

Intensificación del tratamiento con insulina

Manel Mata Cases

Centro de Atención Primaria “La Mina”, Sant Adrià de Besòs (Barcelona). Miembro del Grup d’Estudi de la Diabetis en Atenció Primària (GEDAPS) de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFIC) y de la RedGDPS

INTRODUCCIÓN

En la historia natural de la diabetes mellitus tipo 2 el tratamiento con insulina es necesario en las fases avanzadas del proceso, en las que la secreción endógena de la hormona es insuficiente para mantener un control glucémico adecuado, pero también en algunos casos en el momento del diagnóstico, en episodios de descompensación hiperglucémica, durante enfermedades intercurrentes y en la gestación¹⁻⁵. En la diabetes tipo 2 coexisten dos fenómenos fisiopatológicos: la resistencia a la acción de la insulina y el déficit de secreción de insulina. La resistencia a la insulina es más relevante en los pacientes con obesidad abdominal, contribuye a la dificultad en conseguir un control glucémico adecuado en estos pacientes y se asocia a una mayor prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión o la dislipemia.

PAUTAS DE INSULINIZACIÓN

Actualmente, la insulinización con una dosis de insulina basal, habitualmente por la noche, manteniendo los antidiabéticos orales, es la forma recomendada de inicio de la insulinización en todas las guías y documentos de consenso¹⁻⁵. Dada la sencillez de la pauta, cada vez es más frecuente que el médico de Atención Primaria inicie la insulinización. Sin embargo, tal como muestran diferentes ensayos clínicos, la reducción de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) obtenida con la insulinización es de alrededor del 1 %, y solo la mitad de estos pacientes consigue un control glucémico adecuado tras la insulinización², por lo que se deben reconocer las limitaciones de esta pauta. Así, en un estudio observacional a partir de una base de datos poblacional británica (The Health Improvement Network [THIN]), la reducción de la HbA_{1c} obtenida con la insulinización (52 % basal) fue del -1,3 %, con un incremento de peso medio de solo 0,9 kg, pero solamente un 17 % de pacientes consiguió el objetivo de HbA_{1c} < 7 %, ya que la HbA_{1c} media en el momento de la insulinización era del 9,6 %⁶.

