



Introducción

En las últimas décadas la prevalencia de la diabetes ha aumentado en forma preocupante, asociada con el mayor sedentarismo, la mala alimentación y el consecuente desarrollo de una epidemia mundial de obesidad. La diabetes se proyecta como uno de los problemas más importantes de salud pública en un futuro inmediato, no solo por el gasto que su tratamiento implica, sino además por el costo de las complicaciones y sus consecuencias (ceguera, infarto de miocardio, nefropatía, amputaciones, etc.)

Con la aparición de la insulina en la década de 1920, los diabéticos tipo 1 dejaron de morir al poco tiempo del diagnóstico, como ocurría hasta entonces. Desde ese punto a la fecha, se han comercializado distintas insulinas cada vez mejores, pero sin llegar al objetivo ideal, que es el control absoluto de las glucemias con una sola aplicación.

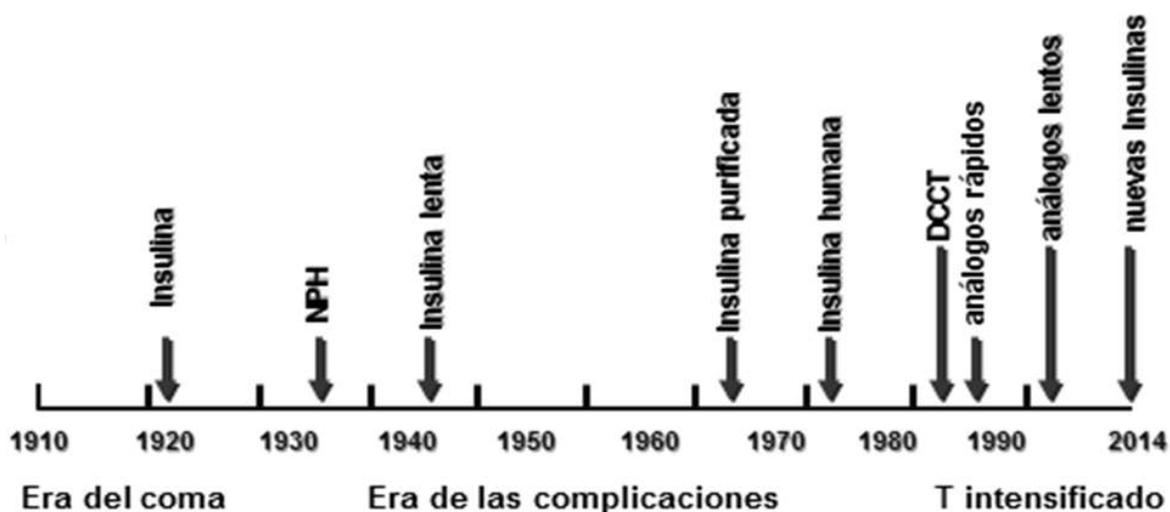
Reseña Histórica

A principios del siglo XX, la diabetes tipo 1 era una enfermedad devastadora que afectaba a niños y adolescentes, los cuales, una vez diagnosticados, tenían una expectativa de vida de no más de 18 meses. Esto cambió cuando Leonard Thomson, un niño de 14 años, con diabetes desde 1919, que tenía como tratamiento la dieta de Allen (dieta de hambre literalmente, sin hidratos de carbono, con sólo 450 calorías por día) recibió a principios de enero de 1922 la primera inyección de insulina administrada a un paciente diabético.

El verdadero artífice del milagro fue Charles Best pero el 25 de octubre de 1923, la asamblea de 19 profesores del Instituto Karolinska en Estocolmo proclamó a Frederick Banting y J. Mcleod como ganadores del Premio Nobel. Luego una serie de discusiones finalmente Banting compartió la mitad de su premio con Best y Mcleod hizo lo propio con James Collip (que había ayudado a Best). A partir de allí se iniciaron investigaciones para convertir esta primitiva insulina impura y de acción corta en productos más puros, con duración de acción más prolongada, hasta llegar a los análogos actuales.

Copia N° :	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<u>Revisó</u>	<u>Aprobó</u>
<u>Nombre</u>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<u>Firma</u>		
<u>Fecha</u>	03/09	18/09

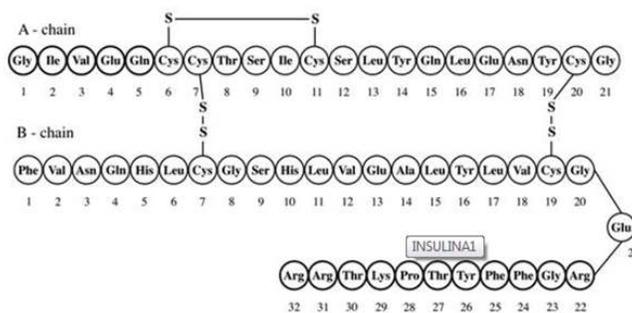
Historia de la insulina



Estructura de la Insulina

La insulina es una hormona proteica, con un peso molecular de 6000 Da, secretada por las células beta pancreáticas. Está formada por la cadena A (21 aminoácidos) y la cadena B (30 aminoácidos) unidas entre sí por dos puentes disulfuro. Las diferencias entre las insulinas de las diferentes especies animales está dada por la variación de la secuencia aminoacídica. Las primeras insulinas animales, usadas por muchos años, se obtuvieron de páncreas bovinos y porcinos, diferenciadas de la humana en dos aminoácidos. Con el tiempo la tecnología permitió intercambiar aminoácidos y fue posible convertir a la insulina porcina en una insulina humanizada. Finalmente, mediante ingeniería genética, a partir de bacterias o plásmidos, se sintetizó la insulina humana recombinante que se encuentra disponible hasta la actualidad.

