

Análogos de insulina de acción prolongada versus insulina NPH en diabetes mellitus

Long-acting insulin analogues versus NPH insulin in type 2 diabetes mellitus

Elba Giovanna Rodríguez-Lay¹ y Claudia Michahelles²

Rodríguez-Lay EG, Michahelles C. Análogos de insulina de acción prolongada versus insulina NPH en diabetes mellitus. Rev Soc Peru Med Interna. 2018;31(2):104-109.

RESUMEN

La insulina sigue siendo fundamental para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y la forma más adecuada de tratar la diabetes tipo 2 cuando los agentes orales no logran las metas o si se presentan complicaciones. La investigación científica explora nuevas formas de presentación del fármaco, para tratar de conseguir mejores efectos en el control metabólico. Desde la década de los 40 la presentación de la insulina protamina neutra de Hagedorn NPH ha sido utilizada en forma relativamente exitosa. En la década de los 90 se presentan los análogos de insulina de acción prolongada glargina y detemir con aparentemente mejores posibilidades en su acción. En el presente trabajo se describen revisiones sistemáticas y trabajos primarios que comparan ambas insulinas. Se concluye que no se encontraron diferencias significativas entre el uso de insulina NPH y análogos de insulina glargina y detemir. La insulina NPH sigue siendo, a pesar del tiempo, una presentación segura en pacientes con bajo riesgo de hipoglucemia y a un menor costo lo que explica la preferencia para su adquisición en los sistemas de salud, como en nuestro país entre otros, así también en organizaciones de ayuda social como lo evaluado por el estudio piloto "CINCI Study".

PALABRAS CLAVES: insulina, insulina NPH, análogos de insulina, diabetes mellitus tipo 2

ABSTRACT

Insulin continues to be fundamental for the treatment of diabetes mellitus type 1 and the most appropriate way to treat type 2 diabetes when oral agents do not achieve the goals or if complications occur. Scientific research explores new ways of presenting the drug trying to achieve better effects on metabolic control. Since the 1940s, the presentation of the neutral protamine insulin from Hagedorn NPH has been used relatively successfully. In the 90s, the long-acting insulin analogues glargine and detemir with apparently better possibilities in their action are presented. In the present work, systematic reviews and primary works comparing both insulins are described. It is concluded that no significant differences were found between the use of insulin NPH and insulin analogues glargine and detemir. NPH insulin remains, despite the time, a safe presentation in patients with low

risk of hypoglycemia and at a lower cost which explains the preference for its acquisition in health systems, as in our country among others, as well as in social aid organizations as evaluated by the pilot study "CINCI study"

KEYWORDS: Insulin, NPH insulin, long-acting insulin analogues, type 2 diabetes.

INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de la insulina, en 1921, por Frederick G. Banting y Charles H. Best, esta sigue siendo la parte fundamental para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y la forma certera de tratar la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) cuando los agentes orales no logran las metas o si el paciente se descompensa por cualquier causa o por enfermedad grave o agudizada.¹

Actualmente, la insulina como fármaco es un grupo heterogéneo de preparaciones que se diferencian por el tiempo en que comienza su acción y la duración de la misma. Las insulinas de acción corta se usan para imitar

1. Médica endocrinóloga. Facultad de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
2. Médica residente de Endocrinología. Facultad de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

la secreción de insulina endógena tras el consumo de alimentos y para corregir la hiperglucemia antes y entre comidas (insulina en bolo).² Las insulinas de acción larga o lenta cinc protamina (disponible a partir de la década de 1930) e intermedia, la protamina neutra de Hagedorn NPH (disponible a partir de la década de 1940)³ –insulinas basales– proveen dosis constantes de cantidades pequeñas de insulina durante un mayor tiempo para regular la lipólisis y la gluconeogénesis.²

La insulina NPH (protamina neutra de Hagedorn), la más ampliamente utilizada, que se obtiene por suspensión cristalina de la insulina humana con protamina, es una suspensión de cristales de diferentes tamaños por lo que tiene una velocidad de absorción y acción impredecibles, lo que ocasiona altas y bajas de azúcar más frecuentes; se utiliza en pacientes con DM desde 1946. Se conoce que el uso de la misma está asociado a un pico pronunciado de insulina luego de la inyección y una absorción variable por lo que llegar a un buen control metabólico (disminuir la concentración de hemoglobina glucosilada-A1c) sin causar hipoglucemias puede ser difícil.²

El propósito del presente artículo es exponer los avances en la investigación de nuevas insulinas de acción prolongada, análogos de insulina (glargina y detemir) y sus probables logros comparado con las insulinas tradicionales específicamente con la insulina NPH.