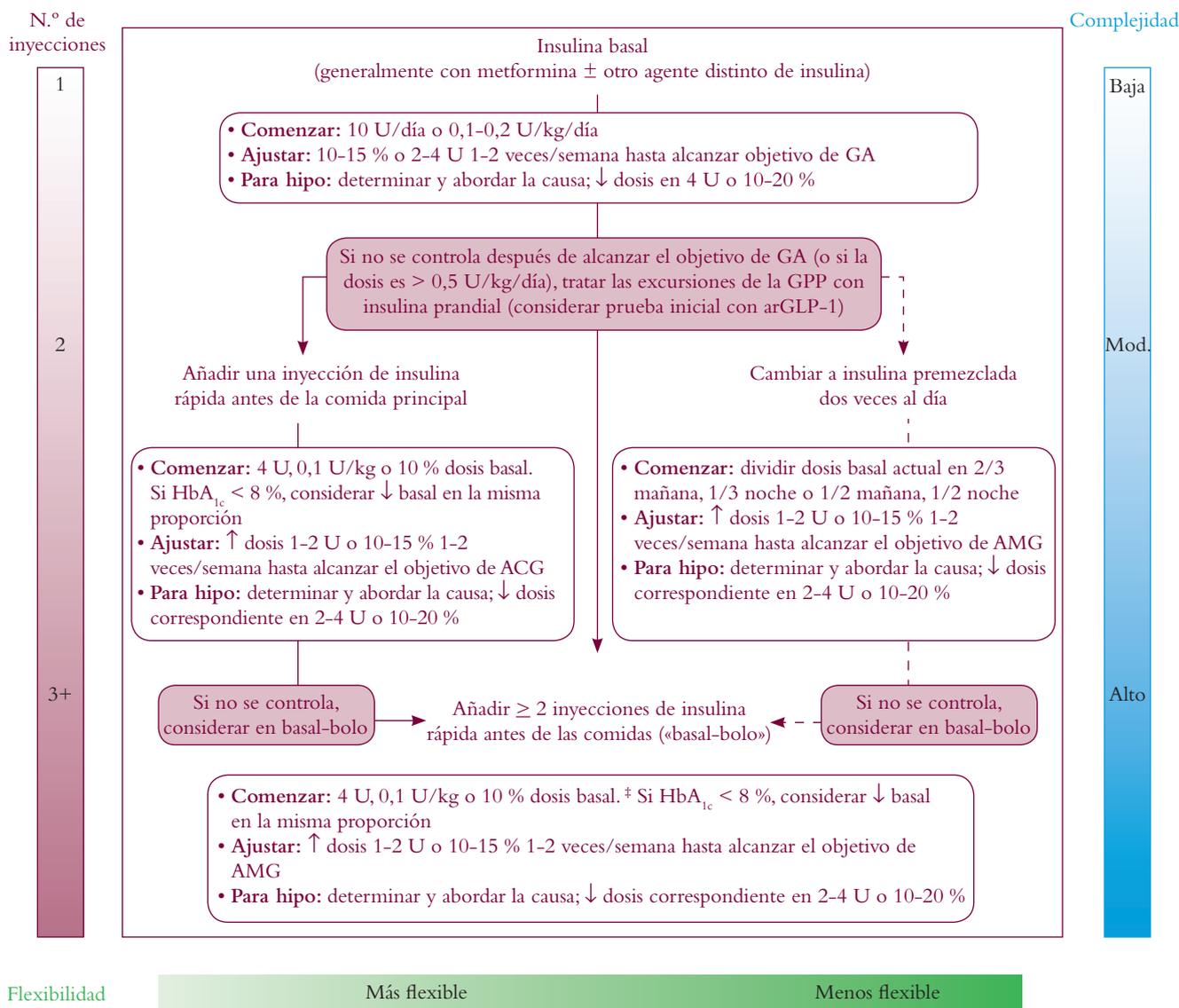
Así pues, aunque haya una respuesta inicial adecuada, con el transcurso del tiempo puede ser necesario pasar a formas más complejas de insulino terapia cuando no se logra un control acorde a los objetivos glucémicos individualizados en cada paciente¹⁻⁵. En estos casos se debería intentar conseguir normalizar primero la glucemia basal antes de proceder a intensificar el tratamiento añadiendo insulina antes de las comidas^{1,2}. La necesidad de múltiples determinaciones de glucemia en sangre capilar (autoanálisis) para ajustar la dosis según escalas móviles y la existencia de un razonable temor a la posibilidad de hipoglucemias e incremento de peso contribuyen al retraso en la intensificación².

INTENSIFICACIÓN EN PACIENTES TRATADOS CON INSULINA BASAL

El método más tradicional de intensificación consiste en pasar de insulina basal a insulina premezclada, es decir, combinaciones fijas de una insulina intermedia con insulina regular o un análogo rápido (habitualmente al 30 %), administrados dos veces al día, que hasta hace unos años era la pauta más corriente en nuestro medio^{1,2}. Su principal inconveniente es un mayor riesgo de hipoglucemias y ganancia de peso que en las pautas basadas en análogos basales, además de la dificultad en ajustar la dosis, pues cualquier modificación repercute en la cantidad administrada de ambos tipos de insulina, con picos de acción máxima en momentos diferentes del día². Los pacientes deben tomar suplementos de hidratos de carbono en los períodos entre las comidas (media mañana y media tarde) y antes de ir a dormir para reducir el riesgo de hipoglucemias, lo que puede contribuir al incremento de peso².

Actualmente, se proponen pautas que permiten una mayor flexibilidad tanto en los horarios de comidas como en los aportes de hidratos de carbono agregando insulina rápida (o análogo de rápida) antes de las comidas, especialmente en los pacientes en que se requiere un control estricto (figura 1)^{1,2}.

Figura 1. Algoritmo de insulinización de la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD). Actualización de 2015¹



arGLP-1: agonista del receptor del GLP-1; GA: glucemia en ayunas; GPP: glucemia posprandial; HbA_{1c} : hemoglobina glucosilada.

Una forma práctica es empezar añadiendo una primera dosis de insulina prandial antes de la comida de mayor contenido en hidratos de carbono, en nuestro medio habitualmente al mediodía (pauta llamada basal plus)¹, y luego, según controles, añadir dosis adicionales antes del resto de las comidas principales: primero la cena y luego el desayuno (pauta bolo basal). Las dosis se irán ajustando según los resultados de las glucemias capilares antes y a las dos horas de la ingesta¹.

