



Akreditasi PB IDI-3 SKP

# Inisiasi *Fixed Ratio Combination (FRC) Insulin Glargine/Lixisenatide* untuk Orang Dewasa dengan Diabetes Melitus Tipe 2

**M Ikhsan Mokoagow**  
RSUP Fatmawati, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Hiperglikemia adalah suatu kondisi medis peningkatan kadar glukosa darah yang menjadi karakteristik beberapa penyakit, terutama diabetes melitus. Diabetes melitus (DM) saat ini menjadi salah satu ancaman kesehatan global. *Fixed ratio combination insulin glargine* dan *lixisenatide* (iGlarLixi) adalah produk yang mengandung *insulin glargine* (suatu *insulin* kerja panjang) dan *lixisenatide* (agonis reseptor *glucagon like peptide-1*) dalam satu injeksi tunggal. *Fixed ratio combination* menawarkan banyak manfaat klinis bagi orang dewasa dengan diabetes melitus tipe 2.

**Kata Kunci:** Diabetes melitus tipe 2, *fixed ratio combination*, hiperglikemia, iGlarLixi.

## ABSTRACT

Hyperglycaemia is a medical condition of increased blood glucose levels, which is characteristic of several diseases, especially diabetes mellitus. Diabetes mellitus is currently a global threat to health. A fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide (iGlarLixi) is a product containing glargine insulin (a long-acting insulin) and lixisenatide (a glucagon-like peptide-1 receptor agonist) in one single injection. Fixed ratio combination offers many clinical benefits for adults with type 2 diabetes mellitus. **M Ikhsan Mokoagow. Fixed Ratio Combination (FRC) Insulin Glargine/Lixisenatide for Adults with Type 2 Diabetes Mellitus.**

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus, fixed ratio combination, hyperglycaemia, iGlarLixi.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## PENDAHULUAN

Hiperglikemia adalah kondisi medis peningkatan kadar glukosa darah melebihi normal yang menjadi karakteristik beberapa penyakit, terutama diabetes melitus, di samping berbagai kondisi lainnya.<sup>1</sup> Diabetes melitus (DM) saat ini menjadi salah satu ancaman kesehatan global.<sup>1</sup> Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan kecenderungan peningkatan insiden dan prevalensi DM tipe 2 (T2D) di dunia.<sup>1</sup> WHO memprediksi adanya peningkatan jumlah pasien diabetes melitus tipe 2 yang cukup besar pada tahun-tahun mendatang.<sup>1</sup>

Kemajuan penting dalam pemantauan glukosa dan terapi selama beberapa dekade terakhir telah membantu mengatasi diabetes

melitus tipe 2 yang multifaktorial dan progresif. Akan tetapi, masih banyak orang dengan diabetes melitus tipe 2 yang gagal mempertahankan kontrol glikemik.<sup>2,3</sup>

### Manajemen Hiperglikemia dalam DM tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit kronis yang kompleks, sehingga penatalaksanaannya memerlukan perawatan multifaktor untuk mencegah atau menunda komplikasi dan mempertahankan kualitas hidup.<sup>4</sup> Aspek mendasar perawatan diabetes yaitu promosi perilaku sehat melalui terapi nutrisi medis (MNT), aktivitas fisik, dukungan psikologis, serta manajemen berat badan dan konseling penyalahgunaan tembakau/zat.<sup>4</sup> Hal ini sering disampaikan dalam edukasi dan dukungan manajemen diri diabetes, yaitu *diabetes self-*

*management education and support* (DSMES).<sup>4</sup>

Patofisiologi diabetes melitus tipe 2 sangat kompleks, dengan berbagai kelainan yang berkontribusi menghasilkan penyakit yang secara alamiah progresif dan meningkatkan HbA1c. Penanganan tradisional berfokus pada penambahan terapi secara bertahap, namun kini terdapat data yang menunjukkan manfaat pendekatan kombinasi dalam perawatan diabetes.<sup>4</sup> Terapi kombinasi memiliki beberapa keuntungan potensial, yaitu: 1) mempertahankan kontrol glikemik dan mengatasi inersia terapeutik, 2) penargetan simultan berbagai proses patofisiologis yang menyebabkan hiperglikemia pada diabetes tipe 2, 3) menurunkan beban pengobatan, memperbaiki kepatuhan pengobatan, dan

