

## Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2024;17(1):57-65

doi:10.26559/mersinsbd.1291635

### Glargin U300'ün etkinliğinin geriye yönelik olarak değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi

 Deniz Gezer<sup>1</sup>,  Ahmet Sencer Yurtsever<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Glargin U300'ün açlık kan şekeri (AKŞ) ve HbA1c üzerindeki uzun vadeli (12 ve 24 ay) etkilerini ve tedavi sırasında hipoglisemi gelişme sıklığını araştırmayı amaçladık. **Yöntem:** Ocak 2017-Ocak 2021 tarihleri arasında Dahiliye polikliniğine Tip 2 DM tanısı ile başvuran ve glargin U300 tedavisi başlanan 96 hasta retrospektif olarak incelendi. **Bulgular:** Tedavi başlangıcında ortalama kan glukoz düzeyi  $252.19 \pm 92.55$  mg/dl iken 12. ayda  $203.08 \pm 82.09$  mg/dl, 24. ayda  $200.27 \pm 73.78$  mg/dl ye kadar düşme saptandı. Benzer şekilde glargin U300 tedavisi ile HbA1c yüzdesinin hem 12 hem de 24. ayda anlamlı derecede düştüğü bulundu. Ortalama başlangıç HbA1c  $9.9 \pm 1.925$  iken 12. ayda  $8.66 \pm 1.969$  ve 24. ayda  $8.51 \pm 1.430$  idi. Glargin U-300 tedavisi alan 96 hastanın altısında (%6.3) acil serviste hipoglisemi atağı geliştiği saptandı. **Sonuç:** Glargin U300, çalışma bulgularımızla da desteklendiği üzere hem hipoglisemi riskini azaltmada hem de hedefe yönelik glisemik kontrolü sağlamada etkin bir bazal insülinidir.

**Anahtar Kelimeler:** Glargin U300, hipoglisemi, glisemik kontrol, uzun etkili bazal insülin

**Yazının geliş tarihi:** 03.05.2023

**Yazının kabul tarihi:** 23.07.2023

**Sorumlu Yazar:** Deniz Gezer, Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mersin, Türkiye, Tel: 0324 2251000, E-posta: drdenizgezer@gmail.com

## Retrospective evaluation of the effectiveness of the glargine U300: A single center experience

### Abstract

**Objective:** We investigated the long-term (12 and 24 months) effects of glargine U300 on fasting plasma glucose (FPG), HbA1c and the incidence of hypoglycemia in patients. **Method:** Patients who applied to the Internal Medicine outpatient clinic with the diagnosis of Type 2 DM between January 2017 and January 2021 and were started on glargine U300 were retrospectively analyzed. **Results:** Gla-300 treatment significantly improved mean blood glucose levels at both 12 and 24 months (tabtotcomp.). At the beginning of the treatment, the mean blood glucose level was  $252.19 \pm 92.55$  mg/dl. However, it was  $203.08 \pm 82.09$  mg/dl at the 12th month and  $200.27 \pm 73.78$  on the 24th month. Similarly, with Gla-300 treatment, the percentage of HbA1c was found to be significantly lower at both 12 and 24 months. The mean initial HbA1c was  $9.9 \pm 1.925\%$ , this value was found to be  $8.66 \pm 1.969$  at the 12th month and  $8.51 \pm 1.43$  at the 24th month. **Conclusion:** Glargine U300 is a long-acting basal insulin that both reduces the risk of hypoglycemia and provides targeted glycemic control, as supported by our study findings.

