

# Priame porovnanie inzulínov glargín 300 U/ml a degludek 100 U/ml pomocou technológie CGM: výsledky štúdie InRange

## The head-to-head comparison of insulin glargine 300 units/ml and degludec 100 units/ml using the CGM technology: results of the InRange trial

Peter Novodvorský<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Metabolické centrum s.r.o., Trenčín

<sup>2</sup>Centrum Diabetologie IKEM, Praha

<sup>3</sup>Department of Oncology and Metabolism, Medical School, University of Sheffield, United Kingdom

### Súhrn

Diabetes mellitus 1 typu (DM1T) predstavuje autoimúnnu formu diabetu, ktorá sa od ostatných foriem diabetu odlišuje niekoľkými dôležitými charakteristikami. Tieto robia populáciu pacientov s DM1T špecifickú a zároveň aj viac vulnerabilnú, napr. pre výskyt hypooglykémie. Štúdia InRange predstavuje prvé priame porovnanie oboch bazálnych inzulínových analógov 2. generácie – glargínu 300 U/ml a degludeku 100 U/ml u pacientov s DM1T vo forme randomizovanej kontrolovanej štúdie. Ďalším prvenstvom štúdie InRange je, že za jej primárny endpoint, ako aj za hlavný sekundárny endpoint a celý rad ďalších endpointov boli stanovené parametre a charakteristiky získané pomocou technológie kontinuálneho monitorovania glukózy (CGM – Continuous Glucose Monitoring). V článku diskutujem racionále, dizajn a hlavné výsledky štúdie InRange ako aj ich význam pre klinickú prax.

**Kľúčové slová:** bazálny inzulín – diabetes 1. typu (DM1T) – hypoglykémia – inzulín degludek 100 U/ml – inzulín glargín 300 U/ml – kontinuálny monitoring glukózy (CGM)

### Summary

Type 1 diabetes (T1DM) represents an autoimmune form of diabetes which differs from other types of diabetes in several important characteristics that make the population of patients with this condition more vulnerable, for example towards hypoglycemia. The InRange trial represents a first head-to-head comparison of the two-2nd generation basal insulin analogues – insulin glargine 300 units/ml and insulin degludec 100 units/ml in a form of a standard randomized controlled trial. Another primacy of InRange trial lies in the fact that it used CGM-based metrics (TIR, %CV) as primary and main secondary efficacy endpoints, respectively. In this article, I discuss the rationale, design and main results of the InRange trial as well as their implications for clinical practice.

**Keywords:** basal insulin – continuous glucose monitoring (CGM) – glargine 300 U/ml – glargine 100 U/ml hypoglycaemia – insulin degludec 100 U/ml – hypoglycaemia – type 1 diabetes (T1DM)

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

Doručené do redakcie | Received 28. 3. 2023

Prijaté po recenzii | Accepted 11. 4. 2023

## Úvod a racionále pre uskutočnenie štúdie InRange

Diabetes mellitus 1. typu (DM1T) predstavuje približne 8–10 % všetkých prípadov diabetu a jeho incidencia a prevalencia stúpajú [1]. Pri súčasnej globálnej prevalencii diabetu okolo 500 miliónov je tak celosvetovo týmto ochorením postihnutých približne 50 miliónov ľudí [2]. DM1T sa od ostatných foriem diabetu odlišuje niekoľkými dôležitými charakteristikami, ktoré robia populáciu pacientov s týmto ochorením špecifickú a zároveň aj viac vulnerabilnú. V dôsledku autoimunitného procesu vedúceho k deštrukcii B-buniek pankreasu dochádza k absolútnemu nedostatku inzulínu [3]. Po diagnóze DM1T tak vzniká okamžitá potreba substitúcie inzulínu počas celého života až do smrti pacienta. Absencia sekrécie inzulínu z B-buniek pankreasu vedie, okrem iného, aj k zvýšenej náchylnosti pacienta k hypoglykémii. Jedným z obranných mechanizmov proti hypoglykémii je totiž sekrécia glukagónu z A-buniek pankreasu a táto je, okrem aktuálnej hladiny glykémie, parakrinne regulovaná v Langerhansovom ostrovčeku pankreasu súčasným poklesom sekrécie inzulínu z okolitých B-buniek [4]. Z uvedeného vyplýva potreba podávania inzulínu s korešpondujúcimi farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnosťami a taktiež aj potreba čo najpresnejšieho a najčastejšieho monitorovania glykémie u ľudí s DM1T. Všetky tieto kroky by mali zároveň čo najmenej interferovať s bežným životom pacienta a čo najmenej tak obmedzovať jeho kvalitu. Táto potreba je naliehavá, lebo napriek všetkým pokrokom dosiahnutým v tejto oblasti medicíny väčšina ľudí s DM1T v súčasnosti nedosahuje cieľové hodnoty dobrej metabolickej kompenzácie ( $HbA_{1c} < 7,0$  %, resp.  $< 53$  mmol/mol). Dáta z amerických databáz udávajú pomer takýchto pacientov s DM1T a nedostatočnou glykemickou kompenzáciou okolo 80 %, čo je alarmujúce [5].

