

Akreditasi PP IAI-2 SKP

Tinjauan atas Terapi Insulin

Johan Indra Lukito

Medical Department, PT. Kalbe Farma Tbk. Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Tujuan terapi insulin adalah meniru pola sekresi insulin endogen individu normal. Berbagai jenis insulin dapat dibagi menjadi 3 kelompok utama, yaitu: insulin kerja cepat/pendek, insulin kerja menengah, dan insulin kerja panjang. Pemilihan regimen insulin disesuaikan dengan berbagai kondisi dan kebutuhan.

Kata kunci: Diabetes, insulin.

ABSTRACT

The goal of insulin therapy is to mimic the pattern of normal endogenous insulin secretion. Various types of insulin can be divided into 3 main groups: fast/short-acting insulin, intermediate-acting insulin, and long-acting insulin. The choice of insulin regimen is adapted to various conditions and needs. **Johan Indra Lukito. Review on Insulin Therapy**

Keywords: Diabetes, insulin.

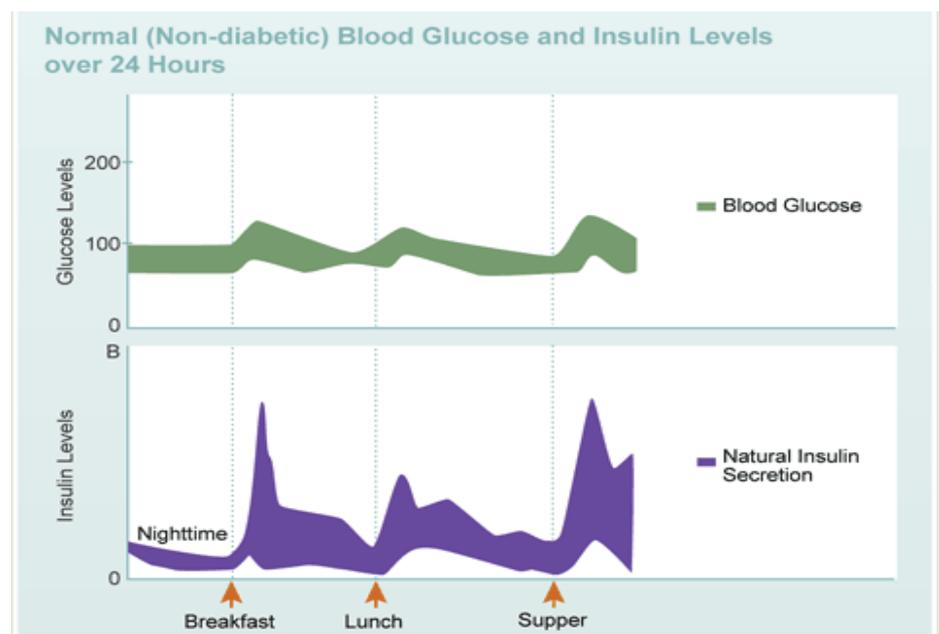
PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kompleks dan progresif yang apabila tidak dikelola dengan baik dapat menyebabkan komplikasi menahun berupa mikroangiopati dan makroangiopati.¹ Secara garis besar ada 2 tipe utama DM, yaitu diabetes melitus tipe 1 (DMT1) dan diabetes melitus tipe 2 (DMT2).^{1,2} DMT1 merupakan diabetes yang disebabkan oleh kerusakan sel beta pankreas yang mengarah pada kekurangan insulin absolut.^{1,2} Pada DMT2 terjadi gangguan sekresi insulin yang progresif dengan latar belakang resistensi insulin.^{1,2} Pada awalnya kendali glukosa darah dapat dicapai dengan perubahan pola hidup dan obat antidiabetes oral ataupun parenteral. Dalam perjalanannya sebagian besar pasien DMT2 akan membutuhkan insulin untuk mengendalikan hiperglikemianya.² Terapi insulin juga diberikan pada penderita DM tipe lain dan DM gestasional.²

