

Liečba biosimilárnym inzulínom v bežnej klinickej praxi na Slovensku: kazuistiky

Treatment with biosimilar insulin in routine clinical practice in Slovakia: case reports

Ingrid Bugáňová¹, Jana Ročiaková², Jozef Lacka³, Zbynek Schroner^{4,5}

¹MEDIVASA s.r.o., Žilina

²Interná a diabetologická ambulancia, Žilina

³JAL s.r.o., Trnava

⁴Lekárska fakulta UPJŠ v Košiciach

⁵SchronerMED s.r.o., Košice

✉ doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD. | zbynek.schroner@gmail.com

Doručené do redakcie | Received 28. 2. 2022

Prijaté po recenzii | Accepted 3. 4. 2022

Úvod

Biosimilárny liek je biologický liek, ktorý nemá klinicky potvrdené rozdiely v účinnosti a bezpečnosti v porovnaní s referenčným liekom. Referenčný liek je liek schválený regulačnými agentúrami (FDA – U. S. Food and Drug Administration/EMA – European Medicines Agency), s ktorým sa porovnáva účinnosť a bezpečnosť biosimilárneho lieku. Referenčný liek je schválený okrem iného na základe kompletných údajov o bezpečnosti a účinnosti. Inzulín glargín 100 IU/ml (referenčný liek) stále predstavuje „zlatý štandard“ na iniciáciu inzulínovej liečby u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Prvý biosimilárny inzulín glargín 100 IU/ml bol na Slovensku uvedený v júli 2015. Od apríla 2019 môžeme používať v bežnej klinickej praxi v Slovenskej republike aj druhý biosimilárny inzulín glargín 100 IU/ml. Klinické štúdie, ale aj bežná klinická prax s obidvoma biosimilárnymi inzulínmi glargín 100 IU/ml dokázali porovnateľnú účinnosť, bezpečnosť aj tolerovateľnosť v porovnaní s referenčným inzulínom glargín 100 IU/ml. Biosimilárne inzulíny glargín 100 IU/ml v súčasnosti predstavujú účinnú a bezpečnú alternatívu liečby originálnym inzulínom glargín 100 IU/ml.

Tri kazuistiky z bežnej praxe v Slovenskej republike od troch skúsených diabetológov sa venujú efektu druhého biosimilárneho inzulínu glargín 100 IU/ml v rôznych klinických situáciách.

Kazuistika 1

Kompenzácia DM pomocou tzv. bed side inzulínu

Demografické údaje pacienta

Vek: 57, pohlavie: žena

Anamnéza pacienta a terajšie ochorenie

Pacientka s diagnostikovaným DM (od r. 2012), s prítomnou arteriálnou hypertenziou (od r. 2004), s hyperlipoproteinémiou kombinovaného typu a metabolickým syndrómom – BMI 35,3 kg/m². Má pozitívnu rodinnú anamnézu DM2T (matka), matka prekonala ako 54-ročná nefatálnu cievnu mozgovú príhodu. Má pravidelnú miernu fyzickú aktivitu (záhrada, bicykel).

Objektívny nález a výsledky vyšetrení

Fyzikálny nález u pacientky bol pri kontrolách s výnimkou exogénnej obezity (BMI v rozmedzí 34,0–37,7 kg/m²) bez pozoruhodností. Pacientka má dobre kontrolovanú arteriálnu hypertenziu pri kombinovanej liečbe ramiprilom 5 mg denne, bisoprololom 5 mg denne. Lipidový profil pri kombinovanej liečbe atorvastatínom 20 mg a fenofibrátom 145 mg spĺňa cieľové hodnoty LDL-cholesterolu aj nonHDL-cholesterolu.