ESTRUCTURA PRIMARIA DE LA INSULINA HUMANA



Análogos de Insulina

Desde fines de la década de 1970, la insulina fue la primera proteína sintetizada en grandes cantidades por biotecnología de recombinación de ADN; en esa época, se empleaba la introducción del código genético de la proinsulina en el genoma de *E. coli*. Hasta entonces, la diabetes se trataba con insulinas NPH y corriente, aunque coexistieron durante años algunas otras (ultralentas a base de NPH, premezclas en todas las proporciones posibles). Cuando se presentó el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), quedó definido el camino a seguir para evitar las complicaciones microvasculares de la enfermedad por medio del **tratamiento intensificado**. Se necesitó de insulinas más rápidas que permitieran su administración a pesar de no tener altos los valores preprandiales de glucemia y aseguraran no sufrir hipoglucemias a las horas de haber comido. Como consecuencia, aparecieron los análogos ultrarrápidos.

Se entiende por **análogos de insulina** a insulinas que no existen en forma natural y son creadas por el hombre, en general por reemplazo de aminoácidos en la estructura primaria de la insulina humana o por agregado de moléculas en alguna de sus cadenas. Un ejemplo del primer caso es la **insulina lispro**, en la que los residuos carboxilo terminal en posición 28 y 29 de la cadena B han sido cambiados; un ejemplo del segundo caso es la **insulina detemir**, en la que el ácido graso (mirístico) del carbono 14 de la cadena A ha sido unido al residuo lisina en posición 29, con remoción asociada de la treonina en posición 30.

El mecanismo de acción de los análogos rápidos se basa en que, una vez inyectados en el tejido subcutáneo, tienen una tendencia reducida para la asociación en hexámeros, comparados con la insulina cristalina o regular. Debido a esto llegan a la circulación más rápidamente.



En cambio, los análogos lentos logran esta característica por:

- **insulina glargina:** alteración de la carga eléctrica, que le confiere un pH ácido, por lo que precipita al encontrarse en el pH neutro del tejido subcutáneo precipita, se absorbe lentamente hacia la circulación y determina acción sostenida en el tiempo.
- **insulina detemir:** es soluble a pH neutro, lo que le permite persistir en estado líquido luego de la inyección subcutánea. La acción sostenida es consecuencia de la asociación entre las moléculas de insulina y de la unión reversible a la albúmina, lo que determina su persistencia en la circulación.

Nuevas Insulinas

Insulina Degludec

Luego de terminar los estudios de eficacia y seguridad, el ANMAT ha aprobado la comercialización de la insulina degludec en julio de 2014, si bien aún no ha sido integrada a las prestaciones del Programa Médico Obligatorio vigente en la Argentina.

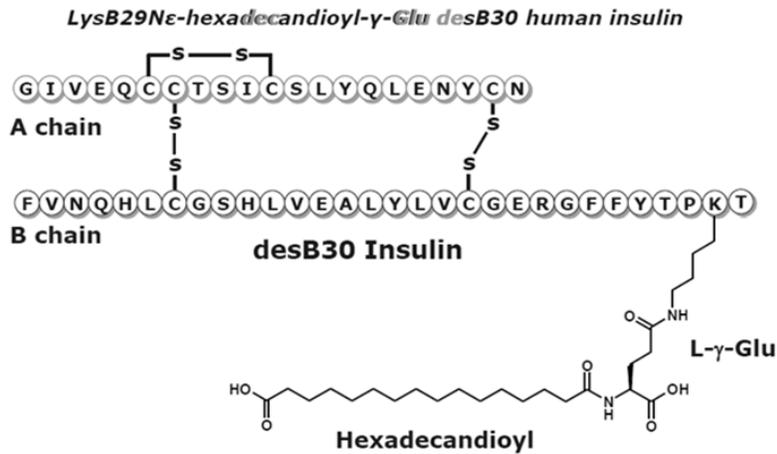
La insulina degludec es de acción ultralenta, debido a que la inyección subcutánea forma un depósito de multihexámeros solubles que se liberan uno a uno, enlenteciendo el paso a la circulación capilar. Esta característica farmacocinética permite una curva de absorción estacionaria, plana y estable, con una vida media de más de 25 h, equivalente al doble de la de la insulina glargina. Además, su tiempo de acción se prolonga por más de 40 h. En los ensayos clínicos con diabéticos tipo 1, la insulina degludec demostró ser similar para mejorar el control glucémico que la insulina glargina, pero con una tasa de hipoglucemias significativamente menor que, en parte, se explica por las características farmacodinámicas de la insulina degludec, en especial la menor variabilidad glucémica intraindividual.