Pada individu normal, insulin disekresikan oleh sel beta pankreas pada kondisi basal (puasa) untuk mengendalikan kadar glukosa darah basal. Insulin juga disekresikan saat makan

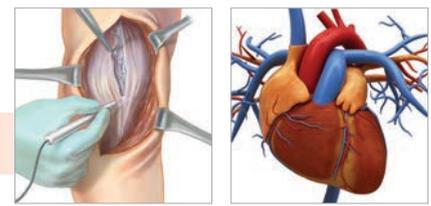
(prandial) untuk mengendalikan kadar glukosa darah sesudah makan.² Pada penderita DM, kekurangan insulin basal menyebabkan hiperglikemia basal, kekurangan insulin

prandial menyebabkan hiperglikemia post-prandial.² Tujuan terapi insulin adalah meniru pola sekresi insulin endogen pada individu normal.² Pada penderita DM, substitusi insulin



Gambar 1. Pola sekresi insulin pada individu non-DM³

Alamat Korespondensi email: johan.lukito@kalbe.co.id



basal bertujuan untuk mengendalikan kadar glukosa darah basal, substitusi insulin prandial bertujuan untuk mengendalikan kadar glukosa darah post-prandial. Pemahaman ini disebut sebagai konsep basal dan prandial.² Sediaan insulin yang tersedia mengikuti konsep basal dan prandial.^{2,3}

Insulin Manusia, Analog Insulin, dan Insulin Protamin

Insulin telah tersedia sejak tahun 1925.³ Awalnya insulin diekstraksi dari pankreas sapi dan babi.³ Pada awal tahun 1980-an, perkembangan teknologi memungkinkan produksi insulin manusia secara sintetik.³ Insulin manusia sintetik telah menggantikan insulin yang berasal dari hewan. Saat ini analog insulin mulai menggantikan insulin manusia.³

Analog merupakan sesuatu yang mirip dengan sesuatu yang lain; analog insulin manusia adalah analog yang telah dirancang untuk meniru pola alami pelepasan insulin tubuh manusia.³ Analog insulin mengalami modifikasi struktur atau asam amino minor, sehingga memiliki karakteristik khusus yang diinginkan jika disuntikkan secara subkutan; penyerapannya dari jaringan lemak lebih mudah diprediksi. Analog insulin bekerja pada sel-sel tubuh seperti insulin manusia.³

Insulin protamin ditemukan oleh Hagedorn, dkk. dengan menggabungkan zat protamin yang berasal dari sperma ikan trout (*Salmo iridius*) dengan insulin.⁴ Jika senyawa ini, yang sedikit larut dalam cairan jaringan, disuntikkan secara subkutan akan perlahan-lahan terurai, sehingga insulin aktif secara bertahap dilepaskan dan diserap, menyebabkan aksi berkelanjutan dan berkepanjangan terhadap kadar glukosa darah.⁴

JENIS INSULIN

Insulin dapat dibagi menjadi 3 kelompok utama, yaitu: insulin kerja cepat/pendek, insulin kerja menengah, dan insulin kerja panjang.^{2,3}

Insulin Kerja Cepat/Pendek:

Kelompok insulin ini diserap cepat dari jaringan lemak subkutan ke aliran darah. Digunakan untuk mengontrol kadar glukosa darah post-prandial dan pada hiperglikemia.