Bazálne inzulínové analógy 2. generácie – inzulín glargín 300 U/ml a inzulín degludek (dostupný v 2 koncentráciách 100 U/ml a 200 U/ml, ktoré sa od seba neodlišujú svojou farmakodynamikou) dnes predstavujú najnovšie bazálne inzulíny na trhu. Tieto inzulíny sa v porovnaní s inzulínmi NPH a inzulínovými analógmi 1. generácie vyznačujú dlhšou dobou trvania účinku presahujúcou 24 hodín a stabilnejším časovým priebehom účinku bez detekovateľného maxima [6]. Tieto ich vlastnosti sa s úspechom uplatňujú v manažmente DM1T, keďže sa môžu v porovnaní s ich predchodcami vo veľkej väčšine prípadov aplikovať len 1-krát denne, vedú k porovnateľnej alebo lepšej metabolickej kompenzácii, zlepšeným hodnotám glykémie nalačno (FPG – Fasting Plasma Glucose), nižšiemu prírastku hmotnosti,

a to pri zníženom výskyte najmä nočných a závažných hypoglykémii [6].

Pri monitorovaní a hodnotení glykemickej kompenzácie došlo v posledných rokoch tiež k významným zmenám. Klasický ukazovateľ glykemickej kompenzácie s vysokou prediktívnou hodnotou pre riziko vzniku diabetických komplikácií je % glykovaného hemoglobínu A1 ( $HbA_{1c}$ ) [7,8].  $HbA_{1c}$  však nie je schopný zachytiť trendy glykémie počas 24 hodín dňa a noci, mieru glykemickej variability alebo frekvenciu výskytu, závažnosť a dĺžku trvania hypoglykémie, čo má veľký klinický význam pre manažment DM1T [9]. Technológia kontinuálneho monitorovania hladiny glukózy (CGM – Continuous Glucose Monitoring) predstavuje kvantitatívne aj kvalitatívne inú úroveň monitorovania glykémie v porovnaní so selfmonitoringom pomocou glukomeru. Logicky sa preto pri hodnotení dát CGM používajú nové kritériá a parametre, ktorých charakteristika, definícia normálnych hodnôt, ako aj ich validácia vo vzťahu napr. k  $HbA_{1c}$  prešli takisto už určitým vývojom [10]. V súčasnosti používame štandardizované hodnotenie pomocou tzv. ambulatný glukózový profil (AGP – Ambulatory Glucose Profile), ktorá okrem 5 pásiem glykémie tiež hodnotí glykemickú variabilitu (% CV), priemernú hladinu glukózy, indikátor manažmentu glukózy (pôvodne známy ako odhadovaná hodnota  $HbA_{1c}$ ) a obdobie, za ktoré sú dáta CGM k dispozícii [11].