Las pautas intensivas se utilizan mucho menos en la diabetes mellitus tipo 2 y se suelen reservar para los pacientes más jóvenes, que son capaces de gestionar la pauta y son

tributarios de un control estricto de la hiperglucemia^{2,5}. El principal inconveniente de todas estas pautas es el mayor coste, la necesidad de múltiples controles de glucemia capilar para ajustar las dosis, el riesgo de hipoglucemias graves y el incremento de peso que conllevan, lo que hace que suelen ser pautas habitualmente reservadas a unos pocos pacientes y de manejo por endocrinólogos o médicos de familia con experiencia en dicho manejo. En un reciente estudio observacional prospectivo a partir de una base de datos poblacional británica (THIN), la reducción de la HbA_{1c} obtenida con la adición de insulina prandial fue del -0,75 %, mientras que con el cambio a insulina premez-

clada fue del $-1,1\%$, destacando que, tras un seguimiento medio de 2,9 años, en un 60 % de pacientes tratados con insulina basal no se intensificó el tratamiento a pesar de una HbA_{1c} media del 8,4 %⁷. Sin embargo, en un metaanálisis que comparó ambas pautas de insulina (premezclada frente a bolo basal), la reducción fue ligeramente superior con la pauta bolo basal ($-0,2\%$ de media en el cambio de la HbA_{1c}), aunque similar en los pacientes que iniciaban la terapia insulínica⁸. Las diferencias observadas entre los ensayos clínicos y los estudios observacionales son notables y atribuibles a que en los ensayos se siguen protocolos estrictos, aun a costa de aumentar el riesgo de hipoglucemia, mientras que en el mundo real el principal freno para conseguir un buen control glucémico es precisamente el riesgo de hipoglucemia.

ALTERNATIVA A LA INSULINIZACIÓN CON MÚLTIPLES DOSIS: LA ASOCIACIÓN DE INSULINA BASAL CON UN AGONISTA DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1

Actualmente, ante un paciente tratado con insulina basal y control deficiente, tenemos dos opciones terapéuticas: añadir una o más dosis de insulina prandial o un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1)^{1,4}. Esta segunda posibilidad se ha incorporado en la actualización de 2015 del consenso de la American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD), con especial relevancia en aquellos pacientes tratados con insulina basal y control glucémico insuficiente como alternativa a la adición de múltiples dosis de insulina prandial (figura 1)¹. En España el reembolso está limitado a pacientes obesos (índice de masa corporal [IMC] $> 30 \text{ kg/m}^2$). También se había incorporado desde hace unos años en el algoritmo de la American Association of Clinical Endocrinologists (figura 2)⁴ como alternativa a la intensificación con insulina, aunque este algoritmo en su actualización de 2015 también contempla la posibilidad de añadir un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 o un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4, cuya potencia en cuanto a reducción de la HbA_{1c} es menor que la de los arGLP-1^{1,4}. Dado que los arGLP-1 se pueden administrar una vez al día (liraglutida y lixisenatida) o incluso semanal (exenatida semanal [sin embargo, exenatida semanal no tiene autorizada esta indicación según ficha técnica], albiglutida y dulaglutida), constituyen una alternativa muy atractiva en vez de las tres inyecciones de insulina prandial^{9,10}.