Priebeh ochorenia

Pacientka bola od vzniku diabetes mellitus v januári 2012 liečená metformínom v monoterapii (s nutnosťou prechodu pre gastrointestinálne ťažkosti na formu s pre-

dĺženým uvoľňovaním – MR) s postupným navýšením dávky na 2 000 mg denne. Pre nevyhovujúcu kompenzáciu DM (HbA_{1c} 8,6 % DCCT) bol v marci 2016 do liečby pridaný sitagliptín v dávke 100 mg denne, keďže ani pri dvojkombinácii nedosahovala uspokojivú kompenzáciu, tak bola od júla 2017 liečba intenzifikovaná pridaním liklazidu s postupným navýšením dávky až na 120 mg denne. Napriek uvedenej trojkombinácii nedošlo k zlepšeniu kontroly DM a pacientka dlhodobo odmietala pridanie inzulínu do liečby. Pri nie úplne optimálnom dodržiavaní diéty pri stresoch dosiahla HbA_{1c} 8,2 % DCCT (január 2019) a pacientka súhlasila s pridaním bazálneho inzulínu do liečby. Zahájili sme liečbu inzulínom glargín 100 IU 10 j. s. c. v jednej večernej dávke, pokračovali sme v liečbe metformínom v dávke 2 000 mg, sitagliptínom 100 mg denne a vysadili sme gliklazid MR. Pri uvedenej liečbe došlo k významnému poklesu HbA_{1c} na 7,4 % DCCT. Pacientku sme znova edukovali o spôsobe titrácie dávky inzulínu podľa hodnôt ranných glykémii, čo viedlo k postupnému nárastu dávky glargínu na 28 IU a k poklesu hodnôt HbA_{1c} na hodnotu 7,0 % DCCT bez prítomnosti hypoglykémii.

Diskusia

Kombinácia bazálneho inzulínu a metformínu, resp. v kombinácii aj s ďalšími skupinami perorálnych a injekčne aplikovaných antidiabetík sa považuje za účinnú a bezpečnú liečbu. V prezentovanej kazuistike demonštrujeme efekt intenzifikácie liečby pridaním bazálneho inzulínu glargín 100 IU v kombinácii s perorálnymi antidiabetikami. Pacientka ani pri užívaní trojkombinácie PAD nedosahovala uspokojivú kompenzáciu DM. Liečbu inzulínom sme začali iniciálnou dávkou 10 IU a po postupnom titrovaní o 2–4 IU podľa ranných glykémii stúpila dávka inzulínu na 28 j. a došlo k poklesu HbA_{1c} na uspokojivé hodnoty. Aj tento prípad dokazuje dôležitosť správnej edukácie a následnej spolupráce pacienta pre dosiahnutie optimálnej dávky inzulínu. Pacientka dosiahla túto redukciu bez výskytu hypoglykémii.

Kazuistika 2

Ako môže jedna dávka inzulínu pozitívne ovplyvniť kvalitu života pacienta

Demografické údaje pacienta

Vek: 59, pohlavie: žena

Anamnéza pacienta a terajšie ochorenie

59-ročná učiteľka, DM2T (od roku 2009), s minimálnou fyzickou aktivitou, vydatá (3 dospelé deti). Žije v spo-

ločnej domácnosti s manželom kludným pohodlným životom so zachovávaním slovenských stravovacích návykov.

Osobná anamnéza: esenciálna hypertenzia (od r. 2007), HLP – zmiešaný typ, DM2T recens (od r. 2007)

Rodinná anamnéza: matka sa liečila na DM2T v staršom veku (približne od 70 rokov), najprv perorálnymi antidiabetikami (PAD), neskôr inzulínová liečba

Objektívny nález a výsledky vyšetrení

Pacientka evidovaná na našej ambulancii (DM2T recens) v hyperglykémii (od r. 2009). Pri vstupnom vyšetrení pacientka udávala zvýšené smädenie, nadmerné močenie, slabosť a potenie. Vstupná hmotnosť 85 kg, výška 165 cm, BMI 31 kg/m². V strave dominoval príjem sladkých tekutín, nepravidelná strava, ktorú doplnila 1–2 veľkými porciami hlavne počas večerných hodín.

Glykémie pri vstupe boli zvýšené: GP 11,2–13,5 mmol/l; HbA_{1c} 9,5 % DCCT. Pacientka edukovaná o diéte, pacientke nasadené PAD – metformin 1 000 mg s postupným nasadením od 500 mg až do maximálne tolerovanej dávky 2 × 1 v priebehu 14 dní. Pacientke zapožičaný glukomer, edukovaná o nutnosti merania glykémie 2-krát do týždňa, vydané prúžky na vyšetrenie moču.