**Keywords:** Glargine U300, hypoglycemia, glycemic control, long-acting basal insulin

### Giriş

Küresel ölçekte diyabet vakalarının %95'inden fazlasını oluşturduğu hesaplanan Tip 2 diyabetes mellitusta (Tip 2 DM) komorbiditeyi azaltmak için kan glukoz düzeylerinin sıkı ve etkin kontrolü çok önemlidir.<sup>1</sup> Hastanın ek hastalıklarına, hedef kan glukoz konsantrasyonuna ve HbA1c düzeyine göre yaşam tarzı değişiklikleri, metformin, diğer oral antidiyabetikler ve insülini içeren basamaklı bir tedavi düzenlenir.<sup>2</sup> Oral antidiyabetik tedavi ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda insülin replasmanı gerekir.<sup>1</sup> Ancak insülin tedavisi, özellikle uyum sorunu yaşayan hastalarda sıklıkla hipoglisemi veya hiperglisemi gibi istenmeyen durumlara neden olabilir. Son araştırmalarda bazal bolus insülin alan Tip 2 DM hastalarında ciddi olmayan/doğrulanmış hipoglisemi oranının hasta başına yılda 2.95-38 arasında olduğu saptanmıştır. Premiks insülin kullanan Tip 2 DM hastalarında bu oran 1.04-27 arasındadır. Bazal bolus insülin kullananlarda yıllık yaşamı tehdit eden hipoglisemi oranı her iki grupta da hasta başına 0-0.2 dir.<sup>3-5</sup> 65 yaş üstü hastalarda özellikle diğer komorbiditeler ve kırılgnlık nedeniyle hipoglisemi riski belirgin olarak artmaktadır.<sup>6</sup>

Uzun etkili insülin analoglarının geliştirilmesi ile Tip 2 DM tedavisinde önemli bir avantaj elde edilmiştir. İnsülin detemir ve insülin glargin dahil olmak üzere uzun etkili insülin analogları insülin absorpsiyonundaki değişikliklere bağlı olarak kan glukoz konsantrasyonlarındaki dalgalanmalara karşı daha iyi koruma sağlar.<sup>7,8</sup> Ancak, hastalarda hipoglisemi riski önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.<sup>9,10</sup> Bu durumu aşmak için daha dengeli etki profiline sahip olan ve kan şekeri kontrolünün daha uzun süre sağlanmasına olanak sağlayan Insulin degludec ve Insulin glargin U300 gibi uzun etkili insülin analogları geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur.

Bu çalışmamızda Ocak 2017 ile Aralık 2021 tarihleri arasında Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniğine başvuran Tip 2 DM hastalarında glargin U300'ün açlık kan şekeri ve HbA1c üzerine uzun dönem (0,12, 24. ay) etkilerini ve tedavi sırasında hipoglisemi gelişme sıklığını belirlemeyi hedefledik.

### Gereç ve Yöntem

Ocak 2017 ile Aralık 2021 tarihleri arasında Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniğine başvuran, Tip 2 DM tanısı konan ve glargin U300

başlanan 18 yaş üzerindeki hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Tip 1 DM olan ve takipleri olmayan hastalar çalışmadan dışlandı. Hastaların yaş, cinsiyet, 0, 12. ve 24. aydaki açlık kan glukozu ve HbA1c değerleri hastanenin bilgisayar sisteminden retrospektif olarak tarandı. Klinik izleminde hastaneye başvuru anında ölçülen kan glukoz düzeyinin <70mg/dl olması semptomatik olsun ya da olmasın hipoglisemi olarak tanımlandı.

Çalışmanın protokolü Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (2022/195) tarafından onaylanmıştır. Çalışma, Dünya Tabipler Birliği'nin "İnsan Deneklerini İçeren Tıbbi Araştırmalar İçin Etik İlkeler" bildirisini ilkeleri çerçevesinde yürütülmüştür. Veri tabanının geriye dönük taranması hastalar için minimum risk oluşturduğundan bilgilendirilmiş onamdan feragat edildi.

