z uvedeného vyplýva, že cieľové hodnoty HbA_{1c} závisia od klinického stavu pacienta, jeho veku a komorbidít, ale určite nie sú závislé od aktuálnej antidiabetickej terapie. Sú teda rovnaké pre pacienta s režimovými opatreniami ako aj pre pacienta na intenzifikovanom inzulínovom režime (IIR) na opačnej strane spektra komplexnosti terapie.

Reálny stav a klinická inercia

Glykemická kompenzácia pacientov s DM2T častokrát nedosahuje hore uvedené cieľové hodnoty, pretože do hry vstupuje klinická inercia. Vo všeobecnosti je klinická inercia definovaná ako nedostatočná intenzifikácia terapie u pacienta, ktorý nedosahuje odporúčané terapeutické ciele stanovené na základe medicíny dôkazov [9]. Pokiaľ sa pozrieme na klinickú situáciu diskutovanú v tomto

prolékaře.cz | 24.11.2026

článku, teda na potrebu včasnej a dostatočne razantnej intenzifikácie terapie u pacientov s DM2T nedostatočne kompenzovaných na terapii bazálnym inzulínom, dáta z Veľkej Británie poukazujú na jednoznačnú potrebu zlepšenia. Z retrospektívnej štúdie na 11 696 pacientoch spĺňajúcich tieto charakteristiky vyplynulo, že len u menej ako jednej tretiny (30,9 %) pacientov spĺňajúcich kritéria pre intenzifikáciu terapie (definované ako HbA_{1c} ≥ 7,5 %; 58 mmol/mol) aj skutočne počas sledovaného obdobia k jej intenzifikácii došlo. Mediánový (95% CI) čas do intenzifikácie prandiálnym alebo premixovým inzulínom, resp. agonistom GLP1-receptorov (GLP1-RA) po prvom zaznamenaní HbA_{1c} ≥ 7,5 % (58 mmol/mol) bol 3,7 (3,4–4,0) roka [10]. Dáta zo štúdie DiaSTATUS-2 ukázali, že slovenskí pacienti s DM2T na terapii bazálnym inzulínom majú priemerný (SD – Standard Deviation/štandardná odchýlka) vek 65,7 (± 9,5) rokov, priemernú dĺžku trvania DM2T 14,2 (± 6,6) rokov a ich priemerný HbA_{1c} bol 8,1 (± 1,2) %. Tieto čísla tak potvrdzujú, že aj na Slovensku nie sú pacienti s DM2T na bazálnom inzulíne liečení adekvátne a je u nich potrebný razantnejší prístup a včasnejšia intervencia. Ide pritom o vysoko rizikových pacientov s rozvinutým metabolickým syndrómom, z ktorých viac ako jedna tretina už má prítomné manifestné kardiovaskulárne ochorenie (KVO) [11]. Niektoré s častých dôvodov neskorej intenzifikácie inzulínovej terapie sú napr. obava zo zvýšeného rizika hypoglykémie vyplývajúca z farmakokinetiky starších humánnych inzulínov alebo obavy z KV-bezpečnosti inzulínov.

Fixná kombinácia bazálneho inzulínového analógu a GLP1-RA: IDegLira

V patofyziológii DM2T sa okrem inzulínovej rezistencie v pečeni a kostrovom svale uplatňujú progresívne zlyhávanie B-buniek a chybná funkcia A-buniek pankreasu, abnormality v tukovom tkanive (akcelerovaná lipolýza), gastrointestinálnom trakte (inkretínová deficiencia a rezistencia), mozgu (inzulínová rezistencia) a obličkách (zvýšená reabsorpcia glukózy). Ralph DeFronzo tieto procesy zhrnul do termínu ominózny oktet a ich ovplyvnenie má zásadný význam v manažmente DM2T [12]. Fixné kombinácie bazálnych inzulínov a agonistov GLP1-RA pozitívne ovplyvňujú všetky patologické procesy ominózneho oktetu okrem zvýšenej reabsorpcie glukózy v obličkách. V najnovších terapeutických odporúčaniach sa tieto logicky stávajú preferovanou voľbou pri intenzifikácii terapie u pacientov s DM2T a nedostatočnou glykemickou kompenzáciou na terapii bazálnym inzulínom, keďže v týchto terapeutických schémach majú GLP1-RA popredné miesto hneď po metformíne a prvým inzulínovým preparátom býva bazálny inzulín [1,8].