Pacientka s ohľadom na rezervy v strave bola upozornená na nutnosť dodržiavania diétnych opatrení. Pozvaná na kontrolu bola o mesiac, vtedy boli výsledky zlepšené: GP 8,3–10,7 mmol/l. Liečbu pacientka tolerovala, navýšila na 2-krát 1. Aj subjektívne sa cítila lepšie. Na ďalšej kontrole po 3. mesiaci od začiatku ochorenia boli kontrolné parametre zlepšené: GP 6,5–7,8 HbA_{1c} ; 7,8 % DCCT. Pacientka bola ponechaná na liečbe ďalšie 3 mesiace (HbA_{1c} 7,4 %). Pacientke bol do liečby pridaný k metformínu 2 × 1 000 mg inhibítor DPP4 sitagliptín 100 mg. Pacientka liečbu tolerovala, počas 3 rokov dosiahla HbA_{1c} 6,5 %. Avšak postupne glykémie aj HbA_{1c} začali stúpať > 7 % a postupne boli do liečby pridané nízke dávky sulfonylurey (SU) – gliklazid MR 30 mg v dávke až do 2-krát 1. Tieto dávky dobre tolerovala a opäť sa dlhodobá kompenzácia držala < 7 % až do roku 2016, kedy mala pacientka pri kontrole HbA_{1c} 8 %. Ďalšie zvyšovanie SU pacientka netolerovala s ohľadom na opakovanú postprandiálnu hypoglykémiu a taktiež na nárast hmotnosti 5 kg. Pacientke bola navrhnutá liečba agonistami GLP1-receptorov (GLP1-RA) ako výmena za DPP4i. Tejto liečby sa pacientka spočiatku obávala z dôvodu injekčnej aplikácie. Avšak vysvetlenie, že podávanie bude len 1-krát do týždňa ju zbavilo obáv, a tak začala s novou liečbou. Po 3 mesiacoch zaznamenala úbytok hmotnosti o 5 kg, z ktorého sa tešila najviac. Motiváciou bolo aj zníženie glykémie a zlepšenie HbA_{1c} na 7,2 %. Postupne sa kompenzácia

zlepšila na 6,7 % a počas 4 rokov pacientka dosahovala výbornú kompenzáciu s celkovým úbytkom 9 kg. V rokoch 2018–2019 vzniklo opakované zhoršenie kompenzácie až na 8,2 % pri stabilnej hmotnosti. Uvažujeme aj nad liečbou SGLT2i ako výmene za GLP1-RA. Avšak pred tým bol odobratý C-peptid, ktorého hladiny boli výrazne znížené na 0,42 nmol/l. Glykémia hlavne nalačno začali stúpať do 9 mmol/l, postprandiálne do 11 mmol/l. Pacientke bola v lete 2019 nasadená 1 dávka večerného inzulínu glargín 100 IU. Nakoľko aplikáciu perom už poznala, nerobilo mi to taký problém ju presvedčiť na podávanie inzulínu. Každodenné podávanie 1-krát večer som jej vysvetlila ako dočasný ústupok pred podávaním 3-krát denne, ktoré v jej prípade mohlo byť už iniciačným krokom. Pacientka túto skutočnosť prijala a za postupnej titrácie od 8 IU sme cieľové glykémie dosiahli pri 24 IU. Pokračovala v liečbe metformínom 2-krát 1 000 mg a nízkou dávkou gliklazidu MR 30 mg, ktorý sme postupne vysadili. Pacientka koncom roka 2019 dosiahla HbA_{1c} 7,1 % DCCT bez prejavov hypoglykémie. Glykémia poklesli na 5,5 mmol/l nalačno a 7,8 mmol/l po jedle. Hmotnosť sa zvýšila o 1 kg, ale pacientka ešte sprísni v diéte a očakáva zlepšenie HbA_{1c} < 7 % DCCT ako aj stabilizáciu hmotnosti. Je spokojná s liečbou, ktorú si môže korigovať podľa príjmu stravy a nemusí sa obávať neočakávanej hypoglykémie.