Estructura Química

La insulina degludec es un análogo de insulina con acción ultralenta debido a los cambios estructurales que tiene con respecto a la insulina humana, los cuales son:

- Deleción de treonina en posición 30 de la cadena B.
- Adición de un ácido graso de 16 carbonos en la posición del residuo 29 de lisina de la cadena B, por medio del ácido glutámico.

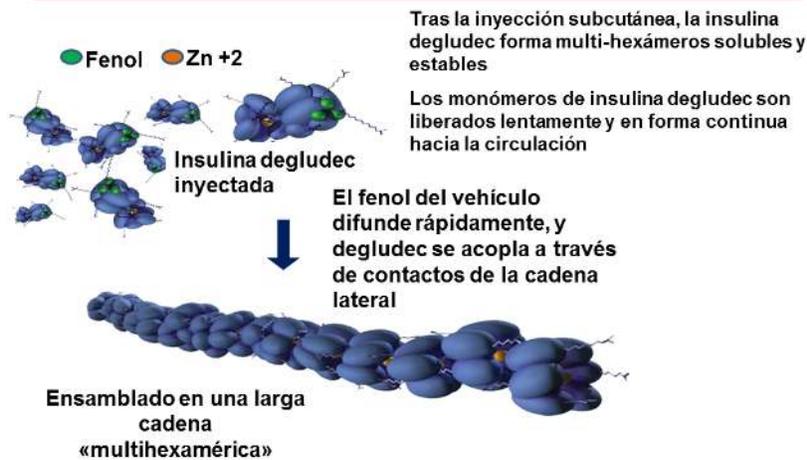
ESTRUCTURA DE LA INSULINA DEGLUDEC



Mecanismo de Acción

Esta insulina se encuentra en solución con fenol, que, tras la aplicación, difunde en el celular subcutáneo. Libre de fenol, se desencadena la formación de un depósito soluble de multihexámeros, con iones de cinc en su centro; al irse desprendiendo, liberan lenta y progresivamente uno a uno los monómeros de insulina que van pasando a la circulación.

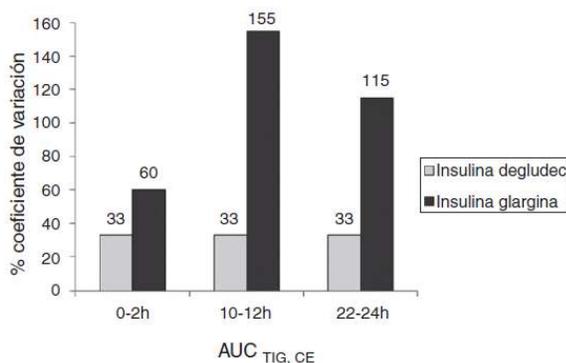
INSULINA DEGLUDEC INMEDIATAMENTE DESPUES DE LA INYECCION



Variabilidad Glucémica

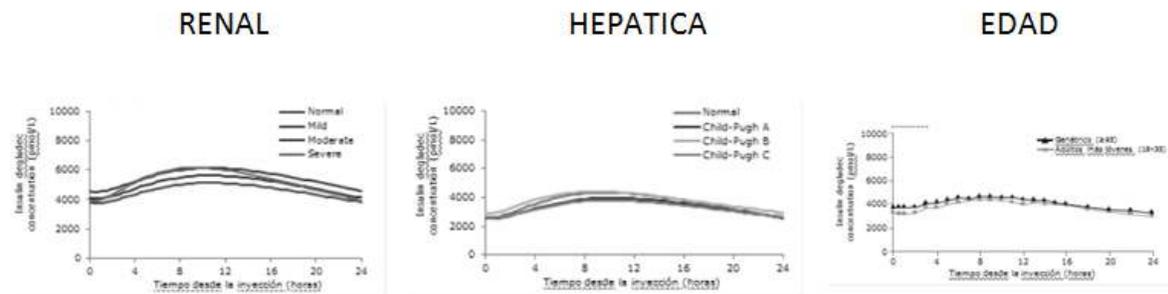
Uno de los problemas más comunes con el uso de las insulinas es la variación de la concentración plasmática durante su tiempo de acción cuando se las compara entre diferentes pacientes. Por lo tanto, los esquemas y dosis son distintos con la misma insulina cuando se comparan distintos individuos (variaciones interindividuales). Estas variaciones no solo ocurren cuando se comparan pacientes entre sí, pues también se observa que la misma dosis, aplicada en el mismo horario pero en diferentes días, muchas veces tiene un comportamiento desigual, lo que puede provocar alternancia entre estados de hipoglucemia e hiperglucemia con el mismo tratamiento (variaciones intraindividuales).