Preparát IDegLira (NovoNordisk) obsahuje 100 IU/ml inzulínu degludek a 3,6 mg/ml liraglutidu a maximálna denná dávka je 50 dávkovacích jednotiek (obsahuje 1,6 mg liraglutidu). Bezpečnosť a efektivita IDegLira bola preukázaná v rozsiahlom klinickom programe DUAL ako aj neskoršími dátami z reálnej klinickej praxe (RWE – Real World Evidence) [13]. K tomu ešte spomeniem štúdiu LEADER [14], ktorá preukázala KV-benefit liraglutidu a štúdiu DEVOTE preukazujúcu KV-bezpečnosť pre inzulín degludek [15]. V kontexte diskutovanej témy spomeniem klinické štúdie DUAL VII a DUAL V a následne bližšie rozoberiem štúdiu DUAL VIII.

Štúdia DUAL VII preukázala efektivitu a bezpečnosť pridania IDegLira v porovnaní s pridaním prandiálneho inzulínu práve u pacientov s DM2T neuspokojivo kompenzovaných na terapii bazálnym inzulínom a metformínom [16]. DUAL V zase ukázala, že pridanie IDegLira takýmto pacientom je tiež výhodnejšie ako ďalšia protrahovaná titrácia bazálneho inzulínu [17]. Toto sú klinické situácie, v ktorých iniciáciu IDegLira umožňujú aj súčasne platné preskripčné obmedzenia na Slovensku. **Štúdia DUAL VIII** si následne dala za cieľ porovnať efektivitu a bezpečnosť pridania bazálneho inzulínu (glargín) vs pridanie IDegLira pacientom s DM2T neuspokojivo kompenzovaným na perorálnych antidiabetikách [18]. Išlo o open-label RCT-štúdiu (Ramdomised Clinical Trial) fázy 3b na inzulín naivných pacientoch s DM2T a medzi ďalšie inklúzne kritéria patrili HbA_{1c} 7,0–11,0 % (53–97 mmol/mol) a BMI ≥ 20 kg/m^2. Trvanie štúdie bolo 104 týždňov a kontrolné návštevy, resp. telefonické konzultácie sa konali 1-krát za 3 mesiace, aby čo najlepšie kopírovali klinickú prax. Primárnym endpointom štúdie bol čas od randomizácie do neadekvátnej glykemickej kontroly, kedy už bola potrebná ďalšia intenzifikácia terapie (definované ako HbA_{1c} ≥ 7,0 % v dvoch po sebe idúcich návštevách). Prvých 26 týždňov od randomizácie prebiehala titračná fáza štúdie a cieľové glykémie nalačno boli medzi 4,0–5,0 mmol/l. Aké boli hlavné výsledky? Do štúdie bolo zahrnutých 1 012 pacientov s priemernou dĺžkou trvania diabetu 10 rokov a priemerným HbA_{1c} 8,5 % (69 mmol/mol). Mediánový čas, kedy už bola potrebná ďalšia intenzifikácia terapie, bol u pacientov na IDegLira > 2-násobne dlhší (> 2 roky) ako u pacientov na glargíne (cca 1 rok; p < 0,0001). V čase ukončenia štúdie (104 týždňov od randomizácie) potrebovalo intenzifikáciu terapie 66,2 % pacientov na glargíne a len 37,4 % pacientov na IDegLira. Aj v ostatných endpointoch dopadla lepšie IDegLira vs glargín: na konci štúdie bol v skupine na IDegLira vyšší počet pacientov s hodnotou HbA_{1c} < 7,0 % (56 % vs 29 %; odds ratio [OR] 3,01; 95% CI 2,29–3,95; p < 0,0001), vyšší počet pacientov s hodnotou HbA_{1c} < 7,0 % bez zaznamenanej hypoglykémie (52 % vs 26 %; OR 2,97, 95% CI 2,26–3,92; p < 0,0001), vyšší počet pacientov s hodnotou HbA_{1c} < 7,0 % bez nárastu hmotnosti (21 % vs 6 %; OR 3,63; 95% CI 2,37–5,54; p < 0,0001) ako aj vyšší počet pacientov s hodnotou HbA_{1c} < 7,0 % bez zaznamenanej hypoglykémie a bez nárastu hmotnosti (20 % vs 6 %; OR 3,52; 95% CI 2,29–5,42; p < 0,0001). Štúdia DUAL-VIII tak potvrdila, že aj keď dnes nie je nasadenie IDegLira inzulín naivným pacientom s DM2T v SR hradené z verejného zdravotného poistenia, je medicínsky opodstatnené a vedie k lepšej metabolickej kompenzácii s celým radom ostatných benefitov.