**Alamat Korespondensi** email: [muhammadikhsan@fatmawatihospital.com](mailto:muhammadikhsan@fatmawatihospital.com)



## CONTINUING MEDICAL EDUCATION

4) manfaat klinis yang saling melengkapi (misalnya kontrol glikemik, berat badan, dan profil risiko kardiovaskular).<sup>4</sup>

Penggunaan regimen suntikan, termasuk *insulin* dan agonis reseptor peptida-1 seperti glukagon (*glucagon like peptide-1 receptor agonist*), telah meningkat signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa inisiasi serta intensifikasi terapi ini diperlukan untuk mengoptimalkan dan mempertahankan kontrol glikemik, terutama mengingat sifat progresif diabetes melitus tipe 2.<sup>5</sup> Tujuh dari delapan defek patofisiologis pada diabetes melitus tipe 2 diatasi dengan mekanisme kerja yang saling melengkapi antara *insulin* basal dan GLP-1RA. Terapi kombinasi *insulin* basal dan GLP-1RA sangat efektif menurunkan HbA1c, menurunkan kebutuhan *insulin*, tidak menaikkan berat badan, dan tanpa adanya peningkatan risiko hipoglikemia jika dibandingkan dengan penggunaan *insulin* basal tunggal.<sup>5</sup>

Beberapa pedoman telah mempertimbangkan manfaat potensial dari pemberian *insulin* basal dan GLP-1RA.<sup>5</sup> Sebuah penelitian menunjukkan bahwa inisiasi simultan menghasilkan lebih banyak pasien yang mencapai HbA1c <7,0% secara signifikan dibandingkan inisiasi bertahap dengan jeda lebih dari 90 hari antara dimulainya terapi *insulin* basal dan terapi GLP-1RA.<sup>5</sup> Kemungkinan tercapainya HbA1c <7,0% jika terapi GLP-1RA dimulai dalam 90 hari setelah terapi *insulin* basal lebih baik dibandingkan dengan terapi GLP-1RA yang dimulai dengan jeda waktu >90 hari, tetapi lebih buruk dibandingkan dengan inisiasi simultan.<sup>5</sup>

Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia tahun 2021 mencantumkan algoritma inisiasi dan intensifikasi pengobatan injeksi pada pasien DM rawat jalan tidak terkontrol dengan kombinasi OHO, serta pasien DM baru rawat jalan dengan dekompensasi metabolik\* (Gambar 1).

Konsensus American Diabetes Association-European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) menyatakan bahwa kombinasi *insulin* basal dan GLP-1RA memiliki aksi penurunan glukosa yang lebih kuat dibandingkan regimen *insulin* tunggal yang diintensifikasi.<sup>4</sup> Pedoman American