#### *İstatistiksel Analiz*

Tüm veriler, SPSS Sürüm 22 (IBM corp. Chicago, IL) kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Sürekli değişkenlerin dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Normal dağılan sürekli değişkenler, ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak rapor edildi. Normal dağılmayan sürekli değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda Friedman testi, normal dağılan sürekli değişkenler için One way ANOVA ve ardından Tukey post hoc testi kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

#### **Bulgular**

Çalışma için 1 Ocak 2017-1 Ocak 2021 tarihleri arasında Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği'nde izlenen tip 2 diyabet hastalarının dosyaları incelendi. İlk inceleme sonucunda 200 hastanın çalışmaya alınmaya uygun olduğu değerlendirildi. Çalışmaya alınan 200 hastanın dosyaları başlangıç, 1. yıl ve 2. yıl HbA1c ve açlık plazma glukozu düzeyleri açısından değerlendirildi. Yapılan inceleme sonucunda 12. ve 24. aylarda izlem yapılmadığı için 104 hasta çalışma dışı bırakıldı, 96 hastanın verileri değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri Tablo 1'de verilmiştir.

Hastaların ortalama yaşı  $57.9 \pm 10.1$  idi. Çalışmaya alınan hastaların %6.3'ü (n=6) daha önce antidiyabetik tedavi almamıştı. Oral antidiyabetik ilaç kullanan hastalar %37.5 (n=36), bazal bolus insülin tedavisi alan hastalar %21.9 (n=21), karışım insülin tedavisi alan hasta oranı %20.8 (n=20), bazal insülin tedavisi alan hasta oranı ise %13.5 (n=13) idi. Oral antidiyabetik kullanan hastalara glargin U300 eklendiği, bazal bolus kullanan hastaların bazal insülinlerinin glargin U300 ile değiştirildiği saptanmıştır. Karışım insülin kullanan hastalarda ise bazalarına oral antidiyabetik ve glargin U300, bazalarına ise bazal bolus insülinle devam edildiği görülmüştür. Hastaların tedavi planına glargin U300 eklenmesinin ardından yapılan takiplerinden, 1. yıl ve 2. yıl takip sonuçları değerlendirildi.

**Tablo 1.** Hastaların demografik verileri

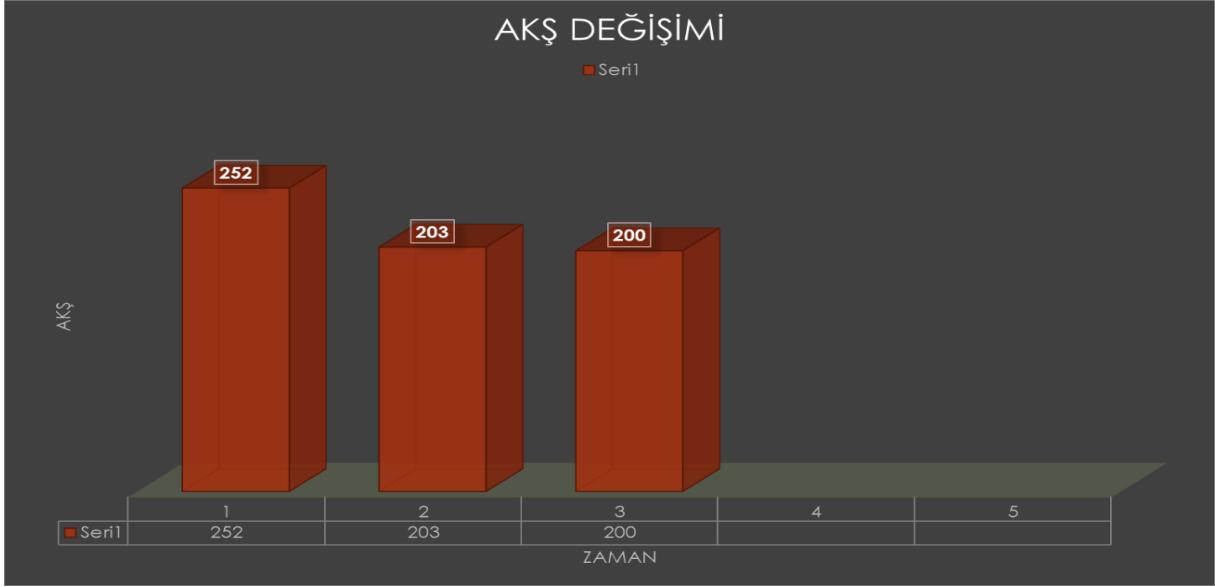
Özellikler	n (%)
Kadın cinsiyet	64 (66)
Yaş mean± SD	57.9±10.1
DM yıl mean± SD	14.9 ± 7.8
Ek Hastalık	
Hipertansiyon	31 (32)
Hiperlipidemi	17 (17)
Koroner arter hastalığı	3 (3)
Birden fazla hastalık	33 (34)
Ek hastalık yok	13 (13.4)
Komplikasyon	
Nöropati	30 (30,9)
Nöropati+retinopati	15 (15.4)
Diyabetik ayak	6 (6.1)
Kronik böbrek yetmezliği	9 (9.2)
İnsülin glargin U300 başlamadan önce	
Kullanılan antidiyabetikler	
Metformin	53 (54,6)
Sülfonilüre	11 (11.3)
Pioglitazon	8 (8.2)
Glinidler	5 (5.2)
DPP-4	39 (40.2)
SGLT-2	28 (28.9)
İnsülinler	
Bazal bolus insülin	21(21.6)
Bazal insülin	13(13.4)
Karışım insülin	20(20.6)
Antidiyabetik tedavi almayan	6 (6.1)

