



Manfaat Klinis *Insulin Glargine U300* - *Insulin Basal Generasi Kedua*

Nanang Miftah Fajari
RSUD Ulin, Banjarmasin, Indonesia

ABSTRAK

Diabetes yang tidak diobati dapat menyebabkan komplikasi dan meningkatkan risiko kematian. Banyak pasien diabetes melitus tipe 2 akan memerlukan obat suntik dalam 5-10 tahun setelah diagnosis, setelah kegagalan terapi 2 atau 3 antidiabetik oral. Penambahan *insulin* basal dapat ditoleransi dengan baik, lebih efektif dengan risiko hipoglikemia dan kenaikan berat badan yang lebih kecil dibandingkan rejimen *insulin* lainnya, namun berisiko hipoglikemia. *Insulin glargine U300* dengan formulasi khusus menurunkan risiko hipoglikemia pasien diabetes.

Kata Kunci: Diabetes melitus tipe 2, *insulin* basal, *insulin glargine*.

ABSTRACT

Untreated diabetes can lead to complications and increase the risk of death. Many patients with type 2 diabetes will require injectable medication within 5-10 years after diagnosis, following the failure of two or three oral antidiabetic therapies. Adding basal insulin can be well tolerated, more effective with lower risks of hypoglycemia and weight gain compared to other insulin regimens, but it carries a risk of hypoglycemia. *Insulin glargine U300*, with its special formulation, reduces the risk of hypoglycemia in diabetic patients. **Nanang Miftah Fajari. Clinical Use of *Insulin Glargine U300* – Second Generation Basal Insulin.**

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, basal insulin, *insulin glargine*.



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

Pendahuluan

Diabetes sudah menjadi epidemi global. Sekitar 536 juta orang di seluruh dunia menderita diabetes pada tahun 2021. Prevalensi diabetes di seluruh dunia pada tahun 2045 diperkirakan mencapai kira-kira 783 juta. Populasi pasien diabetes di Indonesia menurut IDF Atlas 2021 adalah 19,5 juta.¹ Sekitar 6,7 juta orang dewasa meninggal karena diabetes atau komplikasinya pada tahun 2021. Total pengeluaran kesehatan untuk diabetes diperkirakan mencapai USD 966 miliar.¹

Komplikasi diabetes dapat dicegah dengan kontrol glikemik yang baik.¹ Studi di beberapa negara berpenghasilan rendah (Indonesia, Peru, Rumania, dan Afrika Selatan) menyimpulkan bahwa kontrol glikemik pasien diabetes, baik rawat inap maupun rawat jalan, di negara ini sering buruk, komplikasinya banyak dan berisiko tinggi terhadap penyakit kardiovaskular.² Diabetes yang tidak diobati dapat menyebabkan komplikasi dan meningkatkan risiko kematian. Komplikasi

jangka panjang diabetes melitus tipe 2 meliputi mikroangiopati (nefropati, retinopati, neuropati) dan makroangiopati (penyakit pembuluh darah perifer, penyakit arteri koroner, *stroke*). Kunci utama pencegahan komplikasi jangka panjang diabetes tipe 2 adalah kontrol glikemik. Penelitian UKPDS³ membuktikan bahwa setiap pengurangan 1% HbA1c dapat menurunkan 37% komplikasi mikrovaskular, 21% luaran terkait diabetes, 14% infark miokard, dan 14% kematian akibat diabetes.³ Penelitian ADVANCE⁴ menunjukkan hubungan antara kadar HbA1c dengan komplikasi vaskular dan kematian pada pasien diabetes melitus tipe 2. Pasien dengan HbA1c <7% lebih sedikit mengalami kejadian makrovaskular, mikrovaskular, dan semua penyebab kematian daripada pasien dengan HbA1c >7%.³

Perjalanan Penyakit DM Tipe 2

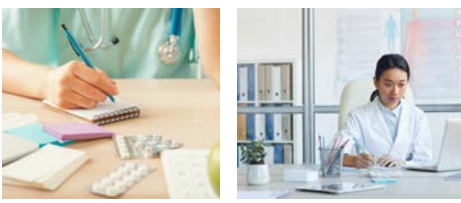
Banyak pasien diabetes melitus tipe 2 akan memerlukan obat suntik dalam 5-10 tahun setelah diagnosis, setelah kegagalan terapi 2 atau 3 OAD (obat antidiabetik oral).