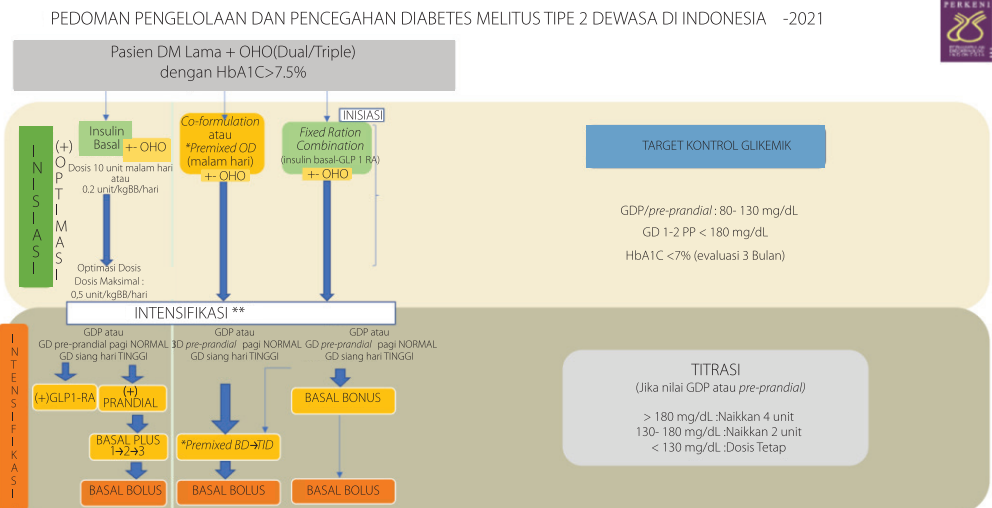
Association of Clinical Endocrinology-American College of Endocrinology (AAACE/ACE) dan ADA 2020 merekomendasikan terapi kombinasi awal pada pasien dengan HbA1c >9% atau 1,5%-2% di atas target, karena efektivitas sebagian besar obat oral jarang melebihi penurunan HbA1c sebesar 1%.<sup>6,7</sup> Pasien yang diberi *fixed ratio combination* (FRC) mengalami penurunan HbA1c lebih besar tanpa peningkatan risiko hipoglikemia atau peningkatan berat badan dibandingkan dengan pasien yang menerima *insulin* basal, dan efek gastrointestinal yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang menerima GLP-1RA.<sup>8,9</sup> Potensi penurunan HbA1c yang lebih efektif tanpa peningkatan risiko hipoglikemia atau penambahan berat badan jika dibandingkan dengan *insulin* basal tunggal dan lebih sedikit efek samping

gastrointestinal dibandingkan dengan GLP-1RA tunggal membuat FRC menjadi pilihan yang baik bagi penderita T2D yang tidak terkontrol dengan terapi saat ini.<sup>8</sup>

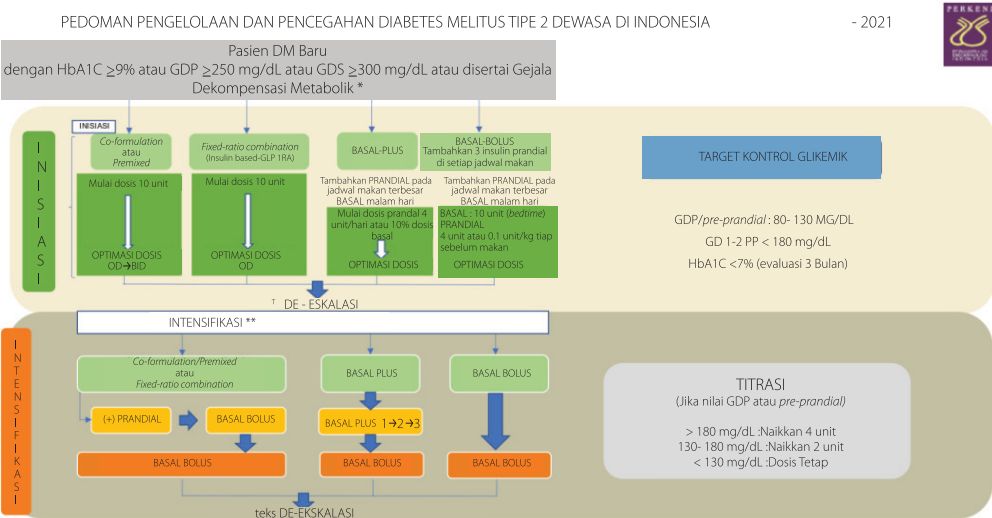
### Mekanisme Kerja *Insulin Glargine* + *Lixisenatide*

*Fixed ratio combination* (FRC) *insulin glargine* dan *lixisenatide* (iGlarLixi) adalah produk yang mengandung *insulin glargine* (*insulin* kerja panjang) dan *lixisenatide* (agonis reseptor GLP-1) dalam format pena injeksi tunggal.