Glargin U300 tedavisi, hem 12 hem de 24 ayda ortalama açlık plazma glukozu seviyelerini önemli ölçüde iyileştirmiştir. Tedavi başlangıcında ortalama kan glukoz düzeyi 252.19±92.55 mg/dl iken 12. ayda 203.08±82.09 mg/dl, 24. ayda 200.27±73.78 mg/dl saptandı (Tablo 2). Benzer şekilde

glargin U300 tedavisi ile HbA1c yüzdesi hem 12 hem de 24. ayda anlamlı derecede düşmüştü. Ortalama başlangıç HbA1c %9.9±1.925 iken, bu değer 12. ayda 8.66±1.969 ve 24. ayda 8.51±1.43 bulundu (Tablo 3).

**Tablo 2.** Glargin U300 tedavisi başlangıç, 12. ay, 24. ay açlık kan şekeri düzeyi değişimi

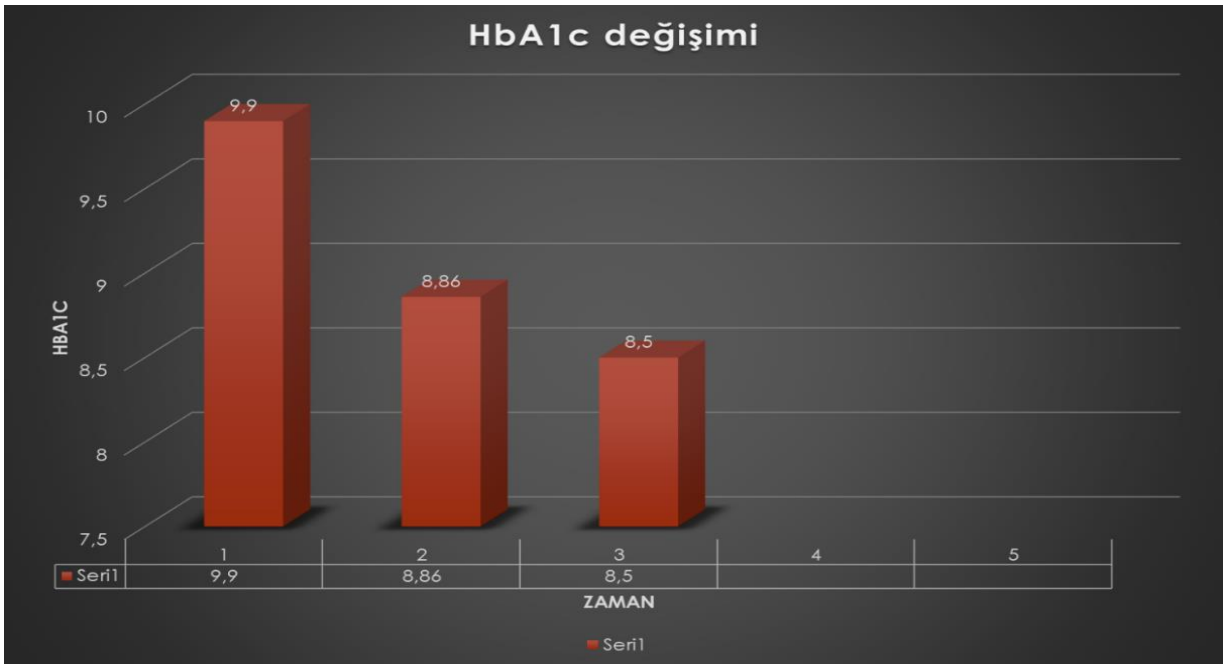
Aylar	Açlık kan şekeri düzeyi (mg/dl)			P değeri
	Başlangıç	12. Ay	24. Ay	
Ortalama	252.19	203.08	200.27	<0.001
Standart Deviasyon	92.554	82.090	73.776	
Minimum	111	50	82	
Maksimum	503	463	450	