Penambahan *insulin* basal merupakan pilihan rasional karena dapat ditoleransi dengan baik, lebih efektif mengontrol kadar gula darah dengan risiko hipoglikemia dan kenaikan berat badan yang lebih sedikit dibandingkan rejimen *insulin* lainnya.⁵ Penelitian terbaru saat ini, *insulin* basal analog durasi kerja lebih lama memiliki risiko hipoglikemia lebih rendah daripada generasi *insulin* basal sebelumnya.⁵ Selain itu, perkembangan terbaru menggunakan sediaan *insulin* konsentrat menyebabkan volume injeksi berkurang, sehingga lebih nyaman bagi pasien.⁵

Hambatan Inisiasi Terapi *Insulin*

Untuk memulai terapi *insulin*, banyak hambatan dari sisi pasien ataupun dokter/petugas kesehatan. Hambatan dari sisi pasien di antaranya keyakinan bahwa pengobatan *insulin* adalah kegagalan pribadi,⁶ kurangnya penjelasan tentang alasan dan manfaat untuk memulai *insulin*, kurangnya edukasi dan dukungan individu, serta kurang percaya diri dalam titrasi dosis.⁷ Selain itu, ada asumsi jika

Alamat Korespondensi email: miftah.cdk@gmail.com



dosis tinggi berarti penyakitnya bertambah parah,⁶ takut ketergantungan, dan takut disuntik masih menjadi alasan utama pasien tidak mau menggunakan *insulin*.⁷ Hambatan dari sisi dokter/tenaga kesehatan antara lain kurangnya waktu/dukungan,⁷ kelangkaan sumber daya,⁷ pendekatan pengobatan tidak konsisten dan/atau tidak memadai,⁸ kurang percaya diri dalam pelatihan inisiasi *insulin*,⁸ biaya layanan kesehatan,⁸ serta adanya inersia klinis.⁸ Hambatan dari sisi pasien dan dokter/tenaga kesehatan yaitu takut hipoglikemia dan penambahan berat badan,⁷ takut rejimen titrasi kompleks,⁷ kesalahpahaman dan kekhawatiran tentang penggunaan *insulin*,⁸ dan ketidakpatuhan.⁹

Studi Pathan, *et al*, memberikan data *real-world* mengenai insiden hipoglikemia pada pasien diabetes tipe 1 dan diabetes tipe 2 dari *Southeast Asian cohort of the International Operations Hypoglycaemia Assessment Tool* (IO HAT) menggunakan metodologi prospektif dan retrospektif. Kejadian hipoglikemia di kawasan Asia Tenggara lebih tinggi secara prospektif dibanding retrospektif mengindikasikan bahwa hipoglikemia kurang dilaporkan di kawasan ini.¹⁰

Penyandang diabetes seringkali mengalami beban emosional dan fisik terkait hipoglikemia.¹¹ Padahal, titrasi *insulin* yang dilakukan dengan hati-hati dapat membantu mencapai kontrol glikemik yang optimal tanpa meningkatkan risiko hipoglikemia secara signifikan.^{12,13} Sebuah survei global pada 3.975 orang dengan diabetes menunjukkan bahwa hipoglikemia adalah beban emosional yang besar bagi pasien.¹¹ Dalam praktik klinis, ketakutan terjadinya hipoglikemia adalah penghalang utama untuk titrasi optimal, kepatuhan, dan mencapai target glikemik dengan *insulin*.^{5,14,15} Ketakutan akan episode hipoglikemik dapat menurunkan kontrol glikemik, menurunkan keinginan pasien untuk kontrol glikemik yang ketat, berkurangnya kesediaan untuk mengintensifkan terapi, kepatuhan yang lebih buruk terhadap terapi diet, juga untuk minum obat. Pasien yang mengalami hipoglikemia cenderung mengonsumsi kadar glukosa yang lebih banyak pada malam hari karena takut akan kejadian hipoglikemia nokturnal.¹⁴

Hipoglikemia selama 3 bulan pertama terapi *insulin* basal adalah prediktor risiko hipoglikemia jangka panjang dalam praktik klinis sehari-hari.