Priamych porovnaní oboch bazálnych analógov 2. generácie – inzulínu glargín 300 U/ml a inzulínu degludek, obzvlášť s využitím technológie CGM, nie je veľa. Japonská multicentrická štúdia s crossover dizajnom na 48 účastníkoch s DM1T zistila pre inzulín glargín 300 U/ml a inzulín degludek podobné glykémio-stabilizujúce schopnosti s ohľadom na glykemickú variabilitu hodnôt glykémii nalačno [12]. Štúdia OneCare bola retrospektívna, prierezová štúdia z reálnej klinickej praxe (RWE – Real-World Evidence) zo Španielska, ktorá pomocou technológie CGM skúmala na 199 pacientoch s DM1T efektivitu a bezpečnosť prestavenia terapie z bazálnych inzulínových analógov 1. generácie na inzulín glargín 300 U/ml alebo inzulín degludek 100 U/ml [13]. Hlavnými výsledkami štúdie OneCare bolo zistenie porovnateľnej efektivity a bezpečnosti oboch inzulínov. Pri analýze nočných CGM-dát sa ale zistilo, že pacienti užívajúci glargín 300 U/ml strávili v porovnaní s pacientami užívajúcimi inzulín degludek 100 U/ml viac času v cieľovom rozmedzí glykémie (TIR – Time In Range) a glykemická variabilita bola nižšia [13]. Hlavným dôvodom uskutočnenia (racionále) štúdie InRange tak bola potreba priameho porovnania efektivity a bezpečnosti inzulínov glargín 300 U/ml a degludek 100 U/ml vo forme štandardnej randomi-

zovanej kontrolovanej štúdie (RCT – Randomized Controlled Trial) a s využitím technológie a metriky CGM ako hlavných endpointov štúdie.

## InRange – dizajn

Pre detailný popis dizajnu, inklúzy a exklúzy kritérií a iných aspektov štúdie odkazujem čitateľa na originálnu publikáciu protokolu [14,15]. Jednalo sa o multicentrickú 12-týždňovú, open-label RCT 2 paralelných skupín 4. fázy, do ktorej bolo randomizovaných celkovo 343 účastníkov s DM1T na intenzifikovanom inzulínovom režime (IIT – Intensified Insulin Therapy) pre podanie inzulínu glargín 300 U/ml (n = 172) a inzulínu degludek 100 U/ml (n = 171) ráno 1-krát denne. Ďalšie inklúzne kritériá boli vek 18–70 rokov a  $HbA_{1c} \geq 7,0\%$  až  $\leq 10\%$ . Medzi exklúzne kritériá patrili nutnosť hemodialýzy (chronické ochorenie obličiek 5. štádia podľa KDOQI), nedávne oftalmologické zákroky pre retinopatiu alebo makulopatiu, hyperbilirubinémiu ( $> 1,5$ -násobok normy) alebo detekovateľné hladiny C-peptidu. Dizajn štúdie je schématicky znázorňuje schéma. Po 4-týždňovej run-in fáze, v ktorej prebiehala titrácia dávok bazálneho aj prandiálneho inzulínu na cieľové hodnoty glykémie nalačno medzi 3,9–5,6 mmol/l a postprandiálne glykémie medzi 7,2–10,0 mmol/l, prebehla randomizácia pre podanie glargínu 300 U/ml alebo degludeku 1-krát denne. Na konci run-in fázy bol všetkým účastníkom aplikovaný CGM-senzor Dexcom G6 (Dexcom Inc, San Diego, CA) v zaslepenom móde na dobu 20 dní. Nasledujúcich 12 týždňov terapeutickú fázu štúdie bolo rozdelených do titračnej fázy (týždne 0–8, titrácia dávok bazálnych inzulínov na cieľové hodnoty glykémie

émiu nalačno medzi 3,9–5,6 mmol/l) a fázy zberu CGM-dát v 9.–12. týždni (schéma).