Para evaluar la variación intraindividual de la insulina degludec en diabéticos tipo 2 se realizó un estudio por *clamp*, determinando la relación dosis-respuesta de 3 dosis de insulina (0.4, 0.6 y 0.8 U/kg, administradas una vez al día durante 6 días, seguidos de un *clamp* euglucémico de 24 h). El efecto hipoglucemiante de la insulina degludec durante 24 h se distribuyó de forma equitativa en las primeras y las siguientes 12 h en las 3 dosis estudiadas. De la misma manera, en un estudio clínico a doble ciego y con grupos cruzados, realizado en diabéticos tipo 1 que comparó la variabilidad intraindividual de insulina degludec contra insulina glargina, se demostró que, mientras la primera tenía un efecto hipoglucemiante parecido durante las primeras y segundas 12 h, con la insulina glargina cerca del 60% de la infusión total de glucosa tuvo lugar durante las primeras 12 h. La vida media de eliminación de los 3 niveles de dosis fue 2 veces superior con insulina degludec que con insulina glargina (media de 25.4 h y 12.5 h respectivamente). En pacientes con diabetes tipo 2 se han obtenido resultados similares.



Farmacocinética en Poblaciones Especiales

En algunas situaciones, puede ser necesario variar la dosis de insulina por alteración en la farmacocinética. Por lo general, la disfunción hepática o renal o el envejecimiento hacen necesario reducir la dosis administrada, pues, de lo contrario, el paciente se expone a hipoglucemias. En el caso de la insulina degludec, se realizaron estudios en los que se concluyó que no había diferencias en la farmacocinética en las poblaciones mencionadas respecto al grupo control.



Investigación Clínica

Cuando de investigar insulinas se trata, no se permite que los trabajos demuestren que descenden la glucemia o la hemoglobina glicosilada más que las otras insulinas, lo que esto expondría a los pacientes a mayor riesgo de hipoglucemias. Lo que las normas de investigación estipulan es que se debe comparar la insulina en cuestión con el *gold standard* existente, que, para la insulina degludec, es la insulina glargina. De esta forma los trabajos de investigación clínica tienen como objetivo determinar que la insulina degludec es al menos tan buena en el control de las glucemias como la insulina glargina. Es por esto que todas las insulinas ultralentas en investigación apuntan a diferenciarse por la menor incidencia de efectos adversos. En el caso de la insulina degludec, se propone menor incidencia de hipoglucemias, en especial nocturnas. En este sentido, se llevaron a cabo los nueve estudios BEGIN para comparar eficacia y efectos adversos de esta insulina sola o contra insulina glargina, insulina detemir, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4, sulfonilureas y tiazolidinodionas.

Uso Clínico

Este análogo ultralento (vida media de 25 h) permite la aplicación de una dosis basal igual cada día; al cabo de cuatro vidas medias se logra una insulinemia estable. De esta forma, parece práctico titular la dosis cada 40 días (o, en la práctica, una vez por semana), hasta lograr el objetivo deseado de glucemias interprandiales.

A modo de ejemplo, si un paciente recibe 10 unidades de insulina (vida media de 24 h), luego de ese tiempo quedarán disponibles 5 unidades (se habrán eliminado otras 5).

Día	Unidades	Hay	Horas	Se eliminan	Quedan
1	10	0 unidades	24	5 unidades	5 unidades
Al aplicar 10 unidades más, al final de la vida media quedan 7.5 unidades y así sucesivamente					
2	10	15 unidades (10 + 5)	24	7.5 unidades	7.5 unidades
3	10	17.5 unidades (10 + 7.5)	24	Cerca de 9 unidades	9 unidades
4	10	19 unidades (10 + 9)	24	Cerca de 10 unidades	10 unidades
5	10	20 unidades (10 + 10)	24	10 unidades	10 unidades
Al final de 4 vidas medias, la cantidad inyectada será igual a la eliminada, por lo cual el valor en sangre de la insulina se mantendrá constante y, de esta manera, es habitualmente a la semana cuando se ajusta la dosis					

En uno de los estudios BEGIN (n = 486), se comparó la aplicación de insulina degludec una vez al día en el mismo horario, *versus* insulina degludec una vez al día en horario variable, de manera tal que la aplicación de insulina no podía efectuarse antes de las 8 h de la aplicación anterior o más de 40 h a partir de la última inyección (terapia basal flexible [FLEX T1]). No se demostraron diferencias significativas entre la dosis fija y la dosis flexible. Por lo tanto si bien no se recomienda variar el horario de aplicación de la insulina, en situaciones especiales (olvidos, no estar en la casa en el horario correspondiente, actividades deportivas, estudio, etc.), sería factible la administración en un horario no convencional sin alterar el tratamiento.