**Grafik 1.** Glargin U300 tedavisi başlangıç, 12.ay, 24. ay açlık kan şekeri düzeyi değişimi

**Tablo 3.** Glargin U300 tedavisi başlangıç, 12. ay, 24. ay HbA1c (%) düzeyi değişimi

Aylar	HbA1c (%)			P değeri
	Başlangıç	12. Ay	24. Ay	
Ortalama	9.90	8.66	8.51	<0.001
Standart Deviasyon	1.925	1.969	1.430	
Minimum	6	5	6	
Maksimum	14	14	14	



**Grafik 2.** Glargin U300 tedavisi başlangıç, 12.ay, 24. ay HbA1c (%) düzeyi değişimi

Glargin U300 tedavisi alan hastaların acil servise başvuruya neden olacak şiddette hipoglisemi geçirme sıklığı değerlendirildi. Glargin U300 tedavisi alan 96 hastanın 6'sında (%6.3) hipoglisemi atağı geliştiği saptandı. Hastalar ilk tedavi açısından değerlendirildiğinde bazal- bolus tedavisi alırken glargin U300 kullanmaya

başlayan hastaların (n=21) 4 hipoglisemi atağı ile ilk sırada yer aldığı görüldü. Diğer iki hipoglisemi atağından birinin daha önce diyabet tedavisi almamış bir hastada, diğerinin ise oral antidiyabetik alırken glargin U300 tedavisi başlanan bir hastada meydana geldiği belirlendi (Tablo 4).

**Tablo 4.** Glargin U300 tedavisi başlanması sonrası gelişen hipoglisemik atak

Tedavi Şekli	Hasta sayısı	Hipoglisemik atak n (%)
Tedavi almayan	6	1 (16.7)
Oral antidiyabetik	36	1 (2.8)
Bazal insülin	13	0
Karışım insülin	20	0
Bazal bolus insülin	21	4 (19)