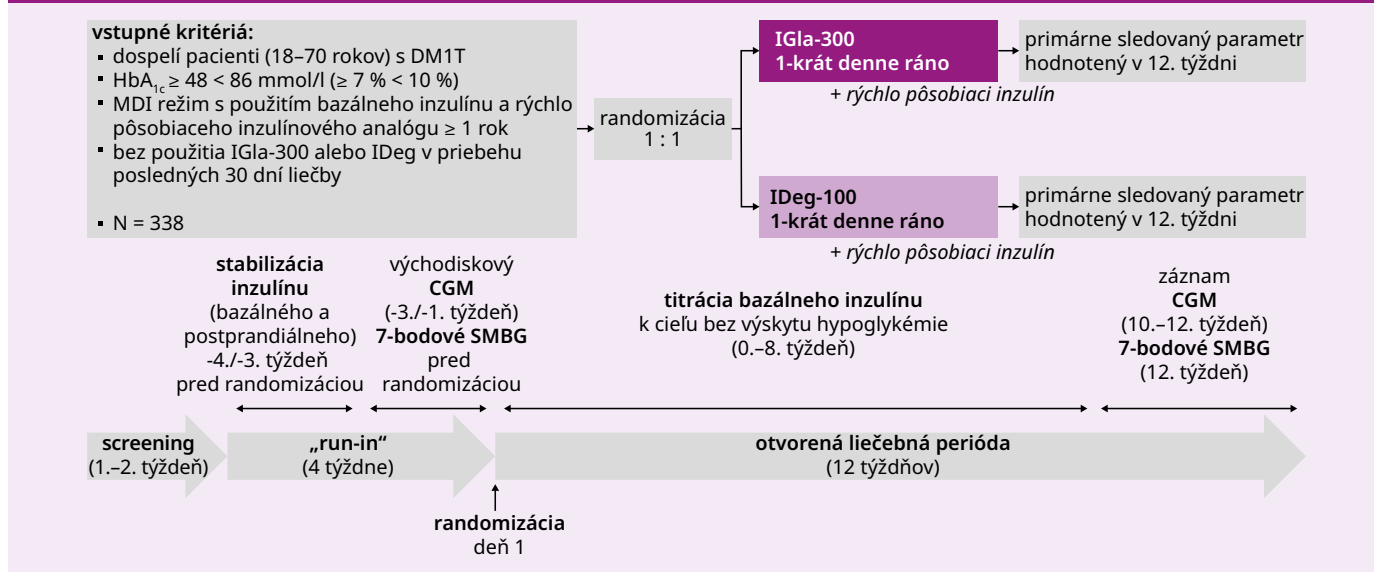
## InRange – endpointy

Pri analýze výsledkov štúdie InRange bol uplatnený princíp hierarchického štatistického testovania. Primárnym cieľom (endpointom) bol dôkaz noninferiority glargínu 300 U/ml voči degludeku 100 U/ml s ohľadom na % času stráveného v cieľovom rozmedzí glykémie medzi 3,9–10 mmol/l (TIR) na konci terapeutickú fázu štúdie (zber CGM-dát medzi 9.–12. týždňom). Hlavným sekundárnym endpointom bol dôkaz noninferiority glargínu 300 U/ml voči degludeku vzľadom na celkovú glykemickú variabilitu (% CV) na konci terapeutickú fázu štúdie. Ďalšie sekundárne endpointy zahŕňali glykemickú variabilitu v rámci dňa a medzi dňami, zmenu  $HbA_{1c}$  medzi začiatkom a 12. týždňom trvania štúdie, % času stráveného v hypo- a hyperglykemických hodnotách (TBR – Time Below Range a TAR – Time Above Range), počet hypoglykemických epizód na paciento-roky a počet pacientov s minimálne jednou hypoglykemickou epizódou [14,15]. Posledným sekundárnym endpointom bol dôkaz superiority glargínu 300 U/ml voči degludeku s ohľadom na % času stráveného v cieľovom rozmedzí glykémie medzi 3,9–10 mmol/l (TIR).