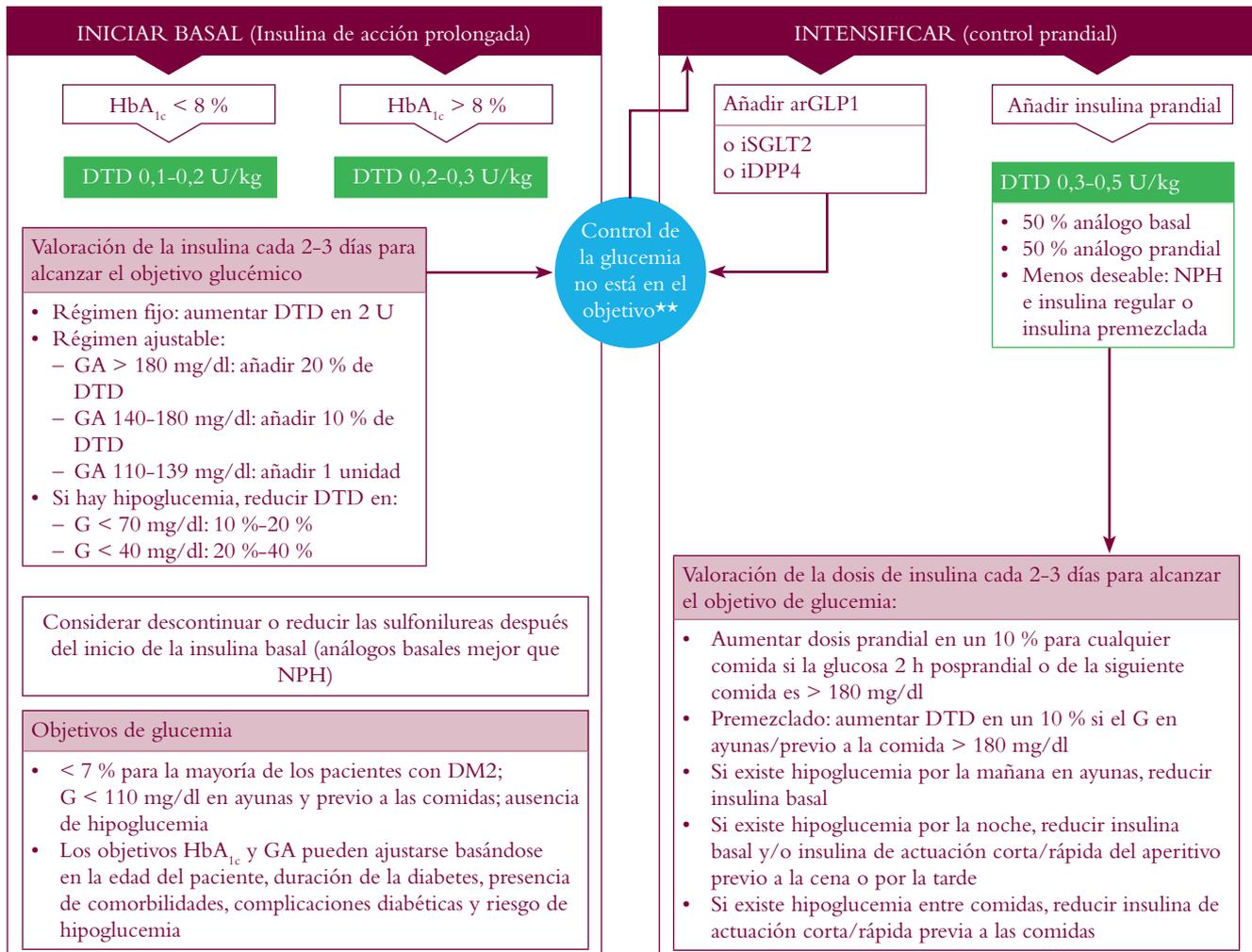
Los arGLP-1 actúan aumentando la secreción de insulina y frenando la producción hepática de glucosa (glucagón), y

al mismo tiempo retardan el vaciamiento gástrico y reducen el apetito en relación con el hipotálamo, lo que los hace especialmente útiles en pacientes obesos. Generalmente se les suele clasificar según la duración de la acción: de acción corta exenatida diario y lixisenatida y de acción larga los demás. La duración corta se acompaña de una acción hipoglucemiante principalmente posprandial mientras que los de acción larga sería predominantemente basal. Diferentes estudios y metaanálisis han mostrado reducciones de la HbA_{1c} de alrededor de un 1 % y pérdidas de peso medias de 3,5-4 kg con los arGLP-1 en comparación con la insulinización con una o dos inyecciones de insulina (glargina y detemir, respectivamente)^{9,10}. Así, un reciente metaanálisis ha mostrado que, frente a las pautas bolo basal, la adición de un arGLP-1 en pacientes tratados con insulina basal se acompaña de una reducción adicional de HbA_{1c} del $-0,1\%$, con un menor riesgo relativo de hipoglucemia (*odds ratio* [OR]: 0,67) y con una reducción media de peso de 5,66 kg¹⁰.