Selama 24 bulan pasca-hipoglikemia tersebut, 8,9% pasien mengalami peristiwa hipoglikemik lanjutan.¹⁶ Banyak pasien dewasa diabetes melitus tipe 2 pengguna *insulin* tidak mencapai target glikemik karena banyak pasien memulai *insulin* basal dengan HbA1c >9%, sehingga hanya sedikit pasien yang dapat mencapai HbA1c ≤7% setelah inisiasi *insulin* basal pada kondisi ini.¹⁶

Solusi Mengatasi Hambatan Inisiasi *Insulin*

Terapi yang efektif membutuhkan keseimbangan antara manfaat kontrol glikemik dan risiko hipoglikemia yang rendah. Kontrol glikemik yang tepat waktu, efektif dan stabil akan mencegah komplikasi dan biaya kesehatan yang lebih rendah.^{13,14} Rejimen yang tidak kompleks dapat meningkatkan kepatuhan dan kualitas hidup. Risiko hipoglikemia yang rendah dapat mengurangi rasa takut terhadap hipoglikemia. Titrasi dosis optimal dan kontrol glikemik yang lebih baik dapat meningkatkan kepatuhan, mengurangi morbiditas dan pemanfaatan sumber daya kesehatan.^{13,14}

Perkembangan *Insulin* Basal

Pada awal 1980-an, pengembangan *insulin* manusia memberikan inovasi dalam terapi *insulin*, terutama terkait dengan *insulin* basal. Analog *insulin* jangka panjang baru, *glargine* dan *detemir*, menunjukkan variabilitas yang lebih sedikit dari hari ke hari dan durasi aksi yang lebih lama, sehingga memungkinkan dosis sekali sehari.¹⁵

Evolusi perkembangan *insulin* basal dari analog *insulin* basal generasi ke-1 hingga ke-2 bertujuan untuk memperbaiki kekurangan preparat *insulin* basal sebelumnya, seperti durasi kerja yang kurang dari 24 jam, kurang fleksibel, masih berisiko tinggi hipoglikemia karena *peak*-nya

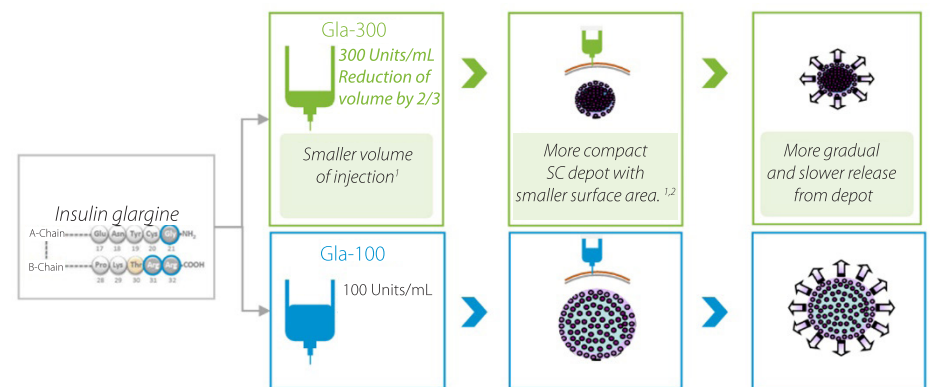
tinggi, menaikkan berat badan, dan sebagainya. *Insulin glargine* 100 U/mL (Gla-100) dan *insulin detemir* (IDet) dikembangkan untuk mengatasi beberapa keterbatasan *insulin* basal awal seperti *insulin* NPH, dengan absorpsi lebih baik, durasi aksi lebih lama, dan risiko hipoglikemia lebih rendah.^{15,17,18}

Meskipun demikian, baik *insulin* Gla-100 maupun Idet masih banyak kekurangannya terutama dari segi durabilitas dan risiko peningkatan berat badan.¹⁸ *Insulin* basal yang bekerja lebih lama dan konstan seperti *insulin glargine* 300 U/mL (Gla-300) dan *insulin degludec* (IDeg), telah dikembangkan untuk variabilitas yang lebih rendah dan durasi aksi lebih lama (>24 jam).^{17,18}