ANÁLOGOS DE INSULINA DE ACCIÓN PROLONGADA

Los análogos de insulina, trabajados a partir de la década de 1990 con la tecnología de ADN recombinante, produjo modificaciones en la molécula de insulina, con el resultado en productos solubles de acción prolongada que no requieren resuspensión antes de su administración y con mejoras en su farmacocinética en comparación con NPH fueron creados para asemejar la secreción endógena de insulina con un perfil farmacodinámico más estable.⁴ Son moléculas similares a la insulina, con cambios en la secuencia de aminoácidos.

• Insulina glargina

La insulina glargina 100 U/mL o U100 resulta de la sustitución de glicina por asparagina en la posición 21 de la región A de la molécula de insulina y la adición de dos moléculas de arginina en la posición B30, que lleva a formar un precipitado con liberación gradual en el tejido subcutáneo.

• Insulina detemir

En el caso de la insulina detemir se omite el aminoácido treonina en la posición B30 y se agrega un ácido graso a la lisina en la posición B29, lo que provoca la autoasociación en la zona de inyección y permiten que la insulina logre unirse de manera reversible a los sitios de unión de la albúmina con el ácido graso. Estos mecanismos serían responsables de la absorción lenta en el tejido subcutáneo y con ello de la acción prolongada de este análogo de la insulina.²

Debido a su perfil en el tiempo, al ser creados estos tipos de insulinas, se esperó mayores efectos benéficos en comparación con la insulina NPH, entre ellos, menores episodios de hipoglucemia, mejor control metabólico, mejor calidad de vida y menor número de complicaciones tardías. Sin embargo, estos beneficios teóricos no han sido comprobados irrevocablemente y los resultados de los estudios comparativos entre los análogos de insulina de acción prolongada e insulina NPH de acción intermedia son variables.

Una revisión sistemática de Cochrane incluyó ocho estudios y comparó los efectos de insulina de larga acción con insulina NPH en pacientes con DM2; seis estudios investigaron insulina glargina y dos de ellos insulina detemir.^{2,5} El control metabólico se midió a través de la HbA1c como punto final alternativo. La revisión no encontró superioridad en HbA1C para insulina glargina; y, en comparación con insulina detemir hubo una superioridad estadísticamente significativa para insulina NPH pero no clínicamente importante. Los eventos de hipoglucemia sintomática y nocturna fueron menores en pacientes tratados con insulina glargina que en pacientes con NPH. Además, en el caso de insulina detemir hubo menor número de eventos de hipoglucemia en general y nocturnas.

Una segunda revisión sistemática de Rys y col., en la que se incluyeron nueve estudios que compararon la insulina glargina con la insulina NPH, el uso de insulina glargina consiguió un similar número de pacientes que llegaron al objetivo de HbA1c.⁶ El riesgo de hipoglucemia grave y sintomática fue menor con insulina glargina que con insulina NPH, sin diferencias significativas en comparación con insulina detemir. El uso de insulina glargina se asoció a mayor probabilidad de alcanzar HbA1C objetivo sin hipoglucemia en comparación con insulina NPH. Además, tuvieron perfiles de seguridad comparables.



En el estudio “Treat To Target”, con una titulación forzada de insulina glargina frente a NPH en 765 pacientes con DM2, se obtuvo igual eficacia en el grado de control glucémico en ambas ramas de tratamiento pero existía un incremento de los episodios de hipoglucemia en el brazo de NPH, especialmente en las primeras horas de la mañana.⁷ Además, otros estudios mostraron beneficios adicionales como menores fluctuaciones de glucosa posprandial, durante el día a favor de insulina glargina en comparación con NPH;⁴ y, posible preservación de célula beta por menor estrés durante la cena y el almuerzo a favor de insulina glargina.⁸

En el Informe Técnico 2015 Digemid-Daum-Semts/Minsa, se concluye luego de evaluar revisiones sistemáticas de estudios en los que se compara la eficacia entre insulina glargina e insulina isofana humana (NPH) (insulina de acción intermedia) obteniéndose igualdad de eficacia en el grado de control glucémico en ambas ramas de tratamiento.⁹ En cuanto a hipoglucemia severa o grave, los resultados varían desde los que no reportan diferencia estadísticamente significativa entre insulina glargina y la insulina NPH y aquellos que reporta hipoglucemia grave en 8,4 % de pacientes con insulina glargina frente a 11 % de pacientes con insulina NPH ($p = 0,0006$).