## Tartışma

Çalışmamız, daha önce farklı antidiyabetik tedavi protokolleri alırken glargin-300 tedavisine geçilen tip 2 DM'li hastalarda, bu insülinin kan glukoz düzeyleri ve %HbA1c üzerine etkisini araştırmayı amaçlamaktaydı. Daha önce glargin U300 tedavisi verilen Tip1 DM li hastalarda 6. aydan sonra plazma glukoz düzeyi ve HbA1c düzeyinin ve hipoglisemi ataklarının anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir.<sup>11</sup> Başka bir çalışmada %70 ultra uzun etkili insülin degludec ve %30 insülin aspart içeren diğer bir ultra uzun etkili insülin preparatının 6 ay süreyle Tip 2 DM de, plazma glukoz düzeyleri, HbA1c yüzdesi, hipoglisemi atak sıklığı üzerine etkisi değerlendirilmiş, 6 ay sonunda plazma glukoz düzeyi, HbA1c, hipoglisemi ataklarında anlamlı olarak azalma saptanmıştır.<sup>12</sup> Ancak araştırma konusu insülinin 6 ay gibi kısa vadedeki etkinliği incelenmiştir. Çalışmamızda ise glargin U300'ün uzun dönem (2 yıl boyunca) etkinliği değerlendirilmiştir ve hasta sayısı daha fazladır.

Çalışmamızda Tip 2 DM hastalarında insülin glargin U300 tedavisi öncesi ortalama plazma glukoz düzeyi  $252.9 \pm 92.554$  iken, insülin glargin U300 tedavisi başladıktan sonraki 12. ayda ortalama plazma glukoz düzeyi anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. 24. ayda yapılan ölçümde ortalama kan

glukoz düzeyindeki azalma başlangıca göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada NPH insülininden glarginU300'e geçiş yapan hastaların 6. ay HbA1c düzeylerinin başlangıca göre anlamlı olarak düştüğü ve hipoglisemi ataklarının özellikle 65 yaş üstü hastalarda anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir.<sup>13</sup> Benzer şekilde başka bir randomize kontrollü çalışmada glargin U300'ün 6. ayın sonunda ortalama kan şekerinde glargin U-100'e göre benzer glisemik kontrol sağladığı ama hipoglisemik atakların anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir.<sup>14</sup> Ancak bahsi geçen her iki çalışmada da hastaların takibi 6. ayda sonlandırılmıştır. Çalışmamızda ise glargin U300'ün uzun dönem etkinliği araştırılmıştır.

Deque N ve arkadaşları glargin U-100 ve glargin U300 kullanan hastalarda 18 ay sonunda HbA1c düzeylerinin benzer şekilde %8.1'e düştüğünü ancak glargin U300 ile daha yüksek doza ihtiyaç duyulduğunu göstermişlerdir.<sup>15</sup> Van Mark G ve arkadaşları Tip1 veya Tip 2 diyabeti olan glargin U300 ve glargin U-100 kullanan kayıtlı hastaları karşılaştırdıklarında, etkinlik ve güvenlik profiline ve HbA1c seviyelerinin benzer olduğunu ancak ciddi hipogliseminin glargin U300 kullananlarda daha az görüldüğünü göstermişlerdir.<sup>16</sup> Tibaldi J ve arkadaşlarının çalışmasında 6 ay sonunda HbA1c düşüşü