Insulin glargine berbeda dari *insulin* manusia dengan substitusi glisin pada posisi A21 dan penambahan 2 residu arginin ke rantai B. *Insulin glargine* secara kimiawi lebih stabil dan sepenuhnya larut dalam larutan asam. Setelah injeksi subkutan, *insulin glargine* mengendap secara amorf menciptakan depot subkutan pada pH fisiologis. Melalui pematangan enzimatis akan terbentuk metabolit aktif, *insulin* 21A-Gly-manusia, yang dilepaskan perlahan dari depot ke sirkulasi.^{19,20}

Pembentukan depot yang padat menghasilkan pelepasan *insulin* yang lebih bertahap dengan Gla-300 dibanding Gla-100. Dari komposisi ini dihasilkan volume Gla300 lebih kecil dengan luas permukaan lebih kecil, sehingga pelepasan *insulin* ke dalam sirkulasi lebih bertahap dan lebih lambat.

Studi farmakokinetik dan farmakodinamik pada orang dewasa dengan DM tipe 1 menunjukkan variabilitas glukosa yang



Gambar 1. Perbandingan farmakokinetik *insulin* Gla-300 dengan Gla-100.¹⁸

ANALISIS

lebih stabil pada Gla-300 dibanding Gla-100. Variabilitas PK dan PD 50% dan 17% lebih rendah dengan Gla-300.¹⁸ Profil *insulin* 24 jam untuk Gla-300 lebih datar dan lebih konstan selama 24 jam dibandingkan dengan Gla-100. Kadar *insulin* dalam darah lebih konsisten selama 24 jam dengan Gla-300 vs Gla-100.¹⁸ Jika dibandingkan dengan sesama *insulin* basal generasi terbaru, studi farmakokinetik dan farmakodinamik Gla-300 vs IDeg-100 pada diabetes tipe 1 menunjukkan variabilitas glukosa lebih rendah dibanding IDeg.¹⁹

Profil penurunan kadar glukosa oleh Gla-300 lebih konstan dan berkepanjangan dapat mempertahankan kontrol glukosa darah yang ketat selama sekitar 30 jam. Selain itu, didapatkan fluktuasi harian dan variabilitas gula darah yang rendah setiap harinya. Gla-300 memiliki profil *steady-state* yang lebih stabil dan lebih merata pada dosis 0,4 U/kg/hari vs IDeg-100.^{18,19}

Studi Klinik *Insulin Glargine* U300

Studi Gla-300 pada diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, dan populasi khusus, yaitu studi EDITION¹⁸⁻²¹ mendapatkan hasil non-inferioritas terhadap Gla-100 dalam hal penurunan HbA_{1c}. Penggunaan Gla-300 jika dibandingkan dengan Gla-100 dapat menurunkan risiko hipoglikemia selama periode titrasi. Studi EDITION²⁰ menjelaskan bahwa insiden hipoglikemia lebih rendah pada Gla-300 jika dibandingkan Gla-100. Hal lain dari studi ini adalah Gla-300 lebih fleksibel waktu penyuntikannya karena jendela dosisnya sekitar 6 jam.²¹⁻²³

Pada studi BRIGHT²³ pada pasien diabetes melitus tipe 2, jika dibandingkan dengan sesama *insulin* basal generasi kedua, didapatkan hasil non-inferioritas Gla-300 vs IDeg-100 dalam penurunan HbA_{1c} pada akhir studi. Insiden dan kejadian hipoglikemia dalam 24 jam sebanding antara Gla-300 vs IDeg-100, dengan insiden dan tingkat yang lebih rendah selama periode titrasi dengan Gla-300. Profil glukosa darah harian dan variabilitas serupa dengan hasil IDeg pada awal dan akhir studi.²³

Studi perbandingan tidak langsung Gla-300 vs premix IDeg/Asp pada pasien diabetes tipe 2 *insulin-naïve* (tidak pernah menggunakan *insulin* sebelumnya) didapatkan hasil kontrol glikemik serupa dan penambahan berat badan yang lebih sedikit pada Gla-300. Gla-