Seiring dengan perjalanan penyakit diabetes melitus tipe 2, akan terjadi penurunan produksi *insulin* endogen. Oleh karena itu, dibutuhkan *insulin* eksogen, seperti *insulin glargine*, untuk menurunkan kadar glukosa plasma.<sup>14</sup> Meskipun penggunaan *insulin*



**Gambar 1a.** Algoritma inisiasi dan intensifikasi pengobatan injeksi pada pasien DM rawat jalan yang tidak terkontrol dengan kombinasi OHO.<sup>1</sup>



**Gambar 1b.** Algoritma inisiasi dan intensifikasi pengobatan injeksi pada pasien DM baru rawat jalan dengan dekompensasi metabolik.<sup>1</sup>



merupakan tolak ukur pengobatan T2D, pemberian *insulin* dibatasi oleh efek samping, seperti hipoglikemia dan peningkatan berat badan.<sup>14</sup> Analog GLP-1, seperti *lixisenatide*, merupakan obat penurun glukosa plasma kuat yang meniru efek GLP-1 endogen.<sup>14</sup> GLP-1 merangsang pelepasan *insulin* pada peningkatan konsentrasi glukosa plasma, mengakibatkan penurunan konsentrasi glukosa plasma puasa dan post-prandial. GLP1-RA dikaitkan dengan penurunan pengosongan lambung dan menimbulkan rasa kenyang, yang memberikan efek menguntungkan pada berat badan.<sup>14</sup> Analog GLP-1 juga dikaitkan dengan efek samping gastrointestinal, seperti mual, diare, dan muntah.<sup>14</sup> Mekanisme kerja *insulin* basal analog dan agonis reseptor GLP-1 kerja singkat (**Gambar 2**).

B POM telah menyetujui produk kombinasi rasio tetap (iGlarLixi) ini sebagai tambahan diet

dan olahraga untuk meningkatkan kontrol glikemik pada orang dewasa dengan diabetes melitus tipe 2 yang tidak terkontrol dengan *metformin* dengan atau tanpa *SGLT2 inhibitor* atau dengan obat antidiabetes lainnya, atau dengan *insulin* basal ataupun *GLP-1 receptor agonist*.<sup>14</sup>

**Manfaat Inisiasi Fixed Ratio Combination**

Laporan konsensus ADA-EASD<sup>4</sup> menunjukkan posisi terapeutik dari kombinasi *insulin* basal dan agonis reseptor GLP-1 serta potensi manfaat *fixed ratio combination* (FRC) dibandingkan dengan penggunaan GLP-1RA dan *insulin* basal secara terpisah, termasuk penurunan jumlah suntikan harian. Saat ini, tersedia dua sediaan FRC: *insulin degludec/liraglutide* (iDegLira) dan *insulin glargine/lixisenatide* (iGlarLixi).<sup>15</sup>

Faktor terpenting yang harus dipertimbangkan jika memilih iGlarLixi, GLP-1RA atau *insulin*

basal adalah tingkat penurunan HbA1c yang diperlukan untuk mencapai target glikemik individual. Karakteristik klinis lain yang juga harus dipertimbangkan untuk menentukan metode intensifikasi yang paling tepat adalah: 1) Komorbiditas (dengan pertimbangan khusus untuk risiko tinggi/sangat tinggi terhadap penyakit kardiovaskular), 2) Risiko hipoglikemia, 3) Tingkat obesitas, 4) Nilai glukosa darah setelah makan yang meningkat signifikan (sebagai penyebab utama peningkatan kadar HbA1c), dan 5) Riwayat efek samping gastrointestinal pada pengobatan GLP-1RA sebelumnya.<sup>15</sup>