%1.22 olarak saptanmış, bunun yanı sıra şiddetli hipoglisemi atağı sıklığı anlamlı olarak azalmıştır.<sup>17</sup> HbA1c deki düşüş oranları çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, insülin glarginU-100 tedavisi alan yetişkin Tip 2 DM hastalarında sürekli kan şekeri ölçümü ile hipoglisemi (kan şekeri < 60 mg/dl) sıklığı %56.9 olarak belirlenmiştir. Hastalar tarafından yapılan aralıklı kan şekeri ölçümlerinde hipoglisemi sıklığı % 26.4 olarak saptanmıştır.<sup>18</sup>Bu belirgin fark, hipoglisemi ataklarının çoğunun hastalar tarafından fark edilmediğini yeterince göstermektedir. Bu gözlemi destekleyen başka bir çalışmada ise hastaların %75'inin sürekli kan şekeri ölçümü ile gösterilen hipoglisemi ataklarını (kan şekeri <70 mg/dl) fark etmedikleri saptanmıştır.<sup>19</sup> Şiddetli hipoglisemiler acil servis başvurusu ile sonuçlanmaktadır. Beş yıldan fazla insülin kullanan Tip 2 DM hastalarının yaklaşık %25'inde şiddetli hipoglisemi ataklarının geliştiği bilinmektedir. Hatta bu oranın Tip 1 DM hastalarında tanıdan sonraki ilk 5 yılda gelişen hipoglisemik ataklara yakın olduğu bildirilmiştir.<sup>20</sup> Çalışmamızda hastaların acil servise başvurmasını gerektiren hipoglisemi ataklarının sıklığı değerlendirildi. Glargin U300 tedavisine geçen hastalarda hipoglisemi atağı sıklığı % 6.3 olarak bulundu. Bu oran literatür ile uyumludur. CONCLUDE çalışmasında glargin U300 kullanan hastalarda semptomatik hipoglisemi ataklarının oranı %9.4 olduğu gösterilmiştir.<sup>21</sup> Glargin U300 kullanan Tip 2 DM hastalarında şiddetli hipoglisemi ataklarının sıklığı diğer insülin preparatlarını kullanan hastalara göre daha düşük görünmektedir. İnsülin kullanan Tip 2 DM hastalarında şiddetli hipoglisemik atak oranının %15 ve %17 olduğu iki ayrı çalışmada gösterilmiştir.<sup>22,23</sup>

DM giderek artan hem ekonomik, hem yaşam kalitesini etkileyen önemli bir halk sağlığı problemidir. Hastaların yaşam kalitesini koruyacak, komplikasyonları önleyecek birçok tedavi yöntemi geliştirilmektedir. Bu tedavilerde biri olan glargin U300 insülin, hipoglisemi yapma oranı düşük ve etkin bir uzun etkili bazal insülin seçimidir.

**Araştırmanın Sınırlılıkları:** Tek merkezli ve örneklem sayısı az kesitsel bir çalışma olması nedeni ile tüm tip 2 diyabet hastalarına genellenememesi ve retrospektif bir çalışma olması nedeni ile hastaların tedavi öncesi ve sonrası kilo ve kullanılan insülin dozlarına ulaşamamasıdır. Çalışmamızın güçlü yönü, bölgemizde 24 ay gibi uzun dönemde yapılan ilk gözlem çalışması olmasıdır.

**Yazar katkısı:** D.G.: Literatür araştırması, verilerin toplanması ve makale yazımı, eleştirel inceleme, A.S.Y.: Literatür araştırması, verilerin toplanması ve makale yazımı

**Çıkar çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemektedir.

**Mali destek:** Çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

#### **Kaynaklar**

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels; 2019. <http://www.diabetesatlas.org>; <https://www.idf.org/aboutdiabetes/complications.html> 01.04.2023 tarihinde erişilmiştir.
2. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus Statement By The American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2020 Executive Summary. *Endocrine Practice*, 2020;26(1):107-139. doi:10.4158/CS-2019-0472
3. Ostenson CG, Geelhoed-Duijvestijn P, Lahtela J, Weitgasser R, Markert Jensen M, Pedersen-Bjergaard U. Self-reported non-severe hypoglycaemic events in Europe. *Diabet Med*. 2014;31(1):92-101. doi:10.1111/dme.12261
4. Home P, Naggar NE, Khamseh M, et al. An observational non-interventional study of people with diabetes beginning or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries: the A1chieve study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):352-63. doi:10.1016/j.diabres.2011.10.021