Recientemente, se han publicado tres ensayos clínicos que comparan la adición de arGLP-1 (exenatida, albiglutida y liraglutida) con la adición de insulina rápida prandial (lispro o aspart) en pacientes tratados previamente con una insulina basal¹¹⁻¹³ (tabla 1). También en un análisis *post hoc* combinado de cinco ensayos clínicos en que se comparó la adición de lixisenatida frente a la adición de una a tres dosis de insulina glulisina en pacientes tratados con insulina glargina se observó que el porcentaje de pacientes que consigue una $HbA_{1c} < 7\%$ sin ganancia de peso ni hipoglucemias sintomáticas documentadas fue superior con lixisenatida (el 29,2 frente al 15,3 %)¹⁴. Finalmente, el estudio más reciente, el GetGoal-Duo 2 (que se comentará más adelante), en el que se compara la adición de lixisenatida frente a insulina prandial (glulisina) en régimen basal plus y basal bolo, ha mostrado ventajas con el arGLP-1¹⁵.

Así pues, con una eficacia (reducción de HbA_{1c}) similar, las principales ventajas de la adición de un arGLP-1 serían la menor complejidad de la pauta, la ausencia de necesidad de ajuste de dosis o de incrementar el número de determinaciones de autoanálisis, el menor riesgo de hipoglucemias graves y el menor incremento, o incluso reducción, de peso^{9,10}. Además de su efecto sobre el peso y la glucemia, se han observado otros efectos favorables, tales como ligeros descensos de la presión arterial y una mejora del patrón lipídico con reducción del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad y de los triglicéridos. Por tanto, desde el punto de vista teórico, presentan un perfil cardiovascular favorable⁹. Por exigencias de la Food and Drug Administration estadounidense, se están realizando ensayos clínicos a largo plazo de todos los nuevos antidiabéticos con la finalidad de confirmar o no su seguridad cardiovascular. En este sentido, la lixisena-

Figura 2. Algoritmo de insulinización. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) 2015³



arGLP1: agonistas del receptor del GLP-1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DTD: dosis total diaria; G: glucemia; GA: glucemia en ayunas; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidor del receptor del transportador sodio glucosa 2; NPH: insulina Neutra Protamine Hagedorn.

Tabla 1. Intensificación del tratamiento en pacientes tratados con insulina basal: adición de un arGLP-1 frente a insulina prandial

	Rosenstock ¹¹		Diamant ¹²		Mathieu ¹³	
	Albiglutida 1/semana	Exenatida 2/día	Exenatida 2/día	Insulina Lispro 3/día	Liraglutida 1/día	Insulina Aspart 1/día
HbA _{1c} basal (%)	8,5	8,3	8,3	8,2	7,7	7,7
Reducción HbA _{1c} (%)	-0,82	-1,1	-1,1	-1,1	-0,74	-0,39
Cambio peso (kg)	-0,7	-2,5	-2,5	+2,1	-2,8	+0,9
Hipoglucemias graves (%)	1,0	2,1	2,1	5,2	1,0	8,2

tida es el primer arGLP-1 que ha confirmado su seguridad cardiovascular en un ensayo clínico a largo plazo (estudio ELIXA) en pacientes con un evento cardiovascular previo¹⁶. Sin embargo, no se ha demostrado la superioridad, hecho

que se ha atribuido a que en el grupo de control también se intensificó el tratamiento antidiabético (fue mínima la diferencia en la HbA_{1c}), a la duración insuficiente del estudio (que se paró al llegar al número de eventos cardiovasculares

preestablecido) y, finalmente, al tratamiento intensivo de la hipertensión y la dislipemia en la mayor parte de pacientes de ambos grupos¹⁶.

En cuanto a los potenciales efectos adversos de los arGLP-1, cabe destacar las náuseas al inicio del tratamiento en alrededor de un 20-25 % de los pacientes, aunque la tolerancia es ligeramente diferente entre los fármacos de este grupo y raramente obligan a su suspensión. También se ha observado un ligero aumento de la frecuencia cardíaca, especialmente con liraglutida, y aunque se han notificado casos de pancreatitis, el riesgo no parece ser significativamente superior al de otros antidiabéticos^{9,10}. Así, no hubo diferencias significativas en el estudio ELIXA en cuanto a la incidencia de pancreatitis o de cáncer de páncreas¹⁶. Asimismo, se debe recordar que, por ficha técnica, no se recomienda el uso de los arGLP-1 en insuficiencia renal grave debido a la falta de experiencia en ensayos clínicos^{1,5}.