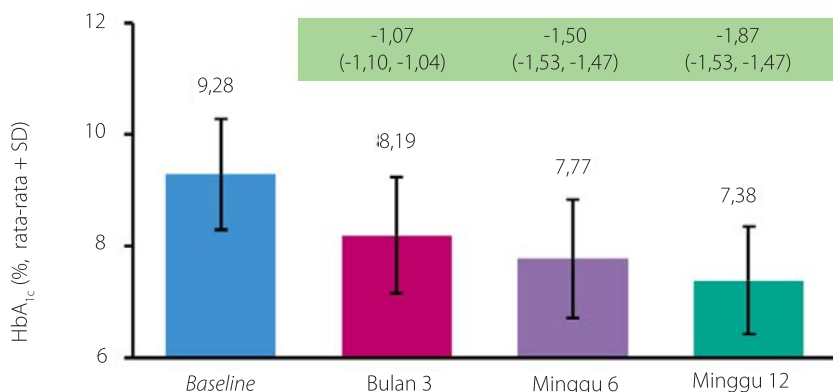
300 memiliki risiko hipoglikemia 24 jam yang lebih rendah dibandingkan premix IDeg/Asp.²⁴ Sebuah studi yang menarik mengeksplorasi efektivitas Gla-300 pada pasien diabetes mellitus tipe 1. Hasilnya menunjukkan bahwa Gla-300 memberikan kontrol glikemik yang sama baiknya dengan Gla-100, tetapi dengan risiko hipoglikemia berat yang lebih rendah. Selain itu, tingkat hipoglikemia nokturnal juga tercatat lebih rendah selama delapan minggu pertama pengobatan, saat pasien masih dalam proses titrasi *insulin*. Temuan ini menyoroti potensi Gla-300 sebagai pilihan yang lebih aman bagi pasien yang membutuhkan pengelolaan diabetes yang lebih baik.²⁵

Hasil studi lain menunjukan bahwa Gla-300 memberikan kontrol glikemik yang serupa dengan risiko hipoglikemia yang sebanding dan insiden hipoglikemia berat yang lebih rendah dibandingkan Gla-100 pada anak-anak dan remaja berusia 6-17 tahun dengan diabetes mellitus tipe 1.²⁶ Gla-

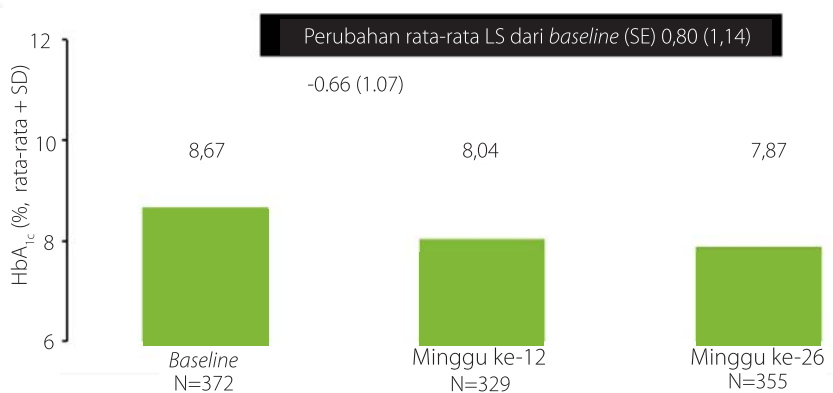
dengan gangguan fungsi ginjal.²⁷ Pada Pasien DM tipe 2 usia >75 tahun atau pasien lansia, Gla-300 menghasilkan penurunan HbA_{1c} yang sebanding dan risiko hipoglikemia yang lebih rendah dibandingkan dengan Gla-100.²⁸

Studi dari Westerbacka, *et al*, membuktikan, bahwa tingkat kelainan kongenital dan keguguran spontan pada penggunaan Gla-100 dan Gla-300 konsisten dengan populasi umum. Hasil ini menunjukkan bahwa tidak ada masalah keamanan terkait penggunaan *insulin glargine* selama kehamilan.²⁹ Sehingga penggunaan Gla-300 dapat dipertimbangkan selama kehamilan.³⁰ Penggunaan Gla-300 pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 yang berpuasa selama bulan Ramadhan dikaitkan dengan rendahnya insiden hipoglikemia berat serta perbaikan kontrol glikemik dari periode sebelum hingga setelah Ramadhan.³¹