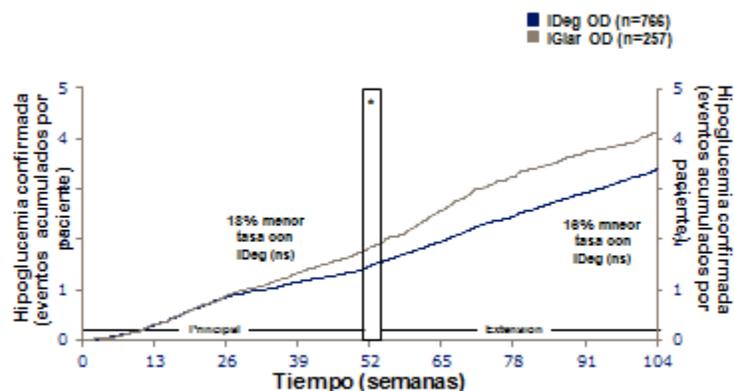
Hipoglucemias

Una de las principales causas del fracaso de la insulino terapia, expresada por el mal control que se evidencia por hemoglobinas glicosiladas elevadas sin causa aparente, es el riesgo de hipoglucemia, de las cuales la más temida es la nocturna, por la vulnerabilidad de los pacientes, que, al estar dormidos, no pueden percibir los síntomas prodrómicos que evitarían el estado de hipoglucemia grave, que muchas veces necesita asistencia médica.

Este miedo a la hipoglucemia lleva a los enfermos a situaciones tales como no aplicarse o bajar la dosis de la insulina basal indicada por el médico en casos como glucemias preprandiales relativamente reducidas, tener que salir por varias horas a la calle, desgaste físico calórico (ejercicio), haber padecido una hipoglucemia recientemente, etc.

La insulina degludec se ha asociado con una incidencia significativamente menor de hipoglucemias, en especial nocturnas, comparada con insulina glargina.

DM1 basal-bolo: hipoglucemia nocturna confirmada (BEGIN BB T1D – 2 años)



Conclusiones sobre Degludec

- La insulina degludec muestra tasas significativamente más bajas de hipoglucemia global y nocturna en diabetes tipo 2, con un control glucémico comparable contra insulina glargina. Esto es especialmente evidente en pacientes sin tratamiento insulínico previo.
- En el período de mantenimiento, la diferencia es aún más pronunciada, con tasas de hipoglucemia nocturna confirmada significativamente más bajas en diabetes tipo 1 y tipo 2.
- La insulina degludec permite flexibilidad en el momento de la administración, sin comprometer el control glucémico o la seguridad.
- Debe advertirse que, en comparación contra su gold standard (la insulina glargina), el costo de la insulina degludec es, al menos, 2 veces superior en Argentina. Asimismo, no se dispone aún de datos de rentabilidad (costo-efectividad) en nuestro medio, y los datos al respecto en estudios internacionales corresponde a corto plazo o bien se trata de estimaciones teóricas proyectadas a períodos no mayores de un año.



Perspectivas Futuras

Hay varias insulinas análogas, tanto ultralentas como ultrarrápidas, que están finalizando los estudios clínicos de eficacia y seguridad, por lo que pronto podrían incorporarse al arsenal terapéutico contra la diabetes. Entre las más cercanas a la comercialización se citan:

Insulina Glargina U300

De las insulinas futuras, probablemente esta sea la primera en estar disponible en Argentina. En 2014, la *European Medicines Agency* aceptó el expediente de solicitud de autorización de comercialización para insulina glargina recombinante de 300 U/ml. La aceptación por parte de la *Food and Drug Administration* está pendiente.

Básicamente se trata de una nueva formulación de insulina glargina (300 unidades/ml), que se asocia con más fácil manejo para los pacientes que usan dosis elevadas, como aquellos diabéticos tipo 2 con resistencia a la insulina. Además, se caracteriza por variaciones farmacodinámicas y farmacocinéticas, que resultan en el enlentecimiento de la absorción, con la consecuente menor tendencia a presentar hipoglucemias.

En el estudio EDITION I se aleatorizaron más de 800 pacientes diabéticos tipo 2 en dos ramas, una con insulina glargina 100 U/ml y otra con insulina glargina 300 U/ml, administrada una vez al día, con iguales objetivos glucémicos. Se evaluó la eficacia de la insulina glargina de 300 U/ml y la presencia de eventos hipoglucémicos; al final de los 6 meses de tratamiento, la hemoglobina glicosilada había descendido por igual en ambos grupos, pero la rama tratada con la nueva formulación se caracterizó por una incidencia significativamente menor de hipoglucemias nocturnas. Con los estudios posteriores (EDITION II, III y IV, este último con diabéticos tipo 1), la diferencia porcentual del descenso de hipoglucemias nocturnas aumento de 21% a 31%.