Por último, a la hora de prescribir un arGLP-1 en pacientes tratados con insulina, debemos tener en cuenta que están aprobados con ciertas limitaciones: en nuestro país solo están financiados por el Sistema Nacional de Salud en pacientes con un IMC mayor de 30 kg/m², por lo que su uso queda prácticamente restringido a los pacientes con obesidad, excepto albiglutida, que por su menor efecto sobre el peso se puede prescribir también en pacientes con un IMC < 30 kg/m². Además, por razones de coste-efectividad, las autoridades sanitarias británicas (National Institute for Health and Clinical Excellence) recomiendan priorizar su utilización a pacientes con un IMC > 35 kg/m² y suspenderlos en aquellos pacientes en los que a los seis meses de iniciado el tratamiento no se alcanza una reducción de la HbA_{1c} superior al 1 % y una pérdida de peso superior al 3 %³, recomendación que se ha recogido también en el algoritmo de la redGDPS⁵.

INDIVIDUALIZACIÓN DE LA ELECCIÓN DEL AGONISTA DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1

La exenatida diaria y la lixisenatida tienen una acción principalmente posprandial, mientras que la de la liraglutida, la exenatida semanal, la albiglutida y la dulaglutida es principalmente basal, por lo que se podría individualizar la elección según el perfil glucémico del paciente^{5,9}. Así, en pacientes con una glucemia basal, la adición de lixisenatida contribuiría a mejorar el control después de las comidas y tendría un efecto complementario al de la insulina basal^{9,10}, tal como se ha podido comprobar en el estudio GetGoal-Duo 2¹⁵. La necesidad de dos inyecciones diarias de exena-

tida es menos práctica y hace preferible la lixisenatida. Sin embargo, no disponemos de ensayos clínicos que muestren la superioridad de uno u otro abordaje (acción basal frente a posprandial) en pacientes tratados con insulina basal^{9,10}.

EL ESTUDIO GETGOAL-DUO 2

Se trata del primer ensayo clínico que compara la adición de un arGLP-1, lixisenatida, frente a dos pautas de insulina prandial (glulisina): basal plus o basal bolo en 890 pacientes tratados previamente con insulina basal (glargina) ± antidiabéticos orales con control deficiente (HbA_{1c} del 7-10 %) a pesar de dosis relativamente altas de insulina¹⁵. El estudio, de 26 semanas de duración, demostró la no inferioridad de la lixisenatida en reducción de HbA_{1c} frente a basal plus (-0,05 % [-0,17 a 0,06]) y frente a basal bolo (0,21 % [0,10 a 0,33]) y la superioridad en el cambio del peso frente al régimen basal bolo (-2,0 kg [-2,6 a -1,4 kg], $p < 0,0001$) (figura 3). Además, con la lixisenatida se obtuvo una reducción significativa de la glucemia posprandial (-37 mg/dl frente a basal plus y -40 mg/dl frente a basal bolo), lo que apoyaría la hipótesis del efecto complementario de la insulina basal y el arGLP-1 de acción rápida.