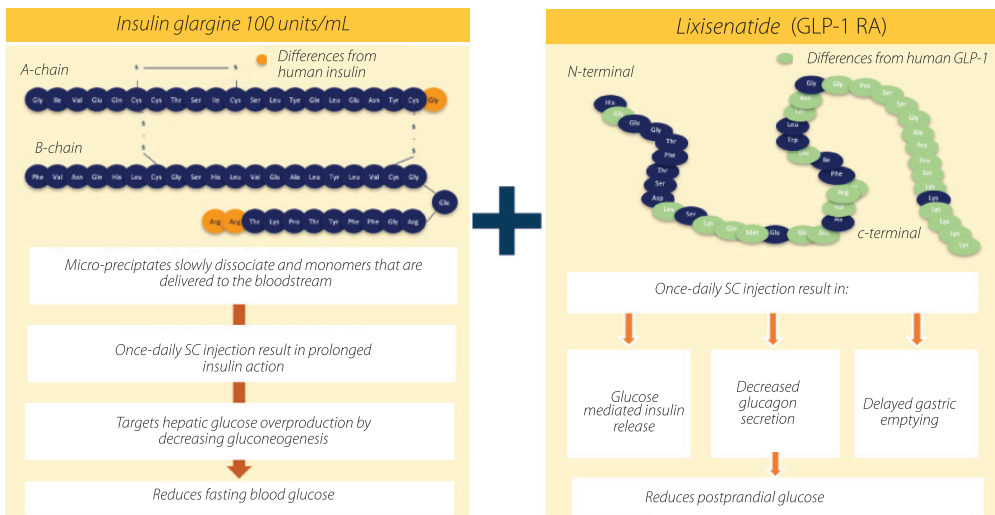
Karakteristik pasien berikut berpotensi mendapatkan manfaat lebih besar dari inisiasi iGlarLixi daripada penggunaan GLP-1RA *insulin* basal secara terpisah:<sup>15</sup>

- a. HbA1c >9% (dibandingkan dengan suntikan tunggal saja),
- b. Obesitas (dibandingkan dengan *insulin* basal saja),
- c. Risiko tinggi untuk hipoglikemia (dibandingkan dengan *insulin* basal saja),
- d. Kadar glukosa darah setelah makan yang tinggi (dibandingkan dengan GLP-1RAs kerja panjang atau *insulin* basal), dan
- e. Efek samping gastrointestinal selama pengobatan GLP-1RA sebelumnya (dibandingkan GLP-1RA saja).

Hasil studi menunjukkan bahwa iGlarLixi memberikan manfaat bagi pasien diabetes melitus tipe 2 dalam hal penurunan HbA1c lebih baik dibandingkan *insulin glargine*, tidak ada peningkatan risiko hipoglikemia, efek samping gastrointestinal lebih kecil dibandingkan *lixisenatide*, tidak ada peningkatan berat badan, dan pemeriksaan glukosa darah mandiri lebih sederhana karena hanya memeriksa glukosa darah puasa sekali sehari.<sup>16</sup>

**Penggunaan iGlarLixi**

*Fixed ratio combination* iGlarLixi diberikan sekali sehari dalam pena yang mudah digunakan.<sup>14,16</sup> iGlarLixi tersedia dalam dua pena dengan pilihan dosis berbeda.<sup>14</sup> Pena iGlarLixi 100/50 mengandung 100 unit/mL *insulin glargine* dan 50 mcg/mL *lixisenatide* dengan rasio 2:1, yang memungkinkan dosis 10 unit hingga 40 unit *insulin glargine* dan 5 mcg hingga 20 mcg *lixisenatide* diberikan sekali sehari. Pena iGlarLixi 100/30 mengandung 100 unit/mL *insulin glargine* dan 33 mcg/mL *lixisenatide*



**Gambar 2.** Mekanisme kerja *insulin* basal analog dan agonis reseptor GLP-1 kerja singkat.<sup>11,13</sup>

|                         |   | Terapi sebelumnya  |   |
|-------------------------|---|--|---|
|                         |   | INISIASI INSULIN   | INTENSIFIKASI INSULIN                                   |
|                         |   | Obat Antidiabetes Oral atau GLP1-receptor agonist ( <i>insulin Naive</i> ) | <i>Insulin glargine</i> (100 unit/mL) 20 sampai 29 unit |
| Dosis Awal & Jenis Pena | Pena <i>insuline glargine lixisenatide</i> (100/50) | 10 dose steps (10 unit /5µg)*  | 20 dose steps (20 unit/10µg)*                           |
|                         | Pena <i>insuline glargine Lixisenatide</i> 100/33   |  | 30 dose steps (30 unit/10µg)*                           |