En el informe de evaluación de tecnologías sanitarias, los autores concluyeron que los análogos de la insulina (insulina glargina e insulina detemir) son equivalentes a insulina NPH en términos de control glucémico medido por los niveles de HbA1c. Con respecto a los eventos de hipoglucemia severa, los análogos de insulina de acción prolongada (AIAP) no han demostrado reducir el riesgo comparados con insulina NPH. Los primeros reducen modestamente el riesgo de hipoglucemia sintomática y nocturna; sin embargo, consideran que los resultados deben ser interpretados cuidadosamente debido a que los estudios que evaluaron estos desenlaces poseen alto riesgo de sesgo. Recomiendan que se realicen estudios de buena calidad que valoren el real beneficio de los AIAP en cuanto a los desenlaces de hipoglucemia; la evidencia actual no permite concluir que sean superiores comparados con insulina NPH. Es importante proveer una información clara de los efectos reales esperados con los análogos de insulina de acción prolongada.

En base a esta información, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la utilización de insulina glargina inyectable no se encuentra justificada para el tratamiento de pacientes con DM1 y DM2 con hipoglucemia severa debido a que

existe en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales vigente una alternativa más costo-efectiva.⁹

Las guías de manejo de la DM2 en adultos del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) 2015 consideran como una alternativa a la insulina NPH la prescripción de la insulina detemir o la de insulina glargina condicionada en los casos siguientes:¹⁰

- El paciente necesita la asistencia de un profesional de salud para aplicarse la insulina ya que reduciría la frecuencia de inyecciones de dos a una vez al día.
- El estilo de vida del paciente se encuentra restringido por episodios de hipoglucemia sintomática recurrente.
- Pacientes que no alcanzan la meta de HgA1c debido a hipoglucemia significativa.
- Pacientes que experimentan hipoglucemia significativa con insulina NPH sin relación con el nivel de HbA1c alcanzado y no pueden aplicarse ellos mismos las dosis de NPH pero puede aplicarse las presentaciones seguras de una insulina análoga de una sola aplicación.

Las guías de Práctica Clínica Española 2008 señalan que solo en pacientes con DM2 con alto riesgo de hipoglucemia o de predominio nocturno se recomienda el uso de análogos de insulina de acción prolongada. Las guías de actualización en DM de la Comunidad Autónoma del País Vasco 2016 señalan lo mismo y añaden los casos en que existe problema de tipo asistencial o social, en los que la dosis única es la mejor elección; sin embargo, dentro de su sistema de prestaciones farmacéuticas, la prescripción de insulina glargina es de 45 %, la de detemir, 21 % y la de NPH, 10 %.¹¹

La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnología recomienda que insulina NPH sea usada como terapia de primera línea tanto en DM1 como DM2 y que análogos de larga acción sean usados solamente si ocurren episodios significativos de hipoglucemia.²⁹

El estudio piloto prospectivo CINCI (*The Charitable Insuline NPH: Care for the Indigent*) reportó evidencia de seguridad y eficiencia de la insulina NPH en pacientes indigentes de Ohio que utilizaban insulina glargina y que cambiaron a insulina NPH donada. No se encontró diferencia significativa en el control glucémicos, ni episodios de hipoglucemia entre sujetos que usan NPH comparados con pacientes que cambiaron de insulina glargina a NPH, además aplicaron una escala de adherencia al tratamiento en forma satisfactoria.¹²

COSTO-EFECTIVIDAD

Una revisión sistemática de estudios disponibles de costos asociados a DM (incluidos los de farmacia y los médicos) entre análogos de larga acción de insulina comparado con insulina humana, antidiabéticos orales y otras terapias inyectables encontró resultados no concluyentes.¹³ Se identificaron 34 modelos económicos que evaluaron las implicaciones económicas de introducir análogos de larga acción en el tratamiento de DM2 pero con resultados contradictorios.