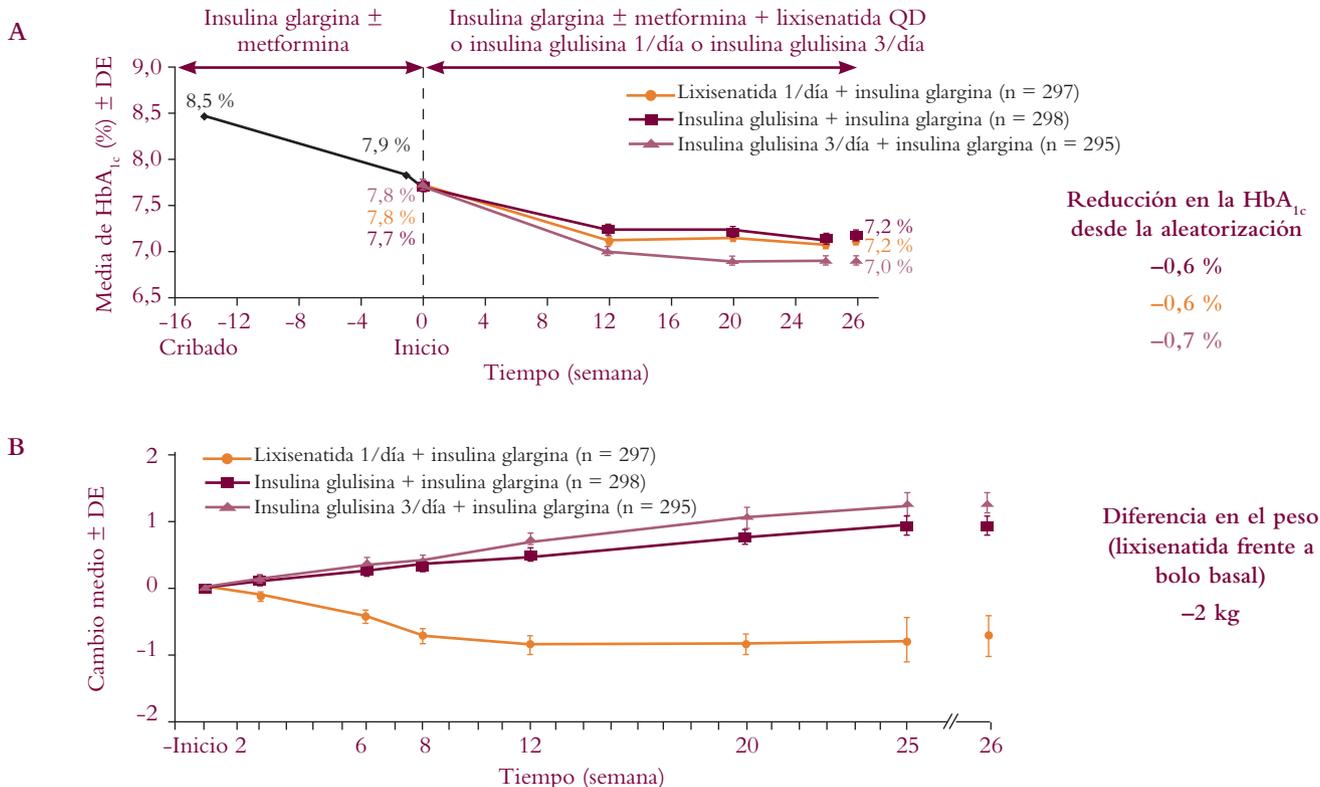
En lo que respecta a la seguridad, la incidencia de hipoglucemia documentada fue menor con lixisenatida que con basal plus (OR: 0,8 [0,5-1,1]; $p = 0,123$ frente a basal plus) y basal bolo (OR: 0,5 [0,3-0,7]; $p < 0,0001$). Las náuseas fueron más frecuentes con lixisenatida (25 %) que con basal plus (2 %) y bolo basal (1 %). Los pacientes que recibieron lixisenatida comunicaron más frecuentemente vómitos (9 %) y diarrea (7 %).

Los autores concluyen que la lixisenatida añadida a insulina basal es una alternativa de tratamiento a la intensificación con basal plus o basal bolo, y está asociada a menor riesgo de hipoglucemias y de ganancia de peso. Los beneficios potenciales asociados al arGLP-1 (reducción de peso, menor riesgo de hipoglucemias y menor complejidad del tratamiento) podrían ser una estrategia adecuada de primera línea para intensificación de insulina basal en pacientes con obesidad. Los resultados se presentaron recientemente en el último congreso de la ADA en Boston¹⁵, por lo que alguno de los datos mostrados podría variar ligeramente en la publicación definitiva.

CONCLUSIONES

La insulinización requiere un programa educativo importante y un gran esfuerzo por parte de profesionales y

Figura 3. Estudio GetGoal-Duo 2. Intensificación en pacientes tratados con insulina basal: lixisenatida frente a pauta basal plus y bolo basal¹⁵