## InRange – základné charakteristiky populácie

Obe ramená štúdie sa po randomizácii navzájom neodlišovali v základných antropometrických ani iných charakteristikách [16]. Pred randomizáciou užívalo ako bazálny inzulín 91 % účastníkov štúdie inzulín glargín

### Schéma | Dizajn štúdie InRange. Upravené podľa [14,15]



CGM – Continuous Glucose Monitoring/kontinuálne monitorovanie glukózy IGla-300 – inzulín glargín 300 U/ml IDeg-100 – inzulín degludek 100 U/ml MDI – multiple dose insulin injections/ dávkovanie injekcií inzulínu niekoľkokrát denne SMBG – Self-Monitoring of Blood Glucose/ selfmonitoring glykémii

100 U/ml. Priemerný (smerodajná odchýlka) vek bol 42,8 (13,3) rokov a priemerný body mass index (BMI) 27,3 (4,8) kg/m<sup>2</sup>, pričom 39,2 % účastníkov štúdie malo nadhmotnosť a 25,7 % bolo obéznych. Priemerná dĺžka trvania DM1T bola 20,5 (12,8) rokov. Priemerný čas užívania akéhokoľvek bazálneho inzulínového analógu bol 8,6 (6,2) roka a priemerný čas užívania akéhokoľvek prandiálneho inzulínového analógu bol 9,2 (7,3) roka. Na konci trvania štúdie malo > 93 % účastníkov štúdie hodnotiteľné CGM-dáta, t. j. záznam v dĺžke trvania minimálne 10 dní.

## InRange – hlavné výsledky

Bola potvrdená noninferiorita inzulínu glargín 300 U/ml voči inzulínu degludek 100 U/ml vzhľadom na % času stráveného v cieľovom rozmedzí glykémie medzi 3,9–10 mmol/l (TIR) na konci terapeutickú fázy štúdie. Priemerný (95 % CI) TIR na konci štúdie pre glargín 300 U/ml bol 52,74 % (51,06 %; 54,42 %) a pre inzulín degludek 100 U/ml to bolo 55,09 % (53,34 %; 56,84 %), priemerný rozdiel 3,16 % (0,88 %; 5,44 %), *p* (noninferiorita) = 0,0067 (graf). Taktiež bola potvrdená noninferiorita inzulínu glargín 300 U/ml voči inzulínu degludek vzhľadom na hlavný sekundárny endpoint, teda glykemickú variabilitu. Priemerné hodnoty % CV boli pre inzulín glargín 300 U/ml 39,91 % (39,20 %; 40,61 %) a pre inzulín degludek 100 U/ml 41,22 % (40,49 %; 41,95 %), priemerný rozdiel 5,44 % (6,55 %; 4,38 %), *p* (noninferiorita) < 0,0001 (graf). Superiorita inzulínu glargín 300 U/ml voči inzulínu degludek vzhľadom na % TIR nebola potvrdená [16].

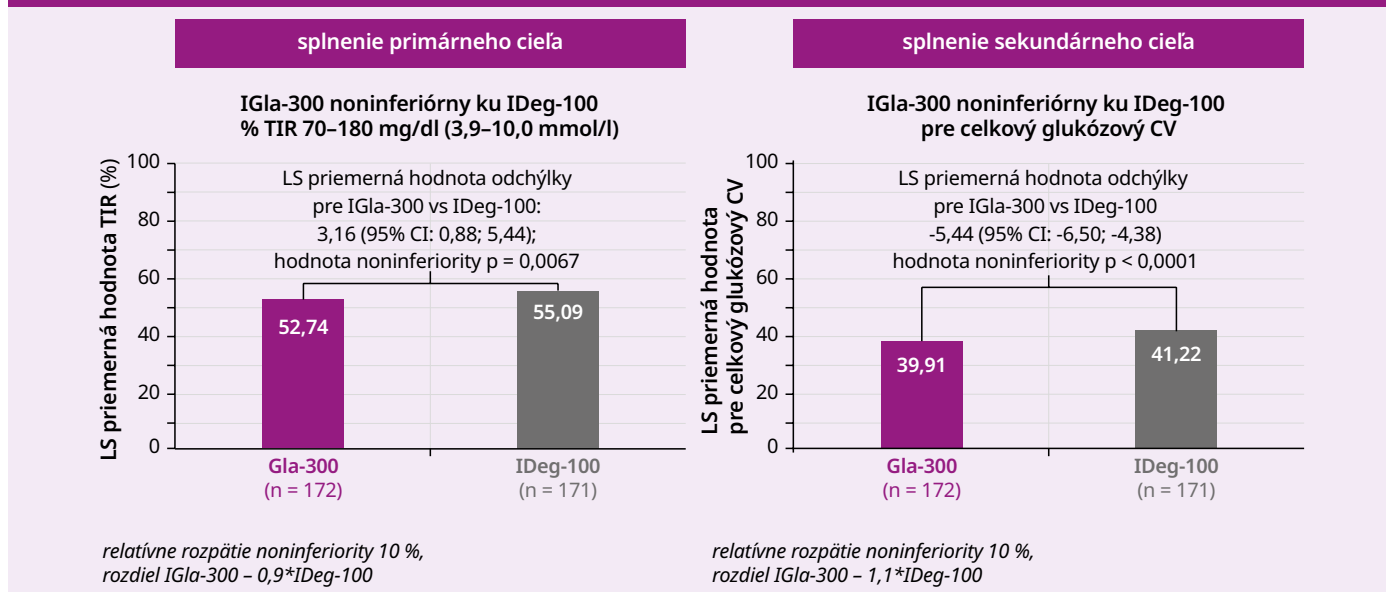
Len stručne k štatistickej metodike na tomto mieste uvediem, že bola použitá kovariačná analýza (ANCOVA) a priemery počítané pomocou metódy najmenších štvorcov (LS – Least Square means), niekedy aj označované ako estimated marginal means), ktoré zohľadňujú ostatné premenné a heterogenitu porovnávaných súborov. Preto pri jednoduchom odčítaní dvoch priemerných hodnôt nedostaneme tu uvádzané hodnoty rozdielov.