El análisis de seis estudios adicionales que compararon directamente resultados económicos con el uso de insulina glargina versus insulina detemir demostró resultados inconsistentes que podría ser explicado por la heterogeneidad de los mismos.¹⁴⁻¹⁹

Una revisión sistemática de 30 estudios publicados que comparaban un análogo de insulina contra un producto de insulina humana encontró que la determinación del costo-efectividad se relacionaba con el financiamiento del estudio y el precio comparativo que se utilizaba para el análogo de insulina (en lo que influía principalmente el lugar de origen del estudio).²⁰

La dificultad de debatir los "costos" fue documentada en un estudio de *Health Action International*,²⁵ mediante la evaluación del precio de venta minorista de un vial de 10 mL de insulina humana regular el mismo día (11 de mayo de 2010) en 60 diferentes países. Los pacientes en Irán pagaron 1,55 dólares y en Austria, 76,69 dólares.²⁰ La situación no es diferente con las insulinas análogas: un vial de glargina en Malasia se vende actualmente por 14,83 dólares; en India un vial de 10 mL de Basalog (glargina genérica) cuesta 23,88 dólares y un vial de Lantus auténtico (Sanofi), 41,08 dólares; en EE. UU., el mismo frasco tiene un costo de 180 a 200 dólares.²¹

Aunque iniciar terapia con un análogo de insulina de larga acción puede resultar en mayores costos iniciales, un análisis de Reino Unido encontró que diferencias entre insulina glargina, insulina detemir e insulina NPH eran mínimos después de dos o tres años, principalmente por una reducción en el costo del automonitoreo de glucosa en el grupo de análogos de insulina e incremento en el costo de bolos de insulina en el grupo de NPH.¹⁴

El estudio LIVE-SPP realizado en Alemania sugiere que los tratamientos basados en insulina glargina pueden ofrecer cierta ventaja económica sobre los regímenes con NPH. Hauner et al. (estudio LIVE-DE) evaluaron los costos del cuidado de los pacientes con DM y la

satisfacción de los pacientes, mediante la comparación de los dos tipos de insulina. Los resultados de este estudio indican que la elección del tratamiento está determinada por las ventajas médicas y las preferencias de los pacientes, y dado que había un promedio más bajo de inyecciones con glargina y un mayor grado de satisfacción de los pacientes, la elección de este tipo de insulina como primera línea de tratamiento podría estar justificada.²² Meece encontró una ventaja farmacoeconómica de los análogos de insulina asociado a mejor control glucémico, mejor adherencia a la terapia (menos miedo a la hipoglucemia y al aumento de peso) y menores tasas de hipoglucemia.²³

Los costos anuales de la atención de pacientes con DM en 1 024 pacientes (512 con glargina, 512 con NPH) con DM2, en Alemania, fueron inferiores en \$ 495 para aquellos con terapia basada en glargina, principalmente debido a menos mediciones de glucosa y materiales relacionados con la DM.²⁴ El costo más alto de la insulina análoga fue compensado por un menor uso de tiras de glucosa. La complejidad de lidiar con los problemas generales de costos se mostró en un análisis que encontró que solo seis estudios (de 382 publicaciones, entre 2000 y 2009) ofrecían datos sobre los costos de adquisición de glargina versus NPH en pacientes con DM1, pero también sobre los efectos clínicos, complicaciones de la DM, calidad de vida, miedo a la hipoglucemia, etc.²⁵ En América Latina, se cuenta con un estudio realizado en Colombia que evidenció que detemir era costo-efectivo mejor en comparación con insulina NPH, principalmente por reducción de eventos de hipoglucemia grave.²⁶

Existen pocos estudios de adherencia, que podrían equilibrar los costos, en dos de ellos el menor miedo percibido a la hipoglucemia nocturna fue menor con glargina que con insulina NPH y los pacientes estaban más dispuestos a ajustar la insulina para valorar sus niveles de glucosa en ayunas.^{27,28}

El Instituto Alemán de Calidad y Eficiencia en la Atención Médica ha declarado que no hay suficientes estudios que investiguen los efectos a largo plazo del uso de análogos de larga acción que demuestren que tengan superioridad sobre la insulina humana para DM1 y DM2.^{30,31} La OMS descubrió que algunos países gastan una cantidad significativa de su presupuesto de medicamentos en análogos de insulina y existen problemas con la falta de disponibilidad de insulina humana. Han aconsejado que los análogos de la insulina



no ofrecen ninguna ventaja clínica sobre la insulina humana y plantean la preocupación de que los análogos de la insulina no sean rentables en los países de bajos y medianos ingresos.³²

Un estudio reciente no encontró diferencia en riesgo de visitas a emergencia por hipoglucemia, admisiones hospitalarias o control glucémico en 25 489 pacientes con DM2 que habían iniciado análogos de insulina (insulina glargina vs. detemir) en comparación con aquellos que iniciaron insulina NPH.³³

En varios estudios que valoraban la efectividad, mediante otros parámetros como cambios de peso, evaluaron insulina detemir en comparación con la insulina NPH. En un estudio de comparación de ensayos clínicos entre insulina detemir e insulina glargina vs. insulina NPH.³⁴ Los pacientes del grupo de insulina detemir ganaron significativamente menos peso. Los datos del estudio PREDICTIVE demostraron una disminución significativa en el peso corporal (-0,7 kg, $p < 0,0001$) en el grupo de insulina detemir.³⁵ Casi el 68 % de los pacientes no aumentaron de peso o experimentaron una reducción de peso durante 14 semanas de tratamiento.