prolékaře.cz | 24.11.2026

Záver

V súčasnej dobe máme k dispozícii veľké množstvo experimentálnych aj klinických dôkazov, ktoré poukazujú na potrebu včasnej a adekvátnej intervencie v každej fáze ochorenia DM2T tak, aby pacienti dosahovali optimálnu glykemickú kompenzáciu. Rovnako dôležité je ale aj to, že možnosti ako tieto ciele dosiahnuť sa v poslednom období výrazne rozšírili. Medzi najnovšie preparáty patria aj fixné kombinácie bazálnych inzulínových analógov a GLP1-RA, medzi ktoré patrí aj IDegLira. U pacientov s DM2T nedostatočne kompenzovaných na perorálnych antidiabetikách a bazálnom iznulíne klinické štúdie programu DUAL dokázali benefity nasadenia IDegLira v porovnaní s nasadením prandiálneho inzulínu alebo titráciou bazálneho inzulínu. Štúdia DUAL VIII následne ukázala, že nasadenie IDegLira je výhodnejšie ako nasadenie bazálneho inzulínu aj u inzulín naivných pacientoch s DM2T a nedostatočnou kompenzáciou a vedie k viacerým medicínskym benefitom. V budúcnosti tak môžeme očakávať rozšírenia preskripčného obmedzenia.

Participácia na klinických sledovaniach a firemnom grante: NovoNordisk United Kingdom, Sanofi/Covance. Nepeňažné plnenie v zmysle zákona: Sanofi, NovoNordisk, Eli Lilly, Berlin Chemie. Prednášajúci: Sanofi, NovoNordisk, Eli Lilly, Mundipharma, Dôvera zdrav. poisťovňa a.s. Konzultant a/alebo odborný poradca: Sanofi, Eli Lilly, NovoNordisk, Merck, Novartis. Publikovanie práce bolo podporené spoločnosťou NovoNordisk Slovakia s.r.o

Literatúra

1. 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: <http://dx.doi.Org/10.2337/dci18–0033>.

2. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes. 2005; 54(6): 1615–1625. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>.

3. Nathan DM, Genuth S, Lachin J et al. [Diabetes Control and Complications Trial Research Group]. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329(14): 977–986. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.

4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352(9131): 837–853. Erratum in Lancet 1999;354(9178): 602.

5. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005; 353(25): 2643–2653. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa052187>.

6. Testa R, Bonfigli AR, Prattichizzo F et al. The "Metabolic Memory" Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. Nutrients 2017; 9(5): 437. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu9050437>.

7. Draznin B, Aroda VR, Bakris G et al. [American Diabetes Association Professional Practice Committee]. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care 2022; 45(Suppl 1): S83-S96. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc22-S006>.

8. Martinka E, Mokáň M, Rašlová K et al. Interdisciplinárne odporúčania pre diagnostiku a liečbu diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení – 2021. Forum Diab 2021; 10(Suppl. 2).

9. O'Connor PJ, Sperl-Hillen JAM, Johnson PE et al. Clinical Inertia and Outpatient Medical Errors. In: Henriksen K, Battles JB, Marks ES et al (eds). Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume 2: Concepts and Methodology). Agency for Advances in Patient Safety: Rockville (MD) 2005.

10. Khunti K, Nikolajsen A, Thorsted BL et al. Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin. Diabetes Obes Metab 2016; 18(4): 401–409. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12626>.

11. Martinka E. Výber liečby do dvojkombinácie pri nedostatočnej liečbe metformínom samotným: výsledky štúdie DiaSTATUS-2. Forum Diab 2019; 8(2): 117–127.

12. Defronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2009; 58(4): 773–795. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db09–9028>.

13. Novodvorsky P, Haluzik M. An update on the safety of insulin-GLP-1 receptor agonist combinations in type 2 diabetes mellitus. Expert Opin Drug Saf 2022; 21(3): 349–361. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2021.1978974>.

14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.

15. Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377(8): 723–732. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615692>.

16. Billings LK, Doshi A, Gouet D et al. Efficacy and Safety of IDegLira Versus 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): 1009–1016. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc17–1114>.

17. Lingvay I, Perez Manghi F, Garcia-Hernandez P et al. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 315(9): 898–907. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.1252>.

18. Aroda VR, Gonzalez-Galvez G, Gron R et al. Durability of insulin degludec plus liraglutide versus insulin glargine U100 as initial injectable therapy in type 2 diabetes (DUAL VIII): a multicentre, open-label, phase 3b, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7(8): 596–605. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213–8587(19)30184–6>.