**Gambar 3.** Dosis inisiasi iGlarlix berdasarkan terapi sebelumnya.<sup>19</sup>

\*unit *insulin glargine* (100 unit/mL)/mcg *lixisenatide*

\*\* jika menggunakan *insulin* lain:

*Insulin* basal 2x sehari atau *insulin glargine* (300 units/mL), total dosis harian dikurangi 20% sebagai dasar menentukan dosis awal.

Untuk *insulin* basal lain berlaku seperti *insulin glargine* (100 unit/mL)



## CONTINUING MEDICAL EDUCATION

dengan rasio 3:1, yang memungkinkan dosis 30 unit hingga 60 unit *insulin glargine* dan 10 mcg hingga 20 mcg *lixisenatide* diberikan sekali sehari.

Dosis inisiasi iGlarLixi berdasarkan terapi sebelumnya (**Gambar 3**).

Kedua inisiasi berikut dilakukan sekali sehari dalam 0-60 menit sebelum makan di saat yang sama setiap hari.<sup>14</sup> Kombinasi rasio tetap (iGlarLixi) untuk pasien *insulin-naive* dimulai dari 10 langkah dosis iGlarLixi (10 unit/5 µg) diberikan sebelum makan. Diberikan sekali sehari dalam waktu satu jam sebelum makan di saat yang sama setiap hari.<sup>14</sup> Dosis iGlarLixi harus dititrasi berdasarkan gula darah puasa (GDP), dengan memperhitungkan kebutuhan individu. Pena 100/50 atau 100/33 dapat digunakan, tergantung dosis. Untuk dosis >40 U iGlar 100 U/mL, titrasi harus dilanjutkan dengan pena 100/33. Dosis dapat dititrasi hingga 60 langkah dosis (dosis harian maksimum untuk iGlarLixi).

Strategi praktis penyesuaian dosis dengan terapi *insulin* basal juga dijabarkan dalam Konsensus Insulin PERKENI tahun 2021<sup>21</sup> (**Tabel 1**).

Pemantauan gula darah mandiri (PGDM) perlu dilakukan pada pengguna *insulin* basal dan GLP1RA.<sup>17</sup> **Tabel 2** diisi oleh pasien untuk pemantauan kadar gula darah secara cermat.

### Penyuntikan iGlarLixi

**Tabel 1.** Strategi praktis penyesuaian dosis dengan terapi *insulin* basal.<sup>21</sup>

| Gula Darah Puasa (mg/dL)                           | Dosis <i>Insulin</i> Basal                  |
|--|---|
| <80 mg/dL atau disertai dengan gejala hipoglikemia | Kurangi dosis 2-3 unit                      |
| 80-130 mg/dL                                       | Mempertahankan dosis <i>insulin</i>         |
| >130 mg/dL   | Meningkatkan dosis 2-3 unit setiap 3-7 hari |

\*Inisiasi dosis *insulin* basal: 10 U/hari atau 0,1-0,2 U/kgBB/hari. \*\*Dosis titrasi FRC *glargine/lixisenatide* akan mengikuti titrasi *insulin glargine*

**Tabel 2.** Pemantauan gula darah mandiri (PGDM) pengguna *insulin* basal dan GLP1RA.<sup>17</sup>

| PDGM High Intensity | Sebelum Makan Pagi | Setelah Makan Pagi | Sebelum Makan Siang | Setelah Makan Siang | Sebelum Makan Malam | Setelah Makan Malam | Sebelum Tidur Malam |
|---------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Senin               | X                  |                    |                     |                     |                     |                     |                     |
| Selasa              | X                  |                    |                     |                     |                     |                     |                     |
| Rabu                | X                  |                    |                     |                     |                     |                     |                     |
| Kamis               | X                  |                    |                     |                     |                     |                     |                     |
| Jumat               |                    |                    |                     |                     |                     |                     |                     |
| Sabtu               |                    |                    |                     |                     |                     |                     |                     |
| Minggu              |                    |                    |                     |                     |                     |                     |                     |