5. Brod M, Rana A, Barnett AH. Impact of self-treated hypoglycaemia in type 2 diabetes: a multinational survey in patients and physicians. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(12):1947–58. doi:10.1185/03007995.2012.743457
6. Rosenzweig JL, Conlin PR, J Gonzalvo JD, et al. 2019 Endocrine Society Measures Set for Older Adults With Type 2 Diabetes Who Are at Risk for Hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):969–990. doi: 10.1210/clinem/dgz250. doi:10.1210/clinem/dgz250
7. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, 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. doi:10.2337/dc12-0413
8. Owens DR, Matfin G, Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: what progress have we made? *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(2):104–19. doi:10.1002/dmrr.2469
9. Maiorino MI, Petrizzo M, Capuano A, et al. The development of new basal insulins: is there any clinical advantage with their use in type 2 diabetes? *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(6):799–808. doi:10.1517/14712598.2014.895812
10. Woo VC. New insulins and new aspects in insulin delivery. *Can J Diabetes.* 2015;39(4):335–43. doi:10.1016/j.cjcd.2015.04.006
11. Kişioğlu SV, Demir AS, Tufekci D, et al. Clinical research of insulin glargine U300 in type 1 diabetes mellitus patients with frequent hypoglycaemia: real-world experience. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2021;6:e102-e108. Published 2021 Apr 20. doi:10.5114/amsad.2021.105562
12. Haliloglu O, Korkmaz M, Korkmaz OP, Sahin S, Durcan E, Siva ZO. Retrospective evaluation of insulin degludec/insulin aspart co-formulation therapy in patients with type 2 Diabetes Mellitus: A single-center experience. *Ann Med Res.* 2020;27(7):1961-1965. DOI: 10.5455/annalsmedres.2020.04.363
13. Wolnik B, Hryniewiecki A, Pisarczyk-Wiza D, Szczepanik T, Klupa T. Switching from Neutral Protamine Hagedorn (NPH) Insulin to Insulin Glargine 300U/mL in Older and Younger Patients with Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of a Multicenter, Prospective, Observational Study. *Diabetes Ther* 2022;13:301–310. <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01199-4>
14. Yki-Jarvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, et al on behalf of the EDITION 2 Study Investigators. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Oral Agents and Basal Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 2). *Diabetes Care.* 2014;37:3235-3243. | DOI: 10.2337/dc14-0990.
15. Duque N, Artime E, Romera I, et al. Real-World Use of Insulin Glargine U100 and U300 in Insulin-Naïve Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: DosInGlar Study. *Advances in Therapy [Internet].* 2021 May 29;38(7):3857–71. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01773-z>
16. Van Mark G, Lanzinger S, Sziegoleit S, et al. Characteristics of Patients with Type-1 or Type-2 Diabetes Receiving Insulin Glargine U300: An Analysis of 7268 Patients Based on the DPV and DIVE Registries. *Advances in Therapy [Internet].* 2019 May 22;36(7):1628–41. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00983-w>
17. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, et al. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism [Internet].* 2019 Apr;21(4):1001–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.13616>
18. Zick R, Petersen B, Richter M, Haug C, SAFIR Study Group. Comparison of



- continuous blood glucose measurement with conventional documentation of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes on multiple daily insulin injection therapy. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9:483–92. doi: 10.1089/dia.2007.0230
19. Gehlert RR, Dogbey GY, Schwartz FL, Marling CR, Shubrook JH. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes--More Common Than You Think: A Continuous Glucose Monitoring Study. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9:999–1005. doi: 10.1177/1932296815581052
20. Heller SR, Peyrot M, Oates SK, Taylor AD. Hypoglycemia in patient with type 2 diabetes treated with insulin: it can happen. *BMJ Open Diab Res Care*, 2020;8:e001194. doi:10.1136/bmjdr-2020-001194.
21. Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, Baj, et al; CONCLUDE Study Group. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. *Diabetologia*, 2020;63(4):698-710. doi: 10.1007/s00125-019-05080-9.
22. Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, Frier BM. Hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabetic Medicine*, 2003;20(12):1016–21. doi: 10.1046/j.1464-5491.2003.01072.x
23. Akram K, Pedersen B U, Carstensen B, Borch-Johnsen K, Thorsteinsson B. Frequency and risk factors of severe hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: a cross-sectional survey. *Diabetic Medicine*. 2006;23(7):750–6. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01880.x.