EVENTOS DE HIPOGLUCEMIAS SEVERAS CONFIRMADOS

Participants (%)	Gla-300 (n=404)	Gla-100 (n=402)	Relative risk (RR)	
			RR	CI
Confirmed or severe nocturnal hypoglycemia*				
Baseline to month 6	44.6	57.5	0.78	0.68 to 0.89
Baseline to week 8	26.2	33.3	0.79	0.63 to 0.98
Week 9 to month 6 [†]	36.1	46.0	0.79	0.67 to 0.93
Confirmed or severe hypoglycaemia at any time of the day (24-hour)				
Baseline to month 6	81.9	87.8	0.93	0.88 to 0.98
Baseline to week 8	64.4	75.1	0.86	0.79 to 0.93
Week 9 to month 6	74.8	77.6	0.96	0.89 to 1.04

*Defined as: confirmed or severe by plasma glucose ≤ 70 mg.dL⁻¹ which occurred between 24:00 and 5:59 hours; [†]First main secondary endpoint (mITT population); CI, confidence interval

De este modo, la insulina glargina 300 U/ml:

- Parece tan efectiva en mejorar el control glucémico como la insulina glargina 100 U/ml
- En estudios clínicos, presentó reducción significativa (21% a 31%) en los casos de hipoglucemia nocturna por participante/año en comparación a la insulina glargina 100 U/ml.
- Se asoció con mayor descenso global de la incidencia de hipoglucemias.

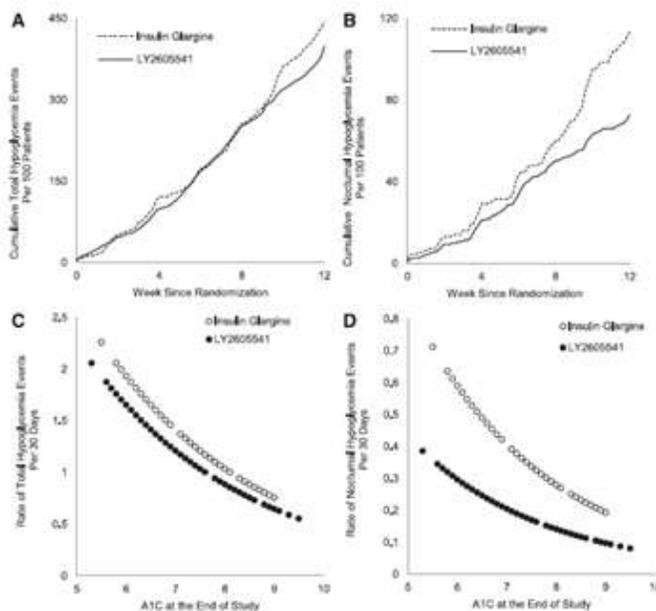
Insulina PEGlispro (LY2605541)

Este análogo es una nueva molécula de insulina ultralenta que se obtiene de la modificación de la insulina lispro con la incorporación de una cadena de polietilenglicol (PEG) de 20 kDa, que le aporta características que enlentecen su absorción y reducen su depuración. Como resultado, se obtiene acción prolongada.

El aumento de tamaño molecular parece alterar la distribución de esta insulina en los tejidos. En hipótesis, el endotelio sinusoidal hepático facilitaría el transporte mayor de LY2605541 en el hígado en relación con los tejidos periféricos (músculo y grasa), proporcionando una potencial preferencia de acción hepática, similar a lo que ocurre en el estado fisiológico normal.

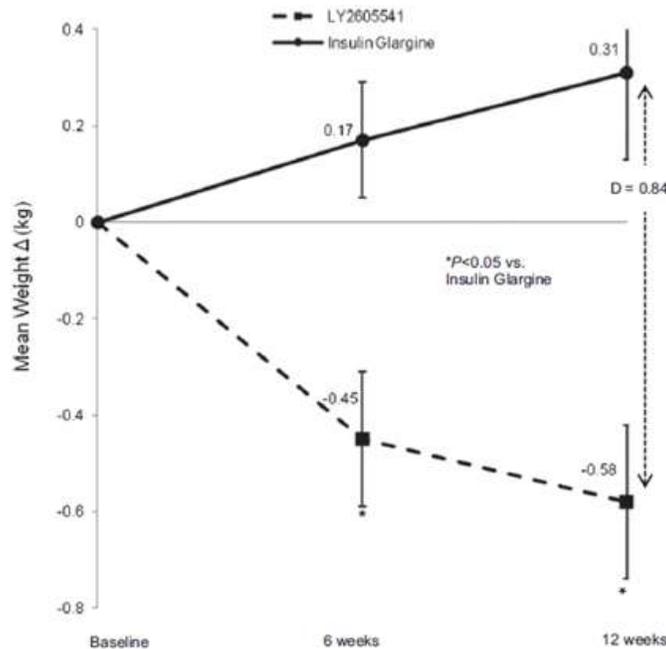
En un estudio contra insulina glargina que incluyó 288 diabéticos tipo 2 previamente tratados con insulina e hipoglucemiantes orales, la insulina LY2605541 demostró ser igual de efectiva en el descenso de la hemoglobina glicosilada, pero redujo significativamente más la glucemia en ayunas. De los resultados obtenidos se destacó la disminución de un 53% en el riesgo de hipoglucemia nocturna, con leve descenso de peso que fue significativo al compararlo con el aumento ponderal del grupo glargina. Un dato a tener en cuenta es que, en algunos pacientes, se observó un aumento de las enzimas hepáticas.