Data Real World Evidence *Insulin Glargine* U300



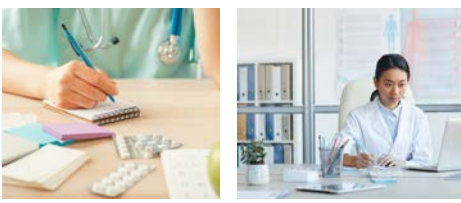
Gambar 2. Studi ATOS: Penurunan HbA_{1c} setelah inisiasi Gla300.



Gambar 3. Studi ARTEMIS: Penurunan HbA_{1c} setelah beralih ke Gla300.

300 juga meningkatkan kontrol glikemik dan mengurangi risiko hipoglikemia dibandingkan Gla-100 pada pasien diabetes melitus tipe 2

Studi *real world evidence* Gla 300, yaitu ATOS,³² ARTEMIS,³³ DELIVER G³⁴ menunjukkan hasil sebagai berikut.



ATOS adalah studi *real world* prospektif 12 bulan observasional, *multicenter* di beberapa negara, termasuk Indonesia, yang bertujuan melihat efikasi dan keamanan penggunaan *insulin glargine* 300 U/mL pada pasien DM tipe 2 yang belum terkontrol dengan OAD.³² ATOS menunjukkan bahwa penggunaan Gla 300 dapat menurunkan HbA1C secara signifikan pada orang dengan DM tipe 2 yang mendapat obat diabetes oral di berbagai wilayah geografis. Insiden hipoglikemia simtomatik dilaporkan rendah pada bulan 6 dan 12.³²

ARTEMIS adalah studi *real world multinational, prospective, interventional, single-arm*, fase IV, yang menilai efikasi dan keamanan *insulin glargine* 300 U/mL (Gla-300) selama 26 minggu pada pasien DM tipe 2 yang belum terkontrol dengan *insulin* basal di beberapa

negara, termasuk Indonesia. Hasilnya adalah penurunan HbA1c bermakna secara klinis pada pasien DM tipe 2 yang beralih ke Gla-300.³³

DELIVER-G adalah analisis retrospektif data *electronic medical record* AS antara 1 Maret 2014 hingga 31 Maret 2020 pada pasien yang mendapat GLP1RA. Secara keseluruhan, HbA1c menurun signifikan setelah intensifikasi pengobatan dengan penambahan Gla-300 ($-0,97 \pm 1,6\%$; $p < 0,0001$). Selain itu, didapatkan secara signifikan lebih banyak pasien mencapai kontrol HbA1c ($<7\%$ atau $<8\%$) setelah penambahan Gla-300. Tidak ada perubahan signifikan dalam berat badan (108,0 vs 108,4 kg) atau BMI (35,8 vs 36,1 kg/m²) setelah penambahan Gla-300 ke GLP-1RA. Tidak ada perubahan insiden atau tingkat kejadian hipoglikemia setelah penambahan Gla-300.³⁴

Berdasarkan rekomendasi para ahli di Asia Pasifik, jika tersedia dan dapat diakses oleh pasien, *insulin* basal generasi terbaru seperti *insulin glargine* U300 lebih disarankan untuk digunakan terlebih dahulu.³⁵

SIMPULAN

Diabetes adalah penyakit kronik progresif yang akan membutuhkan *insulin*. *Insulin* basal generasi ke-2, seperti *insulin glargine* 300 U/mL, merupakan *insulin glargine* dengan formulasi khusus yang memiliki manfaat klinis di antaranya rendah risiko hipoglikemia, durasi kerja lebih panjang dan lebih stabil menurunkan glukosa darah, dan waktu penyuntikan lebih fleksibel dibandingkan *insulin glargine* 100 U/mL.