Golongan ini mencakup:^{2,3}

- **Analog Insulin Kerja Cepat (Insulin Aspart, Insulin Lispro, Insulin Glulisine),** memiliki onset kerja 5 hingga 15 menit, efek puncak dalam 1 hingga 2 jam, dan durasi kerja 4-6 jam. Pada semua dosis, onset kerja dan waktu untuk efek puncaknya serupa. Durasi kerja insulin dipengaruhi dosis; dosis beberapa unit dapat bertahan 4 jam atau kurang, sedangkan 25 atau 30 unit dapat bertahan 5 hingga 6 jam.^{2,3}
- **Insulin Manusia Reguler,** memiliki onset kerja setengah jam hingga 1 jam, efek puncak dalam 2 hingga 4 jam, dan durasi kerja 6 hingga 8 jam. Makin besar dosis insulin reguler maka makin cepat onset kerjanya, tetapi makin lama waktu untuk efek puncak dan makin pendek durasi

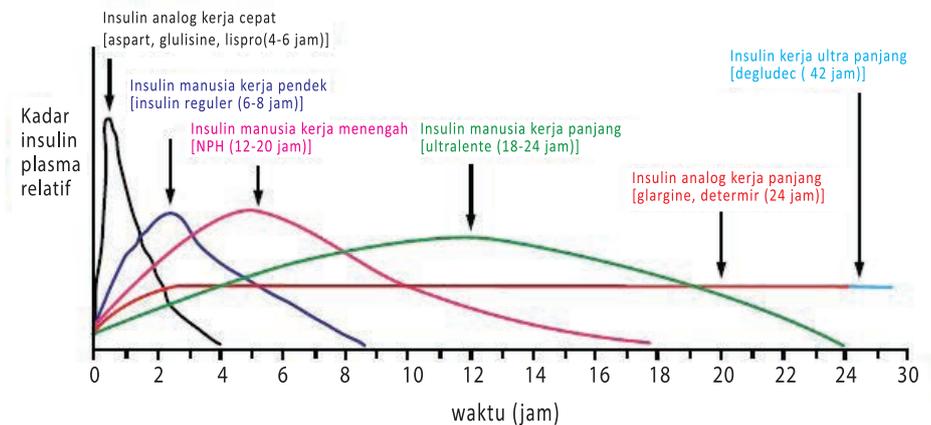
kerjanya.^{2,3}

Insulin Kerja Menengah:

Kelompok insulin ini diserap lebih lambat dan bertahan dengan durasi lebih lama. Digunakan untuk mengontrol kadar glukosa darah basal (semalaman, saat puasa, dan di antara waktu makan).

Golongan ini mencakup:^{2,3}

- **Insulin Manusia NPH (neutral protamine Hagedorn),** memiliki onset kerja 1 hingga 2 jam, efek puncak dalam 4 hingga 6 jam, dan durasi kerja lebih dari 12 jam. Dosis sangat kecil akan memiliki efek puncak lebih awal dan durasi kerja lebih pendek, sedangkan dosis lebih tinggi akan lebih

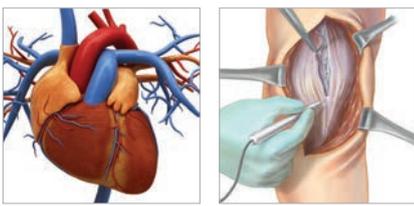


Gambar 2. Pola farmakokinetik berbagai jenis insulin²

Tabel. Regimen terapi insulin pada anak-anak penderita DMT1²

Regimen	Keterangan
Regimen <i>split-mixed</i> Injeksi 1 kali/hari	<ul style="list-style-type: none"> ■ Insulin kerja menengah atau kombinasi kerja cepat/pendek dengan kerja menengah ■ Sering tidak sesuai untuk anak/remaja dengan DMT1 ■ Dapat diberikan untuk sementara pada fase remisi
Injeksi 2 kali/hari	<ul style="list-style-type: none"> ■ Campuran insulin kerja cepat/pendek dan kerja menengah ■ Diberikan sebelum makan pagi dan sebelum makan malam ■ Biasanya diberikan kepada anak-anak yang lebih muda
Injeksi 3 kali/hari	<ul style="list-style-type: none"> ■ Campuran insulin kerja cepat/pendek dengan menengah, diberikan sebelum makan pagi dan malam; insulin kerja cepat/pendek diberikan sebelum makan siang/selingan sore ■ Biasanya digunakan pada anak yang lebih tua dan remaja yang kebutuhan insulinnya tidak terpenuhi dengan regimen 2 x/hari
Regimen basal-bolus	Insulin kerja cepat/pendek diberikan sebelum makan utama (makan pagi, siang, malam), dengan insulin kerja menengah atau kerja panjang diberikan 1 x/hari (pagi atau malam hari).
Pompa insulin	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hanya boleh menggunakan insulin kerja cepat yang diprogram sebagai insulin basal sesuai kebutuhan penderita (biasanya 40-60% dari dosis total insulin harian). ■ Untuk koreksi hiperglikemia saat makan, diberikan dosis insulin bolus yang diaktifkan oleh penderita.