LY2605541 UNA VEZ AL DIA VERSUS INSULINA GLARGINA



A y B: número de eventos de hipoglucemia nocturna y total por 100 pacientes durante el periodo de 12 semanas de tratamiento. C y D: la tasa de hipoglucemia nocturna y total eventos basados en valores de A1C durante 12 semanas. La relación entre la tasa de eventos de hipoglucemia durante el tratamiento y el punto final A1C se caracterizó por la curva de regresión binomial negativo del tipo de evento hipoglucemia en el punto final A1C. En A y B, la línea discontinua = insulina glargina y la línea sólida = LY2605541. En C y D, abrir círculo = insulina glargina y cerrado círculo = LY2605541.

CAMBIOS EN EL PESO CORPORAL LY 2605541 VS GLARGINA



Por lo tanto:

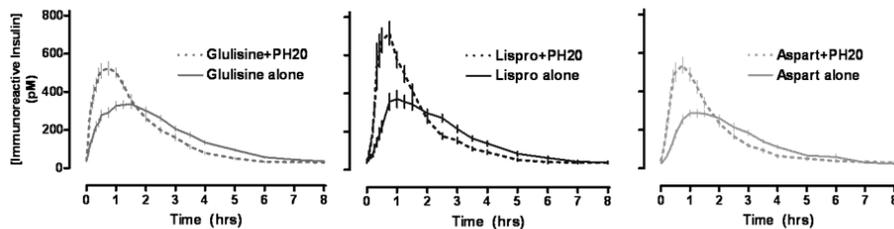
- LY1605541 parece, al menos, tan eficaz como la insulina glargina respecto al control metabólico. Se observaron menos casos de hipoglucemias nocturnas tanto en diabéticos tipo 1 como tipo 2.
- Se asociaría con pérdida de peso.
- Se debe investigar la acción a nivel hepático de esta insulina.

Insulina Ultrarrápida Hialuronidasa (rHuPH20)

Una de las barreras que frenan el pasaje de la insulina desde el celular subcutáneo a la circulación es el ácido hialurónico, un componente de la matriz de los tejidos conectivos y epitelios. Sobre la base de este conocimiento, se han probado sustancias capaces de anular esta barrera. La combinación de una enzima de origen recombinante, la hialuronidasa (rHuPH20), con análogos de insulina rápida, ha logrado degradar temporalmente el ácido hialurónico y aumentar la velocidad de absorción, con las consecuente ventajas (pico de insulina más alto y precoz que la insulina pura, reducción

de las excursiones de glucemia), así como algunas desventajas (hipoglucemias moderadas, eritema en la zona de inyección).

PH20 CON INSULINAS ULTRARAPIDAS



- Con rHuPH20 la exposición de insulina en la primera hora fue 191%, 229% y 246% del control de glulisina y lispro, aspártica, respectivamente (todos $P < 0.0001$)
- Exposición de insulina después de 2 horas disminuyó un 43%, 54% y 57% para PH20 coinyección glulisina y lispro, aspart, respectivamente (todos $P < 0.0001$)

De este modo:

- La hialuronidasa incrementa la dispersión y absorción de las drogas inyectadas por vía subcutánea. Acelera la absorción y acción de las insulinas ultrarrápidas coinyectadas.
- En el sitio de la inyección no parece aumentar de modo significativo el dolor, eritema, o induración, ni otros efectos adversos locales.

Otras Insulinas Futuras

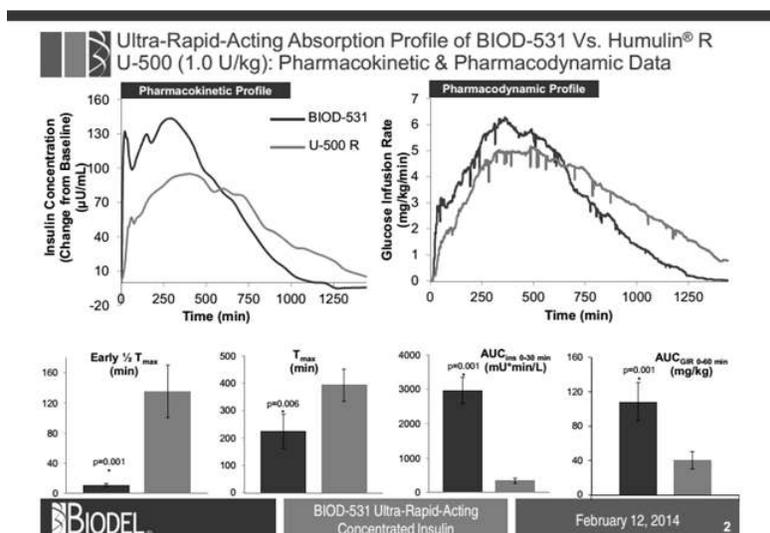
El objetivo de esta presentación es llamar la atención sobre aquellas futuras insulinas que tienen mayor probabilidad de estar disponibles a mediano plazo. No se han considerado las variables en la forma de administración (como la insulina inhalada, que se encuentra disponible para estudios en EEUU) o la administración de insulina en píldoras orales, que parecía ilógica hace algunos años, pero hoy se está considerando como factible y hay estudios en marcha.