CONCLUSIONES

- Hasta la actualidad no hay evidencia definitiva que concluya que existe un beneficio de los análogos de acción prolongada de la insulina comparado con la insulina de acción intermedia NPH en función de la glucemia y del control metabólico evaluados mediante la hemoglobina glucosilada.
- Con respecto al menor número de episodios de hipoglucemia preferentemente nocturna si existe un consenso que favorece la indicación de los análogos de insulina de acción prolongada.
- La insulina NPH sigue siendo, a pesar del tiempo, una presentación segura en pacientes con bajo riesgo de hipoglucemia y a un menor costo lo que explica la preferencia para su adquisición en los sistemas de salud, como en Perú y otros, así también en las organizaciones de ayuda social como lo evaluado por el estudio piloto CINCI.
- La diabetes mellitus es una enfermedad compleja y existen muchos factores que influyen en su adecuado control, la insulino terapia es solo un factor.
- Existen ya otras presentaciones de insulinas en el mercado que podrían beneficiar a los pacientes en diferentes aspectos. La investigación continua.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AACE/ACE Comprehensive type 2 diabetes management algorithm 2016.
2. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzler TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Análogos de insulina de acción prolongada versus insulina NPH (insulin isofana humana) para la diabetes mellitus tipo 2. Ministerio de Sanidad y Consumo. La Biblioteca Cochrane Plus 2013 Número 5 ISSN 174-9990.
3. Aranzazú Galvan Clara. Historia de la insulina. Slides share <https://es.slideshare.net>
4. Corigliano S, Nuevas Insulinas basales. Diagnóstico. 2016;55(4): 206-210.
5. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzler TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Review). 2009 The Cochrane Collaboration.
6. Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, Nieszczyzn G, Lis J, Syta A, Malecki M. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. Acta Diabetol. 2015; 52:649-662.
7. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat to Target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2003;26:3080-6.
8. De Mattia G, Laurenti O, Moretti A. Comparison of glycaemic control in patients with Type 2 diabetes on basal insulin and fixed combination oral antidiabetic treatment: results of a pilot study. Acta Diabetol. 2009;46: 67-73.
9. Forst T, Larbig M, Hohberg C et al (2010) Adding insulin glargine vs. NPH insulin to metformin results in a more efficient postprandial beta-cell protection in individuals with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 12:437-441.
10. The National Institute for Health and Care excellence. Type 2 diabetes in adults management. NICE guideline 2015.
11. Infac Farmakoterapia Informazida (Información Farmacoterapéutica) 2017: 25(3). Servicio Central de Publicaciones del gobierno Vasco. URL disponible en: <http://www.osakidetza>.
12. Curington R, Espel M, Heaton P, Luder H, Brown B. Clinical outcome of switching from insulin glargine to NPH insulin in indigent patients at a charitable pharmacy: The Charitable Insulin NPH: Care for the indigent. CINCI study. Journal of the American Pharmacists Association. 2017: 1-7. Article in Press. Journal homepage: www.japha.org
13. Alemayehu B, Speiser J, Bloudek L, Sarnes E. Costs associated with long-acting insulin analogues in patients with diabetes. Am J Manag Care. 2018; 24(8): 265-273.
14. Idris I, Gordon J, Tilling C, Vora J. A cost comparison of long-acting insulin analogs vs NPH insulin-based treatment in patients with type 2 diabetes using routinely collected primary care data from the UK. J Med Econ. 2015;18(4):273-282.
15. Poole CD, Tetlow T, McEwan P, Holmes P, Currie CJ. The prescription cost of managing people with type 1 and type 2 diabetes following initiation of treatment with either insulin glargine or insulin detemir in routine general practice in the UK: a retrospective database analysis. Curr Med Res Opin. 2007;23(suppl 1):S41-S48.
16. Wei W, Zhou S, Miao R, et al. Much ado about nothing? a real-world study of patients with type 2 diabetes switching basal insulin analogs. Adv Ther. 2014;31(5):539-560.
17. Xie L, Wei W, Pan C, Du J, Baser O. A real-world study of patients with type 2 diabetes initiating basal insulins via disposable pens. Adv Ther. 2011;28(11):1000-1011.
18. Asias BD, Stock EM, Small NL, et al. Clinical and financial outcomes of switching insulin glargine to insulin detemir in a veteran population with type 2 diabetes. J Diabetes Metab Disord. 2015;14:53. doi: 10.1186/s40200-015-0180-z.
19. Borah BJ, Darkow T, Bouchard J, Aagren M, Forma F, Alemayehu B. A comparison of insulin use, glycemic control, and health care costs with insulin detemir and insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes. Clin Ther. 2009;31(3):623-631.
20. Luo, J. Cost-effectiveness of Analogue and Human Insulin: A Systematic Review. Health Action International. April 2018.
21. HealthAction International. Life-saving insulin largely unaffordable. A one