Pri všetkých ostatných sekundárnych endpointoch štúdie, teda glykemickú variabilitu v rámci dňa a medzi dňami, zmene HbA<sub>1c</sub> medzi začiatkom a 12. týždňom trvania štúdie, % času stráveného v hypo- a hyperglykemických hodnotách (TBR a TAR), počte hypoglykemických epizód na paciento-roky a počte pacientov s minimálne jednou hypoglykemickou epizódou neboli medzi porovnávaným inzulínmi glargín 300 U/ml a degludek 100 U/ml zistené žiadne štatisticky významné rozdiely. Použitie oboch testovaných inzulínov viedlo v štúdiu InRange ku klinicky významnému poklesu HbA<sub>1c</sub>, a to konkrétne pri inzulínu glargín 300 U/ml o (priemer, 95% CI) 0,75 % (-0,87 %; -0,64 %) a pri inzulínu degludek 100 U/ml o 0,92 % (-1,03; -0,81 %). Výskyt nežiaducich účinkov bol v štúdiu InRange pri oboch inzulínoch nízky a ničím sa neodlišoval od známeho bezpečnostného profilu oboch preparátov [16].

## InRange – súhrn a význam pre klinickú prax

Výsledky štúdie InRange poskytli z môjho pohľadu niekoľko dôležitých informácií pre klinickú prax. V prvom

Graf | Hlavné výsledky štúdie InRange. Upravené podľa [16]



CV – Coefficient of Variation/koeficient variácie IGla-300 – inzulín glargín 300 U/ml IDeg-100 – inzulín degludek 100 U/ml LS mean – Least Squares mean/priemer vypočítaný pomocou metódy najmenších štvorcov TIR – Time In Range/percento času stráveného v cieľových hodnotách glykémie (3,9–10,0 mmol/l)

rade sa potvrdila vysoká efektívnosť a bezpečnosť oboch bazálnych inzulínových analógov 2. generácie, a to nielen pomocou „klasických“ ukazovateľov ako pokles HbA<sub>1c</sub>, ale aj pomocou parametrov získaných technológiou CGM. Priame porovnanie inzulínu glargín 300 U/ml a inzulínu degludek 100 U/ml vo forme štandardnej RCT nepreukázalo žiadne významnejšie rozdiely v efektívnosti a bezpečnosti týchto inzulínov. Nastupuje teda klinická prax, v ktorej bude použitie 2. generácie bazálnych inzulínových analógov u pacientov s DM1T podporené ďalšími „tvrdými“ dátami zo štúdie InRange a pri konkrétnom pacientovi budú o voľbe konkrétneho inzulínu hrať rolu aj iné dodatočné faktory, akými sú napr. osobná skúsenosť diabetológa alebo aktuálna výška doplatku.