Otras variantes de probables insulinas futuras son análogas a las ya existentes, pero por razones propias de las empresas fabricantes aún no están disponibles. Se cita la insulina lispro-protamina, una especie de NPH que toma como base a la insulina lispro en lugar de a la insulina corriente humana.

Otras formulaciones mencionadas en estudios clínicos en distintas fases de valoración comprenden la insulina degludec de 200 U/ml y la combinación de insulina degludec, en la misma administración con liraglutide.

Finalmente existen otras variantes de insulina de acción ultrarrápida cuyo principio es la adición de sustancias como nicotinamida y arginina, que aceleran la absorción y estabiliza la insulina, respectivamente, en caso de la insulina FilAsp. Otras formulaciones en evaluación comprenden la insulina Bidel (BIOD-531), que contiene 400 unidades por mililitro (U-400) de insulina humana recombinante formulada con EDTA, citrato y sulfato de magnesio, que le confieren propiedades superiores a las ultrarrápidas.

Insulina BIOD-531



Conclusiones

Se demuestra una evolución desde el descubrimiento de la insulina hace menos de noventa años hasta los tiempos actuales, con el paso de insulinas impuras y apenas titulables, con un requerimiento de varias aplicaciones al día y con un manejo casi a ciegas, a insulinas que aspiran a controlar la enfermedad con una aplicación diaria, e incluso cada varios días.

No obstante, en el mundo cotidiano la realidad es otra, pues los análogos conviven con las viejas insulinas: NPH, corriente, y hasta las de origen animal que siguen siendo de uso

frecuente en sectores menos favorecidos. Podría postularse si esto es correcto, si no sería mejor usar aquello que se considera mejor para todos; sin embargo, los costos económicos representan un problema relevante y la realidad demuestra que, en gran parte de los casos, se logran los objetivos con el uso de insulinas humanas convencionales y de análogos ultrarrápidos.

Si se acepta el párrafo anterior, debería indagarse qué función cumplen los nuevos análogos en el tratamiento de la diabetes hoy. Acaso permitirían adecuar cada herramienta en el tratamiento a los recursos del sistema en que trabajamos. Podrían proponerse como una alternativa en aquellos individuos que no logran un buen control metabólico con los restantes recursos. Es adecuado recordar que, a pesar de los nuevos tratamientos disponibles a la fecha, la diabetes sigue siendo una de las principales causas de ceguera, diálisis, amputaciones no traumáticas de miembros inferiores y, hoy día, de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

Bibliografía

1. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, Raz I, Blonde L, Shestakova M, Bain S, Johansen T, Begtrup K, Birkeland KI; NN1250-3668 (BEGIN FLEX) Trial Investigators. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(4):858-64. doi: 10.2337/dc12-1668.
2. Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, Ratner RE, Johansen T, Endahl LA, Lyby K, Jendle JH, Roberts AP, DeVries JH, Meneghini LF. Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. *Diabetes Care*. 2011;34(3):661-5. doi: 10.2337/dc10-1925.
3. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, Endahl L, Mathieu C; NN1250-3579 (BEGIN Once Long) Trial Investigators. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012;35(12):2464-71. doi: 10.2337/dc12-1205.
4. New Insulin Glargine 300 U/mL: Glycemic Control and Hypoglycemia in a Meta-analysis of Phase 3a EDITION Clinical Trials in People with T2DM [Nueva insulina glargina 300 U/ml: control glucémico e hipoglucemia en un metaanálisis de ensayos clínicos fase IIIa del programa EDITION en personas con DMT2]. (Ritzel et al. Presentación del póster, 15 de junio de 2014, 12:00-14:00 h PDT [ABS 90-LB]).
5. Glycemic Control and Hypoglycemia with New Insulin Glargine 300U/mL in People with T1DM (EDITION IV) [Control glucémico e hipoglucemia con nueva insulina glargina 300 U/ml en personas con DMT1 (EDITION IV)]. (P.D. Home et al. Presentación de póster, 15 de junio de 2014, 12:00-14:00 h PDT [ABS 80-LB]).

6. Madsbad S. LY2605541--a preferential hepato-specific insulin analogue. *Diabetes*. 2014;63(2):390-2. doi: 10.2337/db13-1646.
7. Bergenstal RM, Rosenstock J, Arakaki RF, Prince MJ, Qu Y, Sinha VP, Howey DC, Jacober SJ. A randomized, controlled study of once-daily LY2605541, a novel long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2140-7. doi: 10.2337/dc12-0060.
8. Ocheltree SM, Hompesch M, Wondmagegnehu ET, Morrow L, Win K, Jacober SJ. Comparison of pharmacodynamic intrasubject variability of insulin lispro protamine suspension and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(2):217-23. doi: 10.1530/EJE-09-1086.
9. Ericsson Å, Pollock RF, Hunt B, Valentine WJ. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. *J Med Econ*. 2013;16(12):1442-52. doi: 10.3111/13696998.2013.852099.
10. Evans M, Wolden M, Gundgaard J, Chubb B, Christensen T. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin - from the UK health care cost perspective. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(4):366-75. doi: 10.1111/dom.12250.