DAFTAR PUSTAKA

1. Boyko E, Magliano DJ, Karuranga S, Piemonte L, Riley P, Saeedi P, et al. IDF diabetes atlas 2021 [Internet]. 2021. Available from: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf.
2. Soetedjo NNM, McAllister SM, Ugarte-Gil C, Firanescu AG, Ronacher K, Alisjahbana B, et al. Disease characteristics and treatment of patients with diabetes mellitus attending government health services in Indonesia, Peru, Romania and South Africa. *Trop Med Int Health*. 2018;23(10):1118-28. DOI: 10.1111/tmi.13137.
3. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-12. DOI: 10.1136/bmj.321.7258.405.
4. The ADVANCE trial: Results, clinical implications and perspectives. An article from the e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice Vol. 6, No 28 - 18 Mar 2008.
5. Karter AJ, Subramanian U, Saha C, Crosson JC, Parker MM, Swain BE, et al. Barriers to insulin initiation: The translating research into action for diabetes insulin starts project. *Diabetes Care* 2010;33(4):733-5. DOI: 10.2337/dc09-1184.
6. Al Mazrou'i A, Al Khusaibi G, Ward MA, Alkhaifi M, Theodorson T. Barriers in initiating insulin treatment in type 2 diabetes mellitus among physicians in Wilayat of Bowsheer in Oman. *J Family Med Community Health* 2015;2(3):1034. DOI: <https://doi.org/10.47739/2379-0547/1034>.
7. Simon AC, Gude WT, Holleman F, Hoekstra JB, Peek N. Diabetes patients' experiences with the implementation of insulin therapy and their perceptions of computer-assisted self-management systems for insulin therapy. *J Med Internet Res*. 2014;16(10):e235. DOI: 10.2196/jmir.3198.
8. Ross SA, Tildesley HD, Ashkenas J. Barriers to effective insulin treatment: The persistence of poor glycemic control in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(Suppl 3):13-20. DOI: 10.1185/03007995.2011.621416.
9. Khunti K, Davies MJ, Kalra S. Self-titration of insulin in the management of people with type 2 diabetes: A practical solution to improve management in primary care. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(8):690-700. DOI: 10.1111/dom.12053.
10. Pathan F, Goh SY, Rudijanto A, Gadekar A, Jain A, Nicodemus N Jr. Hypoglycaemia among insulin-treated patients with diabetes: Southeast Asia cohort of IO HAT study. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2018;33(1):28-36. DOI: 10.15605/jafes.033.01.05.
11. Lin YK, Agni A, Chuisano S, Fetters MD, Funnell M, Pop-Busui R, et al. Patient-reported usefulness and challenges in using hypoglycemia-informing features of continuous glucose monitors to manage hypoglycemia. *Sci Diabetes Self Manag Care* 2023;49(3):229-38. DOI:10.1177/26350106231168859.
12. Ahren B. Avoiding hypoglycemia: A key to success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:155-63. DOI: 10.2147/VHRM.S33934.
13. Russell-Jones D, Pouwer F, Khunti K. Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):488-96. DOI: 10.1111/dom.13132.
14. Mauricio D, Meneghini L, Seufert J, Liao L, Wang H, Tong L, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(8):1155-64. DOI: 10.1111/dom.12927.
15. Eliaschewitz FG, Barreto T. Concepts and clinical use of ultra-long basal insulin. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:2. DOI: 10.1186/s13098-015-0117-1.