Beberapa hal penting terkait penggunaan iGlarLixi adalah cara penyuntikannya. Selalu gunakan jarum baru untuk tiap suntikan.<sup>20</sup> Gunakan jarum yang sesuai dengan pen iGlarLixi.<sup>20</sup> Uji keamanan (*priming*) harus dilakukan sebelum setiap penyuntikan.<sup>20</sup> *Priming* berarti menghilangkan gelembung udara dari jarum, memastikan jarum terbuka, dan berfungsi. Caranya adalah dengan memutar kenop dosis ke indikator 2 unit, dengan pena mengarah ke atas, tekan kenop sepenuhnya. Setidaknya satu tetes *insulin* akan muncul; langkah ini mungkin perlu diulangi hingga muncul tetesan. iGlarLixi disuntikkan di bawah kulit (subkutan).<sup>20</sup> Lokasi penyuntikan adalah di paha bagian depan, lengan atas, atau perut (abdomen).<sup>20</sup> Lakukan rotasi tempat penyuntikan untuk mengurangi risiko lipodistrofi di tempat penyuntikan.<sup>20</sup>

Kombinasi OAD dengan iGlarLixi harus memperhatikan beberapa faktor. Menurut opini ahli dalam Haluzík, *et al*,<sup>15</sup> regimen terapi *sulfonylurea* (SU) harus dihentikan, sedangkan *metformin* direkomendasikan untuk diberikan dengan FRC sesuai label. Penggunaan SU generasi kedua modern (*glimepiride*, *gliclazide* MR) direkomendasikan dengan pengurangan dosis berdasarkan penilaian klinis. Monoterapi penghambat DPP-4 harus dihentikan, karena penghambat DPP-4 tidak memiliki nilai tambahan untuk GLP-1RA. *Inhibitor* SGLT2 dalam kombinasi dengan FRC berpotensi menguntungkan dan tidak terkait dengan masalah keamanan lain. Terapi *thiazolidinedione* harus dihentikan,

karena jika dikombinasikan dengan terapi *insulin* berpotensi menimbulkan retensi cairan dan peningkatan berat badan. Regimen terapi *acarbose* harus dihentikan karena efek samping gastrointestinal.<sup>15</sup>

### Profil Keamanan iGlarLixi

Profil keamanan iGlarLixi mencerminkan profil masing-masing komponennya.<sup>16,18,19</sup> *Insulin glargine* dan *lixisenatide* telah disetujui sebagai monoterapi di Uni Eropa dan di Amerika Serikat masing-masing selama kurang lebih 18 dan 5 tahun, serta memiliki profil keamanan yang baik.<sup>18,19</sup> Reaksi yang paling sering dilaporkan untuk *insulin glargine* adalah hipoglikemia.<sup>18</sup> Efek samping yang paling sering dilaporkan untuk *lixisenatide* adalah mual, muntah, dan diare yang sebagian besar bersifat ringan dan sementara.<sup>19</sup> iGlarLixi menunjukkan profil tolerabilitas gastrointestinal yang lebih baik dibandingkan *lixisenatide* tunggal, kemungkinan besar karena titrasi bertahap iGlarLixi.<sup>16</sup>

### SIMPULAN

*Fixed ratio combination* (FRC) menawarkan banyak manfaat klinis bagi orang dewasa dengan diabetes melitus tipe 2, di antaranya penurunan glukosa darah puasa dan glukosa post-prandial secara bersamaan, tidak ada risiko tambahan hipoglikemia dibandingkan dengan *insulin* basal, tidak meningkatkan berat badan jika dibandingkan dengan *insulin* basal, titrasi bertahap mengurangi efek gastrointestinal jika dibandingkan dengan GLP-1RA tunggal. Regimennya yang



lebih sederhana, sehingga mengurangi kompleksitas dibandingkan *premixed* dan basal bolus, serta berpotensi meningkatkan kepatuhan pasien.<sup>9,16</sup>