### Vyhlasenie o konflikte záujmov autora

Participácia na klinických sledovaniach a firemnom grant: NovoNordisk United Kingdom, Sanofi/Covance. Nepeňažné plnenie v zmysle zákona: Sanofi, NovoNordisk, Eli Lilly, Berlin Chemie. Prednášajúci: Sanofi, NovoNordisk, Eli Lilly, Mundipharma, Abbott, Medtronic, Novartis, Swixx BioPharma, Dôvera zdravotná poisťovňa a.s. Konzultant a/alebo odborný poradca: Sanofi, Eli Lilly, NovoNordisk, Merck, Novartis, Boehringer Ingelheim, Swixx BioPharma.

### Literatúra

- Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T et al. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect* 2020; 10(2): 98–115. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.34172/hpp.2020.18>>.
- IDF Diabetes Atlas. 9th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019. Dostupné z WWW: <<http://www.diabetesatlas.org>>.
- Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Elsevier Saunders 2011. ISBN 978-1437703245.
- Heller SR, Novodvorsky P. Hypoglycaemia in Diabetes. *Medicine (United Kingdom)*. 2022; 50(10): 671–677.
- Pettus JH, Zhou FL, Shepherd L et al. Differences between patients with type 1 diabetes with optimal and suboptimal glycaemic control: A real-world study of more than 30 000 patients in a US electronic health record database. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(4): 622–630. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13937>>.
- Pettus J, Santos Cavaiola T, Tamborlane WV et al. The past, present, and future of basal insulins. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32(6): 478–496. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2763>>.
- 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>>.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405–412. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>>.
- [American Diabetes Association]. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Suppl 1): S73–S84. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc21-S006>>.
- Danne T, Nimri R, Battelino T et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40(12): 1631–1640. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-1600>>.
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019; 42(8): 1593–1603. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0028>>.
- Miura H, Sakaguchi K, Otowa-Suematsu N et al. Effects of insulin degludec and insulin glargine U300 on glycaemic stability in individuals with type 1 diabetes: A multicentre, randomized controlled crossover study. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(12): 2356–2363. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.14161>>.
- Conget I, Delgado E, Mangas MÁ et al. Effectiveness and safety of Gla-300 vs IDEG 100 evaluated with continuous glucose monitoring profile in adults with type 1 diabetes in routine clinical practice in Spain: OneCARE study. EASD Virtual Meeting Vienna 2020. Dostupné z WWW: <<https://www.easd.org/annual-meeting/easd-2020.html>>.
- Battelino T, Bosnyak Z, Danne T et al. InRange: Comparison of the Second-Generation Basal Insulin Analogues Glargine 300 U/mL and Degludec 100 U/mL in Persons with Type 1 Diabetes Using Continuous Glucose Monitoring-Study Design. *Diabetes Ther* 2020; 11(4): 1017–1027. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-020-00781-6>>.
- Battelino T, Bosnyak Z, Danne T et al. Correction to: InRange: Comparison of the Second-Generation Basal Insulin Analogues Glargine 300 U/mL and Degludec 100 U/mL in Persons with Type 1 Diabetes Using Continuous Glucose Monitoring-Study Design. *Diabetes Ther* 2020; 11(8): 1907–1908. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-020-00853-7>>. Erratum for InRange: Comparison of the Second-Generation Basal Insulin Analogues Glargine 300 U/mL and Degludec 100 U/mL in Persons with Type 1 Diabetes Using Continuous Glucose Monitoring-Study Design. *Battelino T, Bosnyak Z, Danne T et al. Diabetes Ther* 2020; 11(4): 1017–1027. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-020-00781-6>>.
- Battelino T, Danne T, Edelman SV et al. Continuous glucose monitoring-based time-in-range using insulin glargine 300 units/ml versus insulin degludec 100 units/ml in type 1 diabetes: The head-to-head randomized controlled InRange trial. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25(2): 545–555. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.14898>>.