Dimodifikasi dari UKK Endokrinologi Anak & Remaja Ikatan Dokter Anak Indonesia - World Diabetes Foundation. Konsensus nasional pengelolaan diabetes melitus tipe 1. Jakarta, BP IDAI; 2009. p.19-24.



lama mencapai efek puncak dan durasi lebih lama.^{2,3}

- **Insulin Premixed** merupakan kombinasi insulin protamin (NPH atau analog) dengan insulin manusia reguler atau analog insulin kerja cepat. Profil kerja insulin ini adalah kombinasi insulin kerja pendek dan menengah.^{2,3}

Insulin Kerja Panjang

Kelompok insulin ini diserap secara perlahan, dengan efek puncak minimal, dan efek *plateau* stabil yang berlangsung hampir sepanjang hari. Digunakan untuk mengendalikan kadar glukosa darah basal (semalaman, saat puasa, dan di antara waktu makan). Mencakup.^{2,3}

- **Analog Insulin Kerja Panjang (Insulin Glargine, Insulin Detemir)** yang memiliki *onset* kerja 1½ hingga 2 jam. Efek *plateau* selama beberapa jam berikutnya dan diikuti durasi kerja 12-24 jam untuk insulin detemir dan 24 jam untuk insulin glargine.^{2,3}

REGIMEN TERAPI INSULIN

Ada beberapa regimen insulin berbeda yang dipilih sesuai kondisi dan kebutuhan. Regimen insulin saat ini tersedia mulai dari regimen insulin sekali sehari untuk DMT2, regimen basal-bolus, hingga terapi pompa insulin untuk DMT1.⁵

Regimen Insulin Sekali Sehari

Regimen insulin sekali sehari berupa pemberian dosis tunggal insulin setiap hari.⁵ Regimen ini cocok untuk DMT2 yang produksi insulinnya tidak cukup untuk mengendalikan kadar glukosa darah. Pengguna regimen ini umumnya juga perlu meminum obat antidiabetes oral selain insulin.⁵

Jenis insulin yang dipilih dapat berupa insulin kerja panjang tanpa efek puncak atau insulin NPH kerja menengah.⁵ Insulin kerja panjang tanpa efek puncak cocok pada orang dengan hiperglikemia sepanjang hari dan malam serta bermanfaat pada orang yang membutuhkan bantuan untuk menyuntik insulin.⁵ Insulin kerja menengah cocok untuk orang yang mengalami hiperglikemia nokturnal dan di pagi hari, tetapi membaik pada siang hari. Dalam hal ini, perlu dosis insulin sebelum tidur.⁵

Regimen Insulin Dua Kali Sehari

Regimen insulin dua kali sehari umumnya

cocok untuk DMT1 dan DMT2. Pengguna regimen dua kali sehari perlu tetap menjaga rutinitas harian yang konsisten mencakup tiga kali makan dalam sehari.⁵

Regimen insulin dua kali sehari bersifat bifasik karena memiliki dua fase kerja insulin.⁵ Setiap injeksi mengandung campuran insulin kerja pendek dan kerja menengah. Insