

Експертна думка щодо оптимізації лікування цукрового діабету 2-го типу за допомогою комбінації базального інсуліну та арГПП-1 у фіксованому співвідношенні для інтенсифікації та спрощення лікування

Мартін Халузік, Золтан Тайбані, Олександра Арашкевич, Анка Чергізан, Борис Маньковський, Агбарія Зухді, Мацей Малецький

Оригінальна публікація:
<https://doi.org/10.1186/s12933-025-02900-8>
Ця стаття є перекладом оригінальної публікації

Резюме

Лікування цукрового діабету (ЦД) 2-го типу часто вимагає інтенсифікації терапії, а іноді й її спрощення, щоб досягти цільових показників глікемії та зменшити ускладнення. У цій експертній думці оцінюється застосування та позиціонування комбінацій з фіксованим співвідношенням (FRC) базального інсуліну (БІ) та агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) для оптимізації лікування ЦД 2-го типу. На основі представлених доказів та обговорень, ці FRC пропонують перспективний підхід як для інтенсифікації, так і для спрощення лікування у людей з недостатнім контролем глюкози, незважаючи на застосування різних методів терапії. При інтенсифікації лікування комбінації FRC забезпечують синергетичний ефект, усуваючи численні патофізіологічні порушення, що сприяють гіперглікемії. Ці комбінації FRC ефективно контролюють коливання рівня глюкози як натщесерце, так і після їжі (PPG), забезпечуючи значно кращий контроль глікемії з меншим ризиком гіпоглікемії та нейтральним впливом на масу тіла порівняно з традиційними або складними схемами інсулінотерапії. Більше того, зменшена частота ін'єкцій (один раз на день) та гнучкість у графіку дозування (з будь-яким основним прийомом їжі протягом дня) допомагають зменшити опір пацієнтів до початку або титрування інсуліну. Це ще більше зменшує навантаження на лікування, полегшуючи дотримання режиму лікування та підвищуючи зручність для пацієнтів. Ці ключові переваги FRC над складними схемами інсулінотерапії відіграють важливу роль у довгостроковому контролі глікемії та загальних результатах лікування. Отже, своєчасне використання FRC в алгоритмі лікування людей з ЦД 2-го типу є цінною стратегією для оптимізації контролю глікемії, усунення перешкод у лікуванні та поліпшення результатів, про які повідомляють пацієнти.

Ключові слова: клінічні критерії; комбінація з фіксованим співвідношенням; інтенсифікація; спрощення; цукровий діабет 2-го типу.

М. Халузік

Центр діабету, Інститут клінічної та експериментальної медицини, Václavská 1958/9, 140 21 Прага 4, Чеська Республіка

З. Тайбані

1-й відділ ендокринології, Центральна лікарня округу Бекеш, лікарня імені доктора Реті Пала, Бекешаба, Угорщина

А. Арашкевич

Кафедра внутрішньої медицини та діабетології, Познанський медичний університет, Познань, Польща

А. Чергізан

Центр діабету, Крайова лікарня швидкої допомоги, Клуж-Напока, Румунія

Б. Маньковський

Кафедра терапії, вік-асоційованих захворювань та діабетології, Національний університет охорони здоров'я України, Київ, Україна

А. Зухді

Медична служба «Клаліт», Дегані, Хадера, Ізраїль; Спеціалізована лікарня Тайбе, Тайбе, Ізраїль

М. Малецький

Кафедра метаболічних захворювань, Медичний коледж Ягеллонського університету, Краків, Польща

Основні положення

У реальних умовах досягнення оптимальних цільових показників глікемії залишається складним завданням через клінічну інерцію, недотримання режиму лікування, тяжкість захворювання та обмежений доступ до спеціалізованих медичних працівників.

Інтенсифікація лікування за допомогою складних інсулінових схем може негативно вплинути як на якість життя, так і на дотримання режиму лікування внаслідок побічних ефектів.

Спрощення за допомогою комбінації з фіксованим співвідношенням (FRC) базального інсуліну та агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) може допомогти зменшити складність лікування та знизити тягар.

Експерти з Південної/Центральної Європи та Ізраїлю надали свої рекомендації щодо позиціонування цих FRC в алгоритмі лікування для осіб, які потребують інтенсифікації та/або спрощення інсулінотерапії.

Всі експерти одностайно погодилися, що FRC можуть слугувати спрощеною альтернативою загальнозживаним складним схемам інсулінотерапії у осіб з ЦД 2-го типу, які потребують інтенсифікації та/або спрощення лікування.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я, яка щорічно спричиняє приблизно мільйон смертей від ускладнень, пов'язаних з діабетом [1]. За оцінками Міжнародної федерації діабету (IDF), у 2021 році в світі проживало 537 мільйонів людей з діабетом, і, за прогнозами, ця цифра зростає до 643 мільйонів до 2030 року і до 783 мільйонів до 2045 року [2]. У Європі поширеність діабету наразі становить 9,2 %, а понад 61,4 мільйона людей живуть з діабетом, і очікується, що до 2045 року ця цифра зростає до 10,4 % [2].

Перехід на ін'єкційні методи лікування, такі як інсулін, часто стає необхідним через прогресуючий характер захворювання [3]. Оновлені рекомендації Американської діабетичної асоціації (ADA)/Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) та Американської асоціації клінічної ендокринології (AACE) рекомендують інтенсифікацію лікування для осіб, які приймають пероральні антидіабетичні препарати (ПАД) і мають погано контрольований рівень глікемії, шляхом додавання ін'єкційної терапії, початковим варіантом якої є агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) або ГПП (глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид)/арГПП-1 [4, 5].

Базальний інсулін (БІ) або комбінована ін'єкційна терапія також можуть розглядатися як перша терапія на основі багатьох факторів, таких як рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c), інші глікемічні параметри, спосіб життя та характеристики пацієнта [4, 5]. За необхідності подальші підходи до інтенсифікації лікування включають (а) додавання препарату або перехід на комбінацію БІ та арГПП-1 у фіксованому співвідношенні (FRC); (б) перехід на БІ плюс прандіальний інсулін під час їжі або повний режим базового-болюсного інсуліну (ББІ); або перехід на режим попередньо змішаного інсуліну [4, 5].

Незважаючи на наявність вичерпних рекомендацій та використання різних терапевтичних засобів, контроль глікемії залишається недостатнім, що призводить до підвищення ризику широкого спектру ускладнень, пов'язаних з діабетом, і, таким чином, створює значне навантаження на організм. Тому існує нагальна потреба у простих втручаннях та стратегіях для поліпшення контролю глюкози [6–8]. Поганий контроль глікемії, ймовірно, є багатофакторним і часто виникає через затримку в просуванні терапії, що часто називають терапевтичною інерцією, яка зачіпає близько 50 % людей з ЦД 2-го типу [9, 10]. Він зумовлений складною взаємодією між факторами, пов'язаними з пацієнтом, лікарем та системою охорони здоров'я, і його поліпшення має вирішальне значення для зменшення тя-

гаря захворювання [11]. Переваги лікування від БІ передбачає послідовне додавання нового гіпоглікемічного засобу або перехід на більш складний режим інсулінотерапії, що часто пов'язано з низкою проблем, таких як часте моніторування рівня глюкози в крові, адаптація декількох доз інсуліну до прийому їжі та інших щоденних активностей, біль при ін'єкціях, а також ризик гіпоглікемії та збільшення маси тіла. Ці фактори призводять до поганої прихильності до лікування і можуть також стримувати пацієнтів та лікарів від посилення терапії [12].

Щоб зменшити складність і тягар терапії діабету без шкоди для її ефективності або безпеки, деякі клінічні настанови рекомендують спрощення лікування, особливо для літніх людей, осіб, які отримують надмірне лікування, або людей із супутніми захворюваннями [4, 5, 13]. Ці клінічні настанови також рекомендують проактивний та орієнтований на пацієнта підхід, що передбачає регулярний моніторинг, своєчасне коригування, спільне прийняття рішень та освіти [14, 15]. FRC, що містять БІ та арГПП-1, дозволяють вводити обидва препарати в одній щоденній ін'єкції [16]. У порівнянні з БІ, FRC забезпечують одночасне регулювання рівня глюкози в плазмі натще (FPG) та після їжі (PPG) [16] без додаткового ризику гіпоглікемії [17–20] та нейтрального впливу на масу тіла або користі для неї [18–20]. Цей спрощений підхід може допомогти усунути прогалини в інтенсифікації лікування БІ, впливаючи на готовність пацієнтів до інтенсифікації та потенційно підвищуючи прихильність до лікування [16]. Крім того, використання FRC може призвести до поліпшення результатів, про які повідомляють пацієнти (PRO), таких як ті, що пов'язані з навантаженням лікування, контролем діабету та психічним здоров'ям [21, 22].

Наразі існує два затверджені FRC для лікування ЦД 2-го типу: один раз на день титруємий FRC біоінсуліну гларгіну 100 ОД/мл (Gla-100) плюс ліксисенатид (iGlarLixi) та один раз на день титруємий FRC інсуліну деглудеку (IDeg) плюс ліраглутид (IDegLira). Ефективність та безпека цих FRC, які надалі називатимуться iGlar-

Lixi та IDegLira, були розроблені в рамках клінічних програм LixiLan та DUAL відповідно [17–20, 23–30].

Однак у повсякденній клінічній практиці пацієнти є неоднорідною групою, і клініцисти стикаються з численними практичними питаннями щодо застосування цього класу терапевтичних препаратів FRC, на які не можна відповісти, спираючись на чинні клінічні настанови, характеристики препаратів та результати останніх клінічних досліджень. Тому було проведено засідання консультативної ради за участю експертів із Центральної/Південної Європи та Ізраїлю з метою отримання додаткової інформації щодо застосування цього класу препаратів для інтенсифікації та спрощення лікування ЦД 2-го типу.

Методи

Засідання відбулося в Гамбурзі, Німеччина, 4 жовтня 2023 року. Експерти з Чехії, України, Угорщини, Румунії, Польщі та Ізраїлю були запрошені для обговорення наступних тем та обміну думками щодо оптимального використання FRC у повсякденній клінічній практиці для лікування ЦД 2-го типу під час інтенсифікації та спрощення інсулінотерапії:

- Обговорити наявні клінічні дані щодо використання FRC БІ та арГПП-1 для інтенсифікації та спрощення інсулінотерапії у пацієнтів з ЦД 2-го типу.
- Встановити чіткі клінічні критерії для людей з ЦД 2-го типу, які можуть бути підходящими кандидатами для лікування за допомогою FRC БІ та арГПП-1 під час інтенсифікації інсулінотерапії та спрощення складної інсулінової схеми.

Доступні опубліковані дані щодо цих тем були зібрані експертами та обговорені під час засідання. Після засідання протокол висновків та рекомендацій було розіслано для усунення будь-яких розбіжностей між експертами. Рекомендації, викладені в цьому документі, базуються на обговоренні останніх клінічних настанов щодо лікування діабету, даних останніх клінічних досліджень та клінічної практики експертної групи.

Етичне схвалення

Цей експертний висновок базується на раніше проведених дослідженнях і не містить жодних нових досліджень за участю людей або тварин, проведених будь-яким з авторів.

Обговорення

Під час засідання експерти дійшли згоди, що контроль глікемії у людей з ЦД 2-го типу далекий від бажаного рівня, і що інерція лікування відіграє важливу роль у недостатньому контролі глікемії.

Експерти мали на меті сформулювати рекомендації щодо оптимального лікування людей з ЦД 2-го типу на основі клінічних даних та їхнього реального досвіду в клінічних умовах. Переваги та виклики, пов'язані з різними варіантами інтенсифікації інсуліно-терапії, доступними для лікування ЦД 2-го типу, наведені в таблиці 1.

Клінічні дані, що підтверджують доцільність використання FRC Бі та арГПП-1 для інтенсифікації лікування

Завдяки відмінному, але синергетичному механізму дії, FRC Бі та арГПП-1 пропонують перспективну комбіновану терапію для пацієнтів з ЦД 2-го типу, які раніше не отримували інсулін, або для осіб з неконтрольованим або недостатньо контрольованим рівнем глікемії під час терапії Бі. Бі знижує рівень FPG шляхом інгібування вироблення глюкози в печінці, а арГПП-1 стимулює секрецію інсуліну та інгібує вивільнення глюкагону. Крім того, короткодіючі арГПП-1 значно уповільнюють випорожнення шлунка, що є ключовим механізмом, який сприяє зниженню PPG [31].

У програмі рандомізованих клінічних випробувань (РКВ) LixiLan порівнювали безпеку та ефективність iGlarLixi з інсуліном гларгіном 100 ОД/мл (Gla-100) окремо або ліксисенатидом окремо у пацієнтів

Таблиця 1. Потенційні переваги та виклики, пов'язані з різними схемами лікування в рамках поетапної інтенсифікації біологічної терапії для лікування цукрового діабету 2-го типу

Схема інсулінотерапії	Переваги	Проблеми
Прогресивне додавання швидкодіючого інсуліну до режиму базального інсуліну (ББІ)	Початок з одноразової дози під час їжі є простим і ефективним За необхідності можна перейти на кілька доз під час їжі Більша гнучкість для людей з нерегулярним графіком	Ризик гіпоглікемії Може вимагати MDI Частий контроль рівня глюкози в крові Набір маси Адаптація болюсних доз до їжі Негативний вплив на дотримання режиму лікування та на якість життя
Перехід на попередньо змішаний інсулін	Спрощений режим проти терапії ББІ	Титрування може бути складним Підвищений ризик збільшення маси та гіпоглікемії
Додавання арГПП-1 один раз на добу або один раз на тиждень	Ефективність, подібна до інших варіантів лікування Менший ризик збільшення маси та гіпоглікемії порівняно з іншими варіантами інсуліну Схуднення та захист органів для деяких арГПП-1	Шлунково-кишкові побічні ефекти Необхідність додаткових ін'єкцій Необхідність коригування доз декількох ліків
Один раз на день FRC Бі та арГПП-1	Потужна гіпоглікемічна дія порівняно з окремими препаратами Зниження загальної добової дози інсуліну Менший ризик набору маси тіла та гіпоглікемії порівняно зі складним режимом інсулінотерапії Легке титрування дози Прийом один раз на добу Зменшення навантаження на лікування порівняно зі складним режимом інсулінотерапії	Потенційні шлунково-кишкові побічні ефекти порівняно з лікуванням лише інсуліном

Примітки: ББІ — базально-болюсний інсулін, Бі — базальний інсулін, арГПП-1 — агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1, FRC — комбінація з фіксованим співвідношенням, MDI — багаторазові щоденні ін'єкції.

з ЦД 2-го типу, неконтрольованим на ПАД (LixiLan-O) [20]; з порівнянням з продовженням застосування БІ у пацієнтів з ЦД 2-го типу, неконтрольованим на БІ з ПАД (LixiLan-L) [19]; або з порівнянням з продовженням застосування терапії арГПП-1 у людей з ЦД 2-го типу, неконтрольованим на арГПП-1 (LixiLan-G) [23]. Результати цих досліджень показали, що порівняно з іншими схемами лікування, iGlarLixi забезпечував більше зниження HbA1c та покращений глікемічний контроль, з подібним ризиком гіпоглікемії та більш сприятливим впливом на масу тіла порівняно з Gla-100 і меншою кількістю побічних ефектів (ПЕ) з боку шлунково-кишкового тракту порівняно з лікисенатидом окремо [19, 20, 23]. Крім того, результати мережевого метааналізу (NMA) 17 досліджень, в яких порівнювали шлунково-кишкові ПЕ, показали, що в групі FRC менше учасників повідомляли про нудоту та блювання, ніж у групі на монотерапії арГПП-1 [32]. Інший систематичний огляд та NMA показали подібну або покращену ефективність та безпеку iGlarLixi порівняно з іншими варіантами інтенсифікації, такими як додавання інсуліну під час їжі або перехід на попередньо змішаний інсулін [33]. Реальні дослідження підтвердили ці висновки, підтвердивши, що iGlarLixi призводить до поліпшення глікемічного контролю та зниження маси тіла у людей з ЦД 2-го типу, які потребують інтенсифікації лікування за допомогою пероральних гіпоглікемічних препаратів або інсулінотерапії [34, 35]. Ключові дослідження в рамках програми DUAL RCT оцінювали безпеку та ефективність IDegLira у людей з ЦД 2-го типу, які недостатньо контролюються пероральними гіпоглікемічними препаратами або IDeg плюс пероральні гіпоглікемічні препарати або арГПП-1 плюс пероральні гіпоглікемічні препарати; DUAL I порівнював IDegLira з IDeg або ліраглутидом окремо [17], DUAL II порівнював IDegLira з продовженням застосування IDeg плюс пероральні гіпоглікемічні препарати [18], та DUAL III порівняли IDegLira з продовженням застосування арГПП-1 плюс ПАД (DUAL III) [24]. Результати цих досліджень були схожими з результатами, отриманими

в програмі PKT LixiLan. Коротко кажучи, IDegLira призвела до більшого зниження HbA1c та поліпшення рівня глікемії без збільшення маси тіла в порівнянні з іншими режимами. IDegLira також асоціювалася з меншою кількістю шлунково-кишкових побічних ефектів, ніж ліраглутид окремо [17, 18]. Крім того, в дослідженнях DUAL IV–IX вивчалася застосування IDegLira в порівнянні з компараторами, включаючи продовження терапії ПАД, Gla-100 або ББІ у пацієнтів з ЦД 2-го типу з різним досвідом лікування [25–30].

У дослідженні DUAL VII IDegLira не поступалася ББІ за зниженням HbA1c і була кращою за зміною маси тіла, а також мала меншу частоту гіпоглікемії [28]. Пост-хок аналіз дослідження DUAL II Ярап показав, що перехід від попередньо змішаного інсуліну до IDegLira у осіб з неконтрольованим рівнем глікемії призвів до поліпшення HbA1c, з відповідним поліпшенням рівнів FPG і PPG, а також до зниження маси тіла [36]. Ці результати також підтверджуються в реальних дослідженнях, де IDegLira призвела до більшого зниження HbA1c, зниження маси тіла та меншої частоти гіпоглікемії порівняно з традиційною інсулінотерапією у людей з ЦД 2-го типу [37].

Експерти погодилися, що клінічні дані надають переконливі докази безпеки та ефективності FRC БІ та арГПП-1 для застосування у людей з ЦД 2-го типу, які потребують інтенсифікації лікування понад БІ. Ці FRC також демонструють переваги над попередньо змішаним інсуліном, ББІ та терапією арГПП-1 окремо або з ПАД.

Клінічні критерії застосування FRC БІ та арГПП-1 для інтенсифікації БІ у людей з ЦД 2-го типу

Оптимальна терапія в лікуванні пацієнтів з ЦД 2-го типу вимагає балансу між перевагами глікемічного контролю та ризиками гіпоглікемії, що може покращити дотримання режиму лікування та якість життя (QoL) [38]. Поточні клінічні настанови також наголошують на необхідності раннього посилення лікування для досягнення оптимального глікемічного контролю та

уникнення терапевтичної інерції [4]. Клінічні настанови ADA/AACE рекомендують розглянути можливість інтенсифікації інсулінотерапії, коли доза БІ перевищує 0,5 ОД/кг/добу, а HbA1c залишається вище цільового рівня, у поєднанні з арГПП-1 або багаторазовими дозами швидкодіючих аналогів інсуліну [4, 5]. FRC БІ та арГПП-1 є синергічною та доповнювальною терапевтичною стратегією для досягнення контролю глюкози з низьким ризиком гіпоглікемії порівняно з інтенсифікованими схемами інсулінотерапії [39–41].

Експерти погодилися, що визначення клінічних критеріїв має вирішальне значення для правильного позиціонування FRC в умовах, що постійно змінюються в терапевтичній сфері. Чітка і точна характеристика пацієнтів з ЦД 2-го типу, які потребують інтенсифікації лікування для досягнення оптимального глікемічного контролю, буде корисною для клініцистів. Ця інформація допоможе їм приймати ефективні клінічні рішення, уникати клінічної інерції та вирішувати проблеми дотримання режиму інтенсифікації інсулінотерапії. На основі наявної літератури та реального досвіду на сьогоднішній день експерти рекомендують розпочинати лікування FRC для осіб з рівнем HbA1c вище цільового після терапії БІ, які потребують інтенсифікації лікування. Експерти підтвердили, що особи з рівнем HbA1c вище 9 %, високим рівнем PPG, ожирінням або схильністю до високого ризику гіпоглікемії можуть потенційно отримати користь від інтенсифікації лікування за допомогою FRC. Крім того, люди з більш тривалим перебігом діабету, які потребують модифікації режиму лікування, або з історією шлунково-кишкових побічних ефектів при попередньому лікуванні арГПП-1, також можуть отримати користь від застосування FRC. Лікування також є корисним для осіб з коротшим терміном перебігу ЦД 2-го типу та для всіх підгруп за індексом маси тіла (ІМТ). Однак експерти також вказали на доступність та вартість як найважливіші бар'єри, які можуть вплинути на їх використання та позицію в лікуванні.

Клінічні докази використання FRC для спрощення складної схеми інсулінотерапії у людей з ЦД 2-го типу

В результаті прогресуючого характеру ЦД 2-го типу більшість пацієнтів з часом потребують інтенсифікації лікування для досягнення оптимального глікемічного контролю та запобігання або відстрочення ускладнень, пов'язаних з діабетом. Інтенсифікація лікування зазвичай передбачає послідовне додавання нового препарату або перехід на більш складний режим інсулінотерапії (наприклад, багаторазові щоденні ін'єкції, MDI) [42]. Незважаючи на ці складні схеми інсулінотерапії, багато людей не досягають своїх глікемічних цілей [13, 43, 44]. Більше того, складна схема інсулінотерапії може призвести до підвищення ризику гіпоглікемії, збільшення маси тіла та високого навантаження на лікування, що призводить до поганої прихильності до лікування та погіршення якості життя [45, 46]. Все більше доказів підкреслюють важливість спрощення складних схем лікування у людей з ЦД 2-го типу [47, 48]. Оновлені рекомендації ADA/EASD та AACE також виступають за спрощення лікування, особливо терапії інсуліном. Такий підхід може допомогти зменшити складність та навантаження лікування, що призведе до оптимального контролю глікемії та покращення дотримання режиму лікування [4, 5, 9, 49].

Кілька досліджень продемонстрували підвищення ефективності FRC БІ та арГПП-1 у порівнянні з іншими складними схемами інсулінотерапії. У дослідженні SoliMix було встановлено, що iGlarLixi не поступається і статистично перевершує преміксований інсулін за показниками зміни HbA1c та маси тіла, а також нижчий рівень гіпоглікемію [21].

Крім того, у субаналізі дослідження SoliMix було виявлено поліпшення загального впливу лікування, задоволеності, навантаження лікування та контролю діабету при застосуванні iGlarLixi порівняно з попередньо змішаним інсуліном [50]. У постфактумному аналізі двох РКД з урахуванням схильності до лікування порівняно з ББІ, iGlarLixi продемонстрував статистично значуще зниження HbA1c і значно нижчий

рівень гіпоглікемії, а також зниження маси тіла [51]. Аналогічно, SoliSimplify, реальне ретроспективне обсерваційне когортне дослідження, додатково показало, що iGlarLixi забезпечував подібний глікемічний контроль без збільшення маси тіла порівняно з терапією ББІ у людей з ЦД 2-го типу в умовах клінічної практики [52]. Крім того, аналіз підгруп дослідження SPARTA Japan показав, що 6-місячне лікування препаратом iGlarLixi призвело до поліпшення HbA1c і зниження маси тіла з відносно меншою кількістю гіпоглікемії або шлунково-кишкових побічних ефектів у підгрупах учасників, які мали неоптимальний глікемічний контроль на різних попередніх схемах лікування, включаючи MDI [53].

Аналогічно, дослідження DUAL VII надало докази на користь використання IDegLira замість терапії ББІ. У порівнянні з терапією ББІ, IDegLira асоціювалася з порівнянним зниженням HbA1c. Однак він продемонстрував статистично значуще зниження частоти випадків тяжкої гіпоглікемії ($p < 0,0001$), зниження середньої маси тіла ($p < 0,0001$) та зменшення частоти ін'єкцій [28]. Дані дослідження DUAL II Japan показали, що перехід з попередньо змішаного інсуліну на IDeg-Lira супроводжувався більшим поліпшенням HbA1c та зниженням маси тіла [36]. Аналогічно, значне зниження HbA1c, маси тіла та загальної добової дози інсуліну, а також поліпшення PRO було спостерігано від вихідного рівня до 6 місяців у реальному, проспективному обсерваційному дослідженні, в якому вивчався вплив переходу з ББІ на IDegLira [54]. Європейські дослідження в реальних умовах показали, що перехід від терапії ББІ до IDegLira був пов'язаний із значним зниженням HbA1c, маси тіла та загальної добової дози інсуліну ($p < 0,001$) та зменшенням частоти гіпоглікемії [55, 56].

Результати відкритого рандомізованого контрольованого дослідження BEYOND, яке проводилося протягом 6 місяців, охоплювали учасників з ЦД 2-го типу та недостатнім глікемічним контролем. Перехід з ББІ на FRC Бі та арГПП-1 (iGlarLixi та IDegLira) призвів до кращого досягнення цільового рівня

HbA1c. Крім того, відбулося зменшення дози інсуліну, кількості ін'єкцій та частоти гіпоглікемії. Ці переваги зберігалися протягом 24 місяців приблизно у 50 % учасників. Через 6 місяців не було виявлено різниці в значеннях HbA1c між учасниками, яким призначали IDegLira або iGlarLixi [57, 58].

Експерти одностайно погодилися, що наявні дані підтверджують ефективність використання FRC як стратегії спрощення лікування. Вони також погодилися, що більшість існуючих даних отримано з ретроспективних аналізів, а РКД були б більш корисні та релевантні для отримання додаткової інформації про різні клінічні аспекти.

Клінічні критерії застосування FRC Бі та арГПП-1 для спрощення складної інсулінотерапії у пацієнтів з ЦД 2-го типу

Клінічні критерії відбору відповідних кандидатів для стратегії спрощення лікування за допомогою FRC Бі та арГПП-1 залежать від кількох факторів, таких як глікемічні цілі, ІМТ, функція нирок, ризик гіпоглікемії та переваги щодо лікування. У таблиці 2 наведено потенційні характеристики людей з ЦД 2-го типу, які можуть отримати користь від спрощення складних схем лікування за допомогою FRC Бі та арГПП-1.

Експерти підкреслили, що спрощення майже завжди є успішним у молодих людей з ЦД 2-го типу з коротким терміном перебігу діабету, нижчим рівнем HbA1c, нижчою добовою дозою інсуліну та відсутністю мікроангіопатії. Крім того, експерти обговорили профіль людей з ЦД 2-го типу, які можуть отримати більшу користь від спрощення складних інсулінових схем лікування. До цих людей належать:

- Особи з ЦД 2-го типу, які отримують надмірне лікування та надмірний контроль, що визначається як отримання агресивного лікування та підтримання рівня HbA1c нижче рекомендованого (зазвичай $< 6,5\%$) і часто зазнають частих епізодів гіпоглікемії.
- Особи з ЦД 2-го типу, які отримують надмірне лікування та добре контролюються, які вже досягли своїх індивідуальних цільових показників HbA1c і можуть вважати, що їхній поточний режим інсулінотерапії

Таблиця 2. Ймовірні переваги переходу від складного режиму інсулінотерапії до FRC БІ та арГПП-1 та потенційні кандидати для спрощення лікування

Клінічні переваги спрощення складної схеми інсулінотерапії до FRC	Потенційні кандидати для спрощення режиму інсулінотерапії за допомогою FRC
Зниження маси тіла	Значне збільшення маси тіла після початку ББІ або прийому преміксів
Зниження ризику гіпоглікемії	Часті випадки гіпоглікемії
Зменшення навантаження на лікування	Особи, які не дотримуються режиму MDI та/або SMBG через його складність
Покращення дотримання режиму лікування	Особи, які добре контролюють захворювання за допомогою MDI, але бажають зменшити навантаження на лікування та поліпшити якість життя, пов'язану зі здоров'ям
Краща якість життя, пов'язана зі здоров'ям	Особи з низькою якістю життя
Зниження складності лікування та зменшення використання ресурсів охорони здоров'я	Літні особи зі зниженою здатністю до самоконтролю (когнітивний спад, погіршення загального стану здоров'я, необхідність зовнішньої допомоги для проведення терапії тощо)
Зменшення потреби в самоконтролі глюкози крові або частому моніторингу глюкози	Особи з неоптимальним рівнем глікемії, які не дотримуються режиму MDI та/або SMBG через його складність
Менше звернень до відділення невідкладної допомоги через тяжкі гіпоглікемічні епізоди	Часті гіпоглікемічні епізоди

Примітки: ББІ — базально-боліусний інсулін, БІ — базальний інсулін, FRC — комбінація з фіксованим співвідношенням, арГПП-1 — агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду 1, MDI — багаторазові щоденні ін'єкції, SMBG — самоконтроль рівня глюкози в крові.

обмежує їхню якість життя. Дотримання суворого режиму може бути незручним, або вони можуть часто страждати від епізодів гіпоглікемії.

- Особи з погано контрольованим ЦД 2-го типу, які борються з неконтрольованим рівнем глюкози та стикаються з проблемами при використанні MDI через недостатнє титрування, проблеми з дотриманням режиму лікування (наприклад, забування або пропускання доз), проблеми з технікою (наприклад, ліпогіпертрофія) та обмеження в самоконтролі, можуть набирати вагу, не досягаючи глікемічних цілей. Збільшення доз інсуліну для цих осіб може призвести до гіпоглікемії.

У всіх цих випадках терапевтичною метою переходу від складної інсулінотерапії до FRC є спрощення плану лікування, забезпечення кращого контролю глікемії при зменшенні навантаження від лікування та ризику пов'язаних з ним побічних ефектів (таких як гіпоглікемія та збільшення маси тіла), тим самим покращуючи дотримання режиму лікування та загальну якість життя. Експерти погодилися, що основною показан-

ням для переходу від складної інсулінотерапії до FRC є недостатній глікемічний контроль або високий рівень HbA1c.

FRC слід розглядати у випадках, коли індивідуальні цілі HbA1c не досягаються, незважаючи на використання ББІ або попередньо змішаної інсулінотерапії. FRC можуть бути кращим вибором, ніж ББІ, для осіб, які бажають спростити схему лікування, контролювати масу тіла та зменшити ризик гіпоглікемії. Експерти запропонували використовувати рівні С-пептиду у випадках, коли є підозра на тяжкий дефіцит інсуліну, перш ніж розглядати можливість спрощення за допомогою FRC БІ та арГПП-1.

З метою підвищення ефективності лікування діабету під час спрощення експерти виділили деякі важливі кроки, які слід враховувати:

- Відразу після переходу до нового режиму дозу FRC слід збільшити, щоб досягти індивідуального рівня глікемії.
- Початок прийому або підвищення дози метформіну до максимально переносимої дози.
- Особам, які раніше не приймали метформін, слід розпочати прийом низької дози метфор-

міну (500 мг), бажано у формі препарату з подовженим вивільненням, через 2–3 тижні після початку прийому FRC для запобігання шлунково-кишковим побічним ефектам.

- Додавання інгібітору натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 (іНЗКТГ2) до терапії FRC та метформіном підвищує ефективність та знижує кардіоренальний ризик.
- Проведення навчання пацієнтів та осіб, які доглядають за ними, з метою поліпшення дотримання режиму лікування.

Висновки

Застосування комбінованої терапії базальним інсуліном та арГПП-1 в лікуванні ЦД 2-го типу є простим та ефективним підходом. Ця терапія слугує як варіантом інтенсифікації лікування у пацієнтів, які отримують монотерапію арГПП-1 або базальним інсуліном, так і засобом спрощення лікування пацієнтів з ЦД 2-го типу, які отримують комплексну інсулінотерапію. Переваги комбінованої терапії БІ та арГПП-1 полягають в її ефективності у поліпшенні рівнів глюкози натще та після прийому їжі, її нейтральному або знижувачому ефекті на масу тіла, низькому ризику гіпоглікемії, перевагах для пацієнтів, економічній ефективності та гнучкості в застосуванні перед будь-яким основним прийомом їжі протягом дня.

У людей з ЦД 2-го типу, які отримують терапію БІ, постійне підвищення дози інсуліну не завжди може бути ефективним для контролю рівня глюкози в крові і може призвести до побічних ефектів, таких як підвищений ризик гіпоглікемії та збільшення маси тіла. Визнаючи, що простота лікування відіграє вирішальну роль у довгостроковій прихильності до терапії, можливість інтенсифікації лікування за допомогою FRC БІ та арГПП-1 за допомогою однієї щоденної ін'єкції, а також зменшення потреби в самоконтролі рівня глюкози в крові та зниження загальної добової дози інсуліну є переконливим стимулом.

Інтенсивна інсулінотерапія часто використовується як крайній захід для поліпшення рівня глюкози в організмі у пацієнтів з поганим контролем глюкози, особливо у

тих, хто страждає на значну післяобідню гіперглікемію. Багато з цих пацієнтів продовжують проходити цю обтяжливу терапію протягом багатьох років, незважаючи на значні побічні ефекти, такі як збільшення маси тіла, гіпоглікемія та необхідність частого самоконтролю рівня глюкози в крові. У більшості випадків інсулін під час прийому їжі вводиться емпірично без належного коригування дози, оскільки люди з ЦД 2-го типу часто мають труднощі з точним розрахунком вуглеводів. Перехід на FRC БІ та арГПП-1 має подібну або кращу ефективність, ніж інтенсивна інсулінотерапія, при цьому сприяючи зниженню маси тіла та зменшенню ризику гіпоглікемії. У довгостроковій перспективі такий підхід також може призвести до значного зменшення хронічних ускладнень діабету завдяки покращенню дотримання режиму лікування.

Підсумовуючи, FRC БІ та арГПП-1 вважається простим і ефективним терапевтичним варіантом як для інтенсифікації БІ, так і для спрощення складної схеми інсулінотерапії. Всі експерти погодилися, що всі особи з ЦД 2-го типу повинні періодично проходити оцінку на предмет доцільності спрощення лікування за допомогою FRC БІ та арГПП-1.

Медичне написання. Допомогу в написанні рукопису надали Снеха Сінха та Преті Агарвал, обидві співробітниці компанії Sanofi.

Внесок авторів. Усі автори брали участь у написанні та редагуванні різних версій рукопису. Автори відповідають критеріям Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (ICMJE) щодо авторства цієї статті, несуть відповідальність за цілісність роботи та дали свою згоду на публікацію цієї версії. Мартін Халузік: був головою експертної зустрічі, надав проект рукопису на основі обговорення експертної зустрічі, керував підготовкою рукопису, затвердив остаточний проект рукопису. Золтан Тайбани: внесок у формування експертної думки, участь у підготовці рукопису, затвердження остаточного варіанту рукопису. Олександра Арашкевич: внесок у формування експертної думки, участь у підготовці рукопису, затвердження остаточного варіанту рукопису. Анка

Чергізан: внесок у формування експертної думки, участь у підготовці рукопису, затвердження остаточного варіанту рукопису. Борис Маньковський: участь у формуванні експертної думки, участь у підготовці рукопису, затвердження остаточного варіанту рукопису. Агбарія Зухді: участь у формуванні експертної думки, участь у підготовці рукопису, затвердження остаточного варіанту рукопису. Мацей Малецький: участь у формуванні експертної думки, участь у підготовці рукопису, затвердження остаточного варіанту рукопису.

Фінансування. Ця експертна зустріч була профінансована компанією Sanofi. Автори не отримували від компанії Sanofi жодної оплати, пов'язаної з розробкою цієї публікації. Плата за швидке обслуговування журналу була профінансована компанією Sanofi. Компанія Sanofi мала можливість переглянути публікацію.

Доступність даних. Автори готові відповісти на будь-які запитання, пропозиції чи зауваження читачів. Обмін даними не за-

стосовується до цієї статті, оскільки під час поточного дослідження не було створено та не аналізувалося жодних наборів даних.

Етичне схвалення. Ця експертна думка базується на раніше проведених дослідженнях і не містить жодних нових досліджень за участю людей або тварин, проведених будь-яким з авторів.

Відкритий доступ. Ця стаття ліцензована за міжнародною ліцензією Creative Commons Attribution- NonCommercial 4.0.

Вперше опубліковано: Martin Haluzik, Zoltan Taybani, Aleksandra Araszkiwicz, Anca Cerghizan, Boris Mankovsky, Agbaria Zuhdi, Maciej Malecki. Expert Opinion on Optimising Type 2 Diabetes Treatment Using Fixed-Ratio Combination of Basal Insulin and GLP-1 RA for Treatment Intensification and Simplification. Diabetes Ther (2024) 15:1673–1685

<https://doi.org/10.1007/s13300-024-01610-w>

Публікується згідно ліцензії Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Література/References

1. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al KJ. Epidemiology of type 2 diabetes—global burden of disease and forecasted trends. *J Epidemiol Glob Health.* 2020;10(1):107–11.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas.* 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
3. Boeder S, Matamoros D, Mansy C. Practical guidance for healthcare providers on collaborating with people with type 2 diabetes: advancing treatment and initiating injectable therapy. *Diabetes Ther.* 2023;14(2):425–46.
4. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S140–57.
5. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology consensus statement: comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2023 update. *Endocr Pract.* 2023;29(5):305–40.
6. Bergenstal RM. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Simply put, there are better glycemic markers! *Diabetes Care.* 2015;38(8):1615–21.
7. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2023;402(10397):203–34.
8. Skyler JS. Effects of glycemic control on diabetes complications and on the prevention of diabetes. *Clin Diabetes.* 2004;22:162–6.
9. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753–86.
10. Rattelman CR, Ciemins EL, Stempniewicz N, Mocarski M, Ganguly R, Cuddeback JK. A retrospective analysis of therapeutic inertia in type 2 diabetes management across a diverse population of health care organizations in the USA. *Diabetes Ther.* 2021;12(2):581–94.
11. Gabbay RA, Kendall D, Beebe C, et al. Addressing therapeutic inertia in 2020 and beyond: a 3-year initiative of the American Diabetes Association. *Clin Diabetes.* 2020;38(4):371–81.
12. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Travis LB. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care.* 2010;33(2):240–5.
13. Jude EB, Malecki MT, Gomez Huelgas R, et al. Expert panel guidance and narrative review of treatment simplification of complex insulin regimens to improve outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2022;13(4):619–34.
14. Karam SL, Dendy J, Polu S, Blonde L. Overview of therapeutic inertia in diabetes: prevalence, causes, and consequences. *Diabetes Spectr.* 2020;33(1):8–15.
15. Zhu NA, Harris SB. Therapeutic inertia in people with type 2 diabetes in primary care: a challenge that just won't go away. *Diabetes Spectr.* 2020;33(1):44–9.
16. 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(5):793–804.
17. Gough SC, Bode B, Woo V, 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, openlabel, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):885–93.
18. Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care.* 2014;37(11):2926–33.

19. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):1972–80.
20. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2026–35.
21. Rosenstock J, Emral R, Sauque-Reyna L, 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(10):2361–70.
22. Miller E, Doshi A, Gron R, et al. IDegLira improves patient-reported outcomes while using a simple regimen with fewer injections and dose adjustments compared with basal-bolus therapy. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(12):2643–50.
23. Blonde L, Rosenstock J, Del Prato S, 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(11):2108–16.
24. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, et al. The efficacy of IDegLira (insulin degludec/liraglutide combination) in adults with type 2 diabetes inadequately controlled with a GLP-1 receptor agonist and oral therapy: DUAL III randomized clinical trial. *Diabetes Ther*. 2017;8(1):101–14.
25. Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, et al. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naïve people with type 2 diabetes: the DUAL IV trial. *Diabet Med*. 2017;34(2):189–96.
26. 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.
27. Harris SB, Kocsis G, Prager R, et al. Safety and efficacy of IDegLira titrated once weekly versus twice weekly in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs: DUAL VI randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(6):858–65.
28. 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):1009–16.
29. 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.
30. Philis-Tsimikas A, Billings LK, Busch R, et al. Superior efficacy of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine U100 as add-on to sodiumglucose co-transporter-2 inhibitor therapy: a randomized clinical trial in people with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(6):1399–408.
31. Perreault L, Rodbard H, Valentine V, Johnson E. Optimizing fixed-ratio combination therapy in type 2 diabetes. *Adv Ther*. 2019;36(2):265–77.
32. Rayner CK, Wu T, Aroda VR, et al. Gastrointestinal adverse events with insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination versus glucagon-like peptide-1 receptor agonists in people with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(1):136–46.
33. Home P, Blonde L, Kalra S, et al. Insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (iGlarLixi) compared with premix or addition of meal-time insulin to basal insulin in people with type 2 diabetes: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(11):2179–88.
34. Dekic D, Bojic M, Janez A, et al. Effectiveness and safety of iGlarLixi in people with type 2 diabetes in Adriatic Region countries: ENSURE-ADR, a realworld study. *Diabetes Ther*. 2023;14(7):1217–29.
35. Hassanein M, Malek R, Shaltout I, et al. Real-world safety and effectiveness of iGlarLixi in people with type 2 diabetes who fast during Ramadan: the SoliRam observational study. *Diabetes Metab Syndr*. 2023;17(2): 102707.
36. Watada H, Ross Agner BF, Doshi A, Bardtrum L, Ranthe MF, Billings LK. IDegLira improves glycemic control in Japanese patients with uncontrolled type 2 diabetes on premixed insulin therapy. *Diabetes Ther*. 2020;11(1):331–9.
37. Szepluti S, Bandur S, Kovacs G, et al. Real-world effectiveness of IDegLira compared with intensified conventional insulin therapy in adults with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):229.
38. Pogach L, Aron D. Balancing hypoglycemia and glycemic control: a public health approach for insulin safety. *JAMA*. 2010;303(20):2076–7.
39. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Capuano A, Esposito K, Giugliano D. Insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2017;40(4):614–24.
40. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, et al. The good companions: insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;154:101–15.
41. Cimmaruta D, Maiorino MI, Scavone C, et al. Efficacy and safety of insulin-GLP-1 receptor agonists combination in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(Suppl 2):77–83.
42. Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 2):S151–6.
43. Khunti K, Nikolajsen A, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ, Paul SK. Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(4):401–9.
44. Lipska KJ, Yao X, Herrin J, et al. Trends in drug utilization, glycemic control, and rates of severe 2017;40(4):468–75.
45. Spain CV, Wright JJ, Hahn RM, Wivel A, Martin AA. Self-reported barriers to adherence and persistence to treatment with injectable medications for type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2016;38(7):1653–64.e1.
46. Gonzalez JS, Tanenbaum ML, Commissariat PV. Psychosocial factors in medication adherence and diabetes self-management: implications for research and practice. *Am Psychol*. 2016;71(7):539–51.
47. Bohm AK, Schneider U, Aberle J, Stargardt T. Regimen simplification and medication adherence: fixed-dose versus loose-dose combination therapy for type 2 diabetes. *PLoS One*. 2021;16(5): e0250993.
48. Naing S, Ramesh G, Garcha J, Poliyedath A, Khandelwal S, Mills PK. Is the stepping-down approach a better option than multiple daily injections in obese patients with poorly controlled type 2 diabetes on advanced insulin therapy? *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(2): e00204.
49. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm—2020 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2020;26(1):107–39.
50. Polonsky WH, Giorgino F, Rosenstock J, et al. Improved patient-reported outcomes with iGlarLixi versus premix BIAsp 30 in people with type 2 diabetes in the SoliMix trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(12):2364–72.
51. Tabak AG, Anderson J, Aschner 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(1):305–18.
52. McCrimmon RJ, Cheng AYY, Galstyan G, et al. iGlarLixi versus basal plus rapid-acting insulin in adults with type 2 diabetes advancing from basal insulin therapy: the SoliSimplify real-world study. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(1):68–77.

53. Miyoshi H, Matsuhisa M, Yabe D, Takahashi Y, Morimoto Y, Terauchi Y. Use of iGlarLixi for the management of type 2 diabetes in Japanese clinical practice: prior treatment subgroup analysis of the SPARTA Japan study. *Diabetes Ther.* 2023;14(4):671–89.
54. Persano M, Nollino L, Sambataro M, et al. Realworld study on the effectiveness and safety of basal insulin IDegLira in type 2 diabetic patients previously treated with multi-injective insulin therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(2):923–31.
55. Price H, Bluher M, Prager R, et al. Use and effectiveness of a fixed-ratio combination of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in a real-world population with type 2 diabetes: results from a European, multicentre, retrospective chart review study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(4):954–62.
56. Taybani ZJ, Botyik B, Gyimesi A, Katko M, Varkonyi T. One-year safety and efficacy results of insulin treatment simplification with IDegLira in type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2023;6(1): e390.
57. Giugliano D, Longo M, Caruso P, et al. Feasibility of simplification from a basal-bolus insulin regimen to a fixed-ratio formulation of basal insulin plus a GLP-1RA or to basal insulin plus an SGLT2 inhibitor: BEYOND, a randomized, pragmatic trial. *Diabetes Care.* 2021;44(6):1353–60.
58. Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, et al. BEYOND 2 years: durability of metabolic benefits by simplification of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *Endocrine.* 2024;83(2):399–404.

Expert Opinion on Optimising Type 2 Diabetes Treatment Using Fixed-Ratio Combination of Basal Insulin and GLP-1 RA for Treatment Intensification and Simplification

Martin Haluzik, Zoltan Taybani, Aleksandra Araszkievicz, Anca Cerghizan, Boris Mankovsky, Agbaria Zuhdi, Maciej Malecki

Original article This article <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01610-w> is a translated / republished version of the original publication.

Abstract

The management of type 2 diabetes (T2D) often necessitates treatment intensification, and sometimes simplification to achieve glycaemic targets and mitigate complications. This expert opinion paper evaluates the use and positioning of the fixed-ratio combinations (FRCs) of basal insulin (BI) and glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RAs) in optimising T2D management. On the basis of the evidence presented and discussions, these FRCs offer a promising approach for both treatment intensification and simplification in people with suboptimal glucose control despite receiving various therapies. In treatment intensification, FRCs provide a synergistic effect by addressing multiple pathophysiological defects contributing to hyperglycaemia. These FRCs effectively control both fasting and postprandial glucose (PPG) excursions, offering significantly improved glycaemic control with a lower hypoglycaemia risk and weight neutrality compared to traditional or complex insulin regimens. Moreover, the reduced injection frequency (once daily) and flexibility in the dosing schedule (with any major meal of the day) help mitigate patient resistance to insulin initiation or titration. This further reduces treatment burden, facilitating treatment adherence and enhancing patient convenience. These key benefits of FRCs over complex insulin regimens play a crucial role in long-term glycaemic management and overall treatment outcomes. Hence, the timely use of FRCs in the treatment algorithm for people with T2D represents a valuable strategy for optimising glycaemic control, addressing treatment barriers and enhancing patient-reported outcomes.

Key words: Clinical criteria; Fixed-ratio combination; Intensification; Simplification; Type 2 diabetes

Стаття надійшла в редакцію: 12.01.2026/Received: 12.01.2026

Після доопрацювання: 23.01.2026/Revised: 23.01.2026

Прийнято до друку: 04.02.2026/Accepted: 04.02.2026