Ambas ramas del tratamiento +/- metformina.
DE: desviación estándar; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

pacientes, ya que precisa ajustes de dosis y modificaciones en los hábitos con el fin de evitar la hipoglucemia y el incremento de peso, que son los principales inconvenientes del tratamiento insulínico. La pauta de insulinización basal (habitualmente nocturna) se asocia a un menor riesgo de hipoglucemia e incremento de peso, por lo que se ha convertido en la pauta habitual en Atención Primaria. Cuando el control no es adecuado con la adición de insulina basal, se puede añadir una o varias dosis de insulina prandial, aunque en el caso de los pacientes con obesidad las guías de práctica clínica más recientes consideran la posibilidad de agregar un arGLP-1. Dado que se dispone de arGLP-1 de duración corta y larga, se puede individualizar la decisión en función de las características del paciente, el perfil de acción y las contraindicaciones o posibles efectos de cada uno de ellos. La utilización de un arGLP-1 de acción corta posprandial como la lixisenatida ofrece la posibilidad de controlar las excursiones glucémicas posprandiales. Y complementar así la acción de la insulina con beneficios de peso y sin riesgo añadido de hipoglucemias.

PUNTOS CLAVE

- Cuando no se consigue un buen control glucémico en pacientes tratados con insulina basal asociada a otros antidiabéticos no insulínicos, se suele intensificar el tratamiento añadiendo insulina rápida en las comidas o pasando a dos inyecciones de insulina premezclada (rápida + *neutral protamine Hagedorn*).
- Actualmente, las guías proponen que en pacientes obesos, cuando el control es insuficiente con insulina basal ± antidiabéticos orales, se valore la adición de un arGLP-1 en vez de insulina prandial por su similar eficacia y menor riesgo de hipoglucemias e incremento de peso.
- La elección de un arGLP-1 de acción corta posprandial como la lixisenatida ofrece la posibilidad de controlar las excursiones glucémicas posprandiales, especialmente en aquellos pacientes con glucemias basales controladas en los que persiste una elevación de la HbA_{1c}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35(6):1364-79.
2. Home P, Riddle M, Cefalu WT, Bailey CJ, Bretzel RG, Del Prato S, et al. Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and challenges? *Diabetes Care* 2014;37:1499-508.
3. National Institute for Clinical Excellence. NICE short clinical guideline 87. Type 2 diabetes: Newer agents. 2009. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87ShortGuideline.pdf>. Último acceso: 30 de septiembre de 2015.
4. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA et al.; American Association of Clinical Endocrinologists. AACE/ACE comprehensive diabetes management algorithm 2015. *Endocr Pract* 2015;21(4):438-47.
5. Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós J; en nombre de la RedGDPS. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. 2014. Disponible en: URL: <http://www.redgdps.org/index.php?idregistro=948>. Último acceso: 30 de septiembre de 2015.
6. Blak BT, Smith HT, Hards M, Maguire A, Gimeno V. A retrospective database study of insulin initiation in patients with type 2 diabetes in UK primary care. *Diabet Med* 2012;29(8):e191-8.
7. Blak BT, Smith HT, Hards M, Curtis BH, Ivanyi T. Optimization of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: beyond basal insulin. *Diabet Med* 2012;29(7):e13-20.
8. Wang C, Mamza J, Idris I. Biphasic vs basal bolus insulin regimen in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med* 2015;32:585-94.
9. Ahrén B. Insulin plus incretin: a glucose-lowering strategy for type 2-diabetes. *World J Diabetes* 2014;5(1):40-51.
10. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;384(9961):2228-34.
11. Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, Ratner RE, Ahrén B, Chow FC, et al.; Harmony 6 Study Group. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. *Diabetes Care* 2014;37(8):2317-25.
12. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, Malone JK, Cleall S, Reaney M, et al.; for the 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(10):2763-73.
13. Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Ocampo Francisco AM, et al.; BEGIN:VICTOZA ADD-ON (NN1250-3948) Study Group. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). *Diabetes Obes Metab* 2014;16(7):636-44.
14. Raccach D, Lin J, Wang E, Germé M, Perfetti R, Bonadonna RC, et al. Once-daily prandial lixisenatide versus once-daily rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with basal insulin: analysis of data from five randomized, controlled trials. *J Diabetes Complications* 2014;28(1):40-4.
15. Rosenstock J, Hanefeld M, Gentile S, Aronson R, Tinahones FJ, Guerci B, et al. Advancing basal insulin glargine with prandial lixisenatide QD vs insulin glulisine QD or T1D in T2DM: the GetGoal-Duo2 evidence-Based trial (NCT01768559). In 75th Scientific Sessions. Boston, Estados Unidos, 5-9 de junio de 2015.
16. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gertein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373(23):2247-57.