### DAFTAR PUSTAKA

1. PERKENI. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2021. PB PERKENI; 2021
2. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017 Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States Background [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>
3. Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E. Trends in diabetes treatment and control in U.S. adults, 1999-2018. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2219–28.
4. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, 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.
5. Peng XV, Ayyagari R, Lubwama R, Shi L, Price-Haywood EG, Hollander P, et al. Impact of simultaneous versus sequential initiation of basal insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonists on HbA1c in type 2 diabetes: A retrospective observational study. *Diabetes Ther*. 2020;11(4):995–1005.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2020 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes* 2020;38(1):10–38.
7. American Association of Clinical Endocrinology. 2023 AACE consensus statement: Comprehensive type 2 diabetes management algorithm [Internet]. [cited 2023 May 22]. Available from: [https://pro.aace.com/clinical-guidance/2023-aace-consensus-statement-comprehensive-type-2-diabetes-management-algorithm?gclid=CjwKAjwpajBhAnEiWA-7ena6YcTglvwnpfkBrndI-4EwfS75R2MJUdWOVMCoqTN4U669mhQjePwRoCZ00QAvD\\_BwE](https://pro.aace.com/clinical-guidance/2023-aace-consensus-statement-comprehensive-type-2-diabetes-management-algorithm?gclid=CjwKAjwpajBhAnEiWA-7ena6YcTglvwnpfkBrndI-4EwfS75R2MJUdWOVMCoqTN4U669mhQjePwRoCZ00QAvD_BwE)
8. Perreault L, Rodbard H, Valentine V, Johnson E. Optimizing fixed-ratio combination therapy in type 2 diabetes. *Advances in Therapy*. 2019;36(2):265–77.
9. Buse JB, Peters A, Russell-Jones D, Furber S, Donsmark M, Han J, et al. Is insulin the most effective injectable antihyperglycaemic therapy? *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014;17(2):145–51.
10. Kramer W. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(suppl 2):52. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1212151>.
11. Hedrington MS, Pulliam L, Davis SN. Basal insulin treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Therapeut*. 2011 Jun;13(S1):33-42.
12. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319–28.
13. Werner U, Haschke G, Herling AW, Kramer W. Pharmacological profile of lixisenatide: A new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Regulatory Peptides* 2010 Sep 24;164(2-3):58–64.
14. Annex I summary of product characteristics [Internet]. [cited 2023 May 22]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliqua-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliqua-epar-product-information_en.pdf)
15. Haluzik M, Flekač M, Lengyel C, Zoltán Taybani, Cristian Guja, Mihai BM, et al. Expert opinion on the therapeutic use of the fixed-ratio combination of insulin glargine 100 U/mL and lixisenatide: A Central/Eastern European Perspective. *Diabetes Ther*. 2020 Apr;11(4):1029-43.
16. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, Hanefeld M, Piatti P, Serusclat P, 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.
17. PERKENI. Pedoman pemantauan glukosa darah mandiri 2021. PB PERKENI, editor. PB PERKENI [Internet]. 2021. Available from: <https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2021/11/22-10-21-Website-Pedoman-Pemantauan-Glukosa-Darah-Mandiri-Ebook.pdf>.
18. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Lantus® (insulin glargine 100 units/mL) Summary of Product Characteristics [Internet]. 2017. Available from: [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm](https://pdf.hres.ca/dpd_pm).
19. Highlights of Prescribing Information Soliqua. BPOM; 2021
20. Leaflet Informasi untuk Pengguna Soliqua. BPOM; 2019
21. PERKENI. Pedoman petunjuk praktis terapi insulin pada pasien diabetes melitus 2021. PB PERKENI [Internet]. 2021. Available from: <https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2021/11/22-10-21-Website-Pedoman-Petunjuk-Praktis-Terapi-Insulin-Pada-Pasien-Diabetes-Melitus-Ebook.pdf>.