Priebeh ochorenia

2009 – DM typ 2b recens
2009–2010 metformín 1 000 mg 2-krát 1
2010–2013 metformín 1 000 mg 2-krát 1, sitagliptín 100 mg 1–0–0
2013–2016 metformín 1 000 mg 2-krát 1, sitagliptín 100 mg 2-krát 1, gliklazid MR 60 mg 2-krát 1/2
2016–2019 metformín 1 000 mg 2-krát 1, exenatid 2 mg 1-krát do týždňa, gliklazid MR 60 mg 2-krát 1/2
2019/8 gliklazid MR 60 mg 2-krát ½ (1/2–0–0), glargín 100 IU

Laboratórne výsledky:

2009: HbA_{1c} 8,5 % (6,5 – 7,5 – 8,6 – 7,2 %) DCCT
2019/12: GP 9,9 (13,2 – 14,3 – 5,2 – 6,8 – 7,5)
2009–2019: TK 135/75 mm Hg
2019/12: kreatinín 87; AST 0,22; ALT 0,36; GMT 0,30; celkový cholesterol 4,3 (LDL-C 2,2; HDL-C 1,3; TAG 1,8); mikroalbuminúria 12 mg/l; MDRD 1,25 ml/s; bez diabetickej retinopatie, diabetickej neuropatie na DK (od r. 2017)

Diskusia

Liečba jednou dávkou inzulínu pomohla pacientke za stabilizovať ochorenie, zmiernila výskyt a progresiu komplikácií. Oddialila nástup na intenzifikovanú inzulínovú liečbu.

Kazuistika 3

Účinnosť a bezpečnosť bazálneho analógu -biosimilárny inzulín glargín 100 IU v IIT po zmene z liečby IIT humánnymi inzulínmi

Demografické údaje pacienta

Vek: 61, pohlavie: žena

Anamnéza pacienta a terajšie ochorenie

DM2T bol u tejto 61-ročnej pacientky diagnostikovaný v roku 2012, v rovnakom období bola zistená steatóza pečene a kombinovaná hyperlipoproteínémia. Od roku 2004 je sledovaná pre chronickú glomerulonefritídu a od roku 1999 je liečená pre artériovú hypertenziu ESC/ESH 2. stupňa. Má pozitívnu rodinnú anamnézu DM2T (matka), matka prekonala ako 52-ročná nefatálnu cievnu mozgovú príhodu. Pacientka je exfajčiarka, približne 15 rokov (do roku 2010 fajčila) v priemere 9 cigariet za deň. Má pravidelnú miernu fyzickú aktivitu (starostlivosť okolo domu).

Objektívny nález a výsledky vyšetrení

Pacientka bola od vzniku diabetes mellitus v januári 2012 liečená metformínom v monoterapii (s nutnosťou prechodu pre gastrointestinálne ťažkosti na formu s predĺženým uvoľňovaním) s postupným navýšením dávky na 2 000 mg denne. Pre nevyhovujúcu kompenzáciu DM (HbA_{1c} 8,3 % DCCT) 2015 bola liečba zameraná na intenzifikovanú inzulínovú terapiu (IIT) humánnymi inzulínmi. Keďže ani pri IIT nedosahovala uspokojivú kompenzáciu, bola od júna 2019 liečba zmenená na analogový intenzifikovaný režim. Pri uvedenej liečbe došlo k významnému poklesu HbA_{1c} na 7,6 % DCCT. Pacientku sme znova edukovali o spôsobe titrácie dávky inzulínu podľa hodnôt ranných glykémii, čo viedlo k postupnému nárastu dávky glargínu na 29 IU a k poklesu hodnôt HbA_{1c} na hodnotu 6,9 % DCCT bez prítomnosti hypoglykémii.

Priebeh ochorenia

Prínos bazálneho analógu spočíva v redukcii výskytu hypoglykémie. Čas výskytu hypoglykémie závisí od profilu účinku použitých inzulínov, a preto sa môže zmeniť pri zmene liečebného režimu. V dôsledku dlhšie pretrvávajúcej suplementácie bazálneho inzulínu pri liečbe biosimilárnym inzulínom glargín 100 IU možno očaká-

vať menej nočnej hypoglykémie, ale viac skorej rannej hypoglykémie. Vyžaduje sa mimoriadna opatrnosť a intenzívne monitorovanie hladiny glukózy v krvi sa odporúča u pacientov, pre ktorých môžu byť hypoglykemické príhody obzvlášť klinicky významné, ako sú napríklad pacienti so signifikantnou stenózou koronárnych artérií alebo krvných ciev zásobujúcich mozog (riziko srdcových alebo mozgových hypoglykemických komplikácií), ako aj pacienti s proliferatívnou retinopatiou, najmä ak sa neliečia fotokoaguláciou (riziko prechodnej amaurózy po hypoglykémii). Pacienti majú byť upozornení na okolnosti, kedy sa varovné príznaky hypoglykémie zmenšujú. Varovné príznaky hypoglykémie sa môžu meniť, môžu byť menej výrazné alebo u určitých rizikových skupín môžu chýbať.

Patria sem pacienti s nápadne zlepšenou glykemickou kontrolou, s pozvoľným nástupom hypoglykémie, pacienti staršieho veku, po prechode zo zvieracieho na ľudský inzulín, s autonómnou neuropatiou v súčasnosti, s dlhodobou anamnézou cukrovky, s psychiatrickým ochorením, dostávajúci sprievodnú liečbu niektorými inými liekmi.

Pred liečbou inzulínom glargín 100 IU naša pacientka užívala Janumet 50/1 000 2-krát 1, gliklazid MR 30 mg 2-1-1 a mala hodnotu HbA_{1c} 8,3 % DCCT a hmotnosť 105 kg. **Po liečbe inzulínom glargín 100 IU:** Janumet 50/1 000 2-krát 1, gliklazid MR 30 mg (1-1-0), biosimilárny glargín 100 IU/ml a mala hodnotu HbA_{1c} 6,8 % DCCT a hmotnosť 107 kg. Tieto okolnosti môžu spôsobiť ťažkú hypoglykémiu (a možnú stratu vedomia) skôr, ako si pacient hypoglykémiu uvedomí. Predĺžený účinok subkutánne podaného inzulínu glargín môže oneskoriť zotavenie sa po hypoglykémii. Ak sa zistia normálne alebo znížené hodnoty glykovaného hemoglobínu, musí sa vziať do úvahy možnosť rekurentných nerozpoznaných (najmä nočných) príhod hypoglykémie. Nevyhnutným predpokladom pre zníženie rizika hypoglykémie je to, aby pacient dodržiaval režim dávok a diétny režim, správne podávanie inzulínu a znalosť príznakov hypoglykémie. Faktory, ktoré zvyšujú náchylnosť na hypoglykémiu, si vyžadujú obzvlášť podrobné sledovanie a môžu si vyžadovať aj úpravu dávok. K nim patrí zmena injekčného miesta, zlepšená vnímavosť na inzulín (napr. odstránením stresových faktorov), neobvyklá, zvýšená alebo predĺžená fyzická aktivita, interkurentné ochorenie (napr. vracanie, hnačka), nepriemeraný príjem potravy, vynechanie jedla, konzumácia alkoholu, určité nekompenzované poruchy endokrinného systému (napr. pri hypotyreóze a pri nedostatočnej činnosti adenohipofýzy alebo kôry nadobličiek), súbežná liečba niektorými inými liekmi a interkurentné ochorenie.

Interkurentné ochorenie si vyžaduje intenzívnejšie sledovanie metabolizmu. V mnohých prípadoch sa in-

dikujú močové testy na ketóny a často sa musí upraviť dávka inzulínu. Nároky na inzulín sú často zvýšené. Pacienti s diabetes mellitus 1. typu musia udržiavať pravidelný prísun aspoň malého množstva sacharidov, aj keď sú schopní jesť len málo alebo vôbec nie, prípadne vracajú, a nikdy nesmú inzulín úplne vynechať.