- day snapshot of the price of insulin across 60 countries [article online], 2010. URL disponible en: www.haiweb.org/medicineprices/07072010/Global_briefing_note_FINAL.pdf. Fecha de acceso: 24-12-2013.
22. Hauner H, Kohlmann T, Landgraf W, Holle R, Pirk O, Scholten T. [Costs of antihyperglycemic drugs and consumables and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. Results of the health care research study LIVE-DE (long-acting insulin glargine compared with NPH Insulin in Germany)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2009 Jun;134(24):1256.
 23. Meece J. Pharmacoeconomic advantages of insulin analogs. *US Pharm* 2006;HS42-HS50
 24. Schöffski O, Breitscheidel L, Benter U, et al. Resource utilisation and costs in patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin glargine or conventional basal insulin under real-world condition in Germany: LIVE-SPP study. *J Med Econ.* 2008;11:695-712.
 25. Hagenmeyer EG, Koltermann KC, Dippel FW, Schädlich PK. Health economic evaluations comparing insulin glargine with NPH insulin in patients with type 1 diabetes: a systematic review. *Cost Eff Resour Alloc* 2011;9:15
 26. Romero Prada M, Alvis Guzmán N, Chávez Bejarano D, Karpf Benavides E. Analisis de costo-efectividad del uso de Detemir en pacientes con Diabetes tipo 2 en riesgo de presentar eventos cardiovasculares y muerte. *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.)* 2014; 30 (2): 200-209.
 27. Fritsche A, Schweitzer MA, Häring HU; 4001 Study Group. Glimpiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine Hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003;138: 952-959.
 28. Manini R, Forlani G, Moscatiello S, Zannoni C, Marzocchi R, Marchesini G. Insulin glargine improves glycemic control and health-related quality of life in type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17:493-498.
 29. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. COMPUS Diabetes Project – Guiding the Optimal Use of Insulin Analogues. Ottawa: CADTH, 2009. Summary_Report_Final_e.pdf
 30. German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Long-acting insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus Type 1: Executive Summary commission A05-01. Cologne: IQWiG, 2010. Executive-Summary_Long-acting_insulin_analogues_in_diabetes_mellitus_type_1.pdf
 31. German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Long-acting insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus Type 2: Executive Summary commission A05-03. Cologne: IQWiG, 2009. Executive_summary_Long_acting_insulin_analogues_in_the_treatment_of_diabetes_mellitus_type_2.pdf
 32. WHO. Unedited report of the 18th Expert Committee on the selection and use of essential medicines. Accra: WHO, 2011. www.who.int/selection_medicines/Complete_UNEDITED_TRS_18th.pdf
 33. Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, Huang ES, Karter AJ. Association of Initiation of Basal Insulin Analogs vs Neutral Protamine Hagedorn Insulin With Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits or Hospital Admissions and With Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2018;320(1):53–62. doi:10.1001/jama.2018.7993
 34. Fakhoury W, Lockhart I, Kotchie RW, et al. Indirect comparison of once daily insulin detemir and glargine in reducing weight gain and hypoglycaemic episodes when administered in addition to conventional oral anti-diabetic therapy in patients with type-2 diabetes. *Pharmacology.* 2008;82:156-163.
 35. Dornhorst A, Luddeke HJ, Sreenan S, et al. Insulin detemir improves glycaemic control without weight gain in insulin-naive patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the PREDICTIVE study. *Int J Clin Pract.* 2008;62:659-665.