16. Pettus J, Cavaola TC, Tamborlane WV, Edelman S. The past, present, and future of basal insulins. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(6):478–96. DOI: 10.1002/dmrr.2763.
17. Hedrington MS, Pulliam L, Davis SN. Basal insulin treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13:S33-42. DOI: 10.1089/dia.2011.0062.
18. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 Units · mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL⁻¹. *Diabetes Care* 2015;38(4):637-43. DOI: 10.2337/dc14-0006.
19. Bailey TS, Pettus J, Roussel R, Schmider W, Maroccia M, Nassr N, et al. Morning administration of 0.4U/kg/day insulin glargine 300U/mL provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2018;44(1):15-21. DOI: 10.1016/j.diabet.2017.10.001.
20. Yki-Jarvinen H, Bergenstal R, Ziemer M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, et al. 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(12):3235-43. DOI: 10.2337/dc14-0990.
21. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemer M, Sestakauskas K, Goyeau H, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: A randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(4):386-94. DOI: 10.1111/dom.12438.
22. Roussel R, Ritzel R, Boelle-Le Corfec E, Balkau B, Rosenstock J. Clinical perspectives from the BEGIN and EDITION programmes: Trial-level meta-analyses outcomes with either degludec or glargine 300U/mL vs glargine 100U/mL in T2DM. *Diabetes Metab.* 2018;44(5):402-9. DOI: 10.1016/j.diabet.2018.02.002.
23. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/ml versus insulin degludec 100 units/ml in insulin-naïve type 2 diabetes: The randomized head-to-head bright trial. *Diabetes Care.* 2018;41(10):2147-54. DOI: 10.2337/dc18-0559.
24. Galstyan GR, Tirosh A, Vargas-Uricoechea H, Mabunay MA, Coudert M, Naqvi M, et al. Real-world effectiveness and safety of insulin glargine 300 u/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes: The ATOS study. *Diabetes Ther.* 2022;13(6):1187-202. DOI: 10.1007/s13300-022-01266-4.
25. Sethi B, Al-Rubeaan K, Unubol M, Mabunay MA, Berthou B, Pilorget V, et al. Efficacy and safety of insulin glargine 300 u/ml in people with type 2 diabetes uncontrolled on basal insulin: The 26-week interventional, single-arm artemis-dm study. *Diabetes Ther.* 2022;13(7):1395-408. DOI: 10.1007/s13300-022-01271-7.
26. Bailey TS, Gill J, Jones S M, Shenoy L, Nicholls C, Westerbacka J. Real-world outcomes of addition of insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) to glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) therapy in people with type 2 diabetes: The DELIVER-G study. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(8):1617-22. DOI: 10.1111/dom.14739.
27. Ritzel R, Ghosh S, Emral R, Malek R, Zeng L, Mabunay MA, et al. Comparative efficacy and safety of Gla-300 versus IDegAsp in insulin-naïve people with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on oral anti-diabetics. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(9):2495-504. DOI: 10.1111/dom.15121.
28. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemer M, Rojas M, Espinasse M, et al. New insulin glargine 300 units/ml versus glargine 100 units/ml in people with type 1 diabetes: A randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). *Diabetes Care* 2015;38(12):2217-25. DOI: 10.2337/dc15-0249.
29. Danne T, Tamborlane WV, Malievsky OA, Franco DR, Kawamura T, Demissie M, et al. Efficacy and safety of insulin glargine 300 units/ml (gla-300) versus insulin glargine 100 units/ml (gla-100) in children and adolescents (6-17 years) with type 1 diabetes: Results of the EDITION JUNIOR randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2020;43(7):1512-9. DOI: 10.2337/dc19-1926.
30. Javier Escalada F, Halimi S, Senior PA, Bonnemaire M, Cali AMG, Melas-Melt L, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia benefits with insulin glargine 300 U/mL extend to people with type 2 diabetes and mild-to-moderate renal impairment. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(12):2860-8. DOI: 10.1111/dom.13470.
31. Ritzel R, Harris SB, Baron H, Florez H, Roussel R, Espinasse M, et al. A randomized controlled trial comparing efficacy and safety of insulin glargine 300 units/ml versus 100 units/ml in older people with type 2 diabetes: Results from the SENIOR study. *Diabetes Care* 2018;41(8):1672-80. DOI: 10.2337/dc18-0168.
32. Westerbacka J. Presented at ADA 2022. Los Angeles: New Orleans; 2022, June 3–7.
33. Lantus XR summary of product information. BPOM; 2021.
34. Hassanein M, Buyukbese MA, Malek R, Pilorget V, Naqvi M, Berthou B, et al. Real-world safety and effectiveness of insulin glargine 300 U/mL in participants with type 2 diabetes who fast during Ramadan: The observational ORION study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;166:108189. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108189.
35. Ji L, Luo Y, Bee YM, Xia J, Nguyen KT, Zhao W, et al. Use of basal insulin in the management of adults with type 2 diabetes: An Asia-Pacific evidence-based clinical practice guideline. *J Diabetes* 2023;15(6):474-87. DOI:10.1111/1753-0407.13392.