Diskusia

Prechod z iných inzulínov na biosimilárny glargín 100 IU: prechod z liečebného režimu so strednodobo alebo dlhodobou pôsobiacim inzulínom na režim s biosimilárnym inzulínom glargín 100 IU si môže vyžadovať zmenu dávky bazálneho inzulínu a úpravu súbežnej antidiabetickej liečby (dávky a časovanie prídavných bežných inzulínov alebo rýchlo pôsobiacich analógov inzulínu alebo dávky perorálnych antidiabetík). **Prechod z NPH-inzulínu 2-krát denne na biosimilárny glargín 100 IU:** pacienti, ktorí menia režim bazálneho inzulínu z NPH-inzulínu 2-krát denne na režim s biosimilárnym inzulínom glargín 100 IU 1-krát denne, musia v prvých týždňoch liečby znížiť svoju dennú dávku bazálneho inzulínu o 20–30 %, aby sa znížilo riziko nočnej alebo skorej rannej hypoglykémie. Biosimilárny glargín 100 IU sa nemá podávať intravenózne. Predĺžený účinok biosimilárneho inzulínu glargín závisí od jeho aplikácie do subkutánneho tkaniva. Intravenózne podanie dávky, ktorá sa obvykle podáva subkutánne, by mohlo spôsobiť ťažkú hypoglykémiu. Po podaní biosimilárneho inzulínu glargín 100 IU do brušnej steny, deltového svalu alebo do stehna nie sú klinicky významné rozdiely v hladinách glukózy alebo inzulínu v sére. Miesta podania injekcie sa musia v rámci danej oblasti meniť po každom podaní. Biosimilárny inzulín glargín 100 IU sa nesmie miešať so žiadnym iným inzulínom, ani riediť. Miešanie alebo riedenie môže zmeniť jeho časový profil účinku a miešanie môže spôsobiť precipitáciu.

Záver

V prvej kazuistike intenzifikácia liečby DM2T biosimilárnym inzulínom glargín 100 IU s PAD viedla k efektívnemu zlepšeniu kompenzácie diabetu u pacientky, u ktorej ani trojkombinácia PAD nevedla k uspokojivým výsledkom. Táto liečba bola dobre tolerovaná a bez výskytu nežiaducich hypoglykémii.

V druhej kazuistike včasné nasadenie alebo pridanie inzulínu zlepšilo kompenzáciu pacienta, umožnilo mu pohodlné dávkovanie 1-krát denne za kontroly glykémie. Znížilo tiež riziko hypoglykémii pri podávaní 1-krát denne, zabezpečila sa lepšia adherencia k liečbe, oddialilo ev. zabránilo sa podávaniu viacerých dávok inzulínu. Pacient ľahšie prekonal strach z podávania inzulínu.

V tretej kazuistike bazálny analóg – biosimilárny inzulín glargín 100 IU/ml bol bezpečnou a účinnou cestou

k zlepšeniu kompenzácie pacienta. Prínosom liečby bolo tiež zlepšenie metabolickej kompenzácie a redukcia výskytu hypoglykémie.

Literatúra

1. Martinka E, Uličiansky V, Mokáň M et al. Konsenzuálne terapeutické odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diabetes mellitus 2. typu (2018). *Interná Med* 2018; 18(1): 31–47.
2. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M et al. Reduced Hypoglycemia Risk with Insulin Glargine. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 950–955. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.4.950>>.
3. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S73–S85. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-S008>>.
4. Matejička P. Polyneuropatie u pacientov s diabetes mellitus. *Forum Diab* 2018; 7(3): 140–146
5. Mazanec R, Martin Bojar M, Nedělka T. Diabetická neuropatia z pohľadu neurologa. *Neurol Praxi* 2009; 10(6): 378–383.
6. Vondrová H. Diagnostika a diferenciálna diagnostika diabetické polyneuropatie. *Neurol Praxi* 2010; 11(1): 41–44.
7. Martinka E, Uličiansky V, Mokáň M et al. Konsenzuálne terapeutické odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diabetes mellitus 2. typu (2018). *Interná Med* 2018; 18(1): 31–47.
8. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 950–955. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.4.950>>.
9. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2018; 41(Suppl 1): S73–S85. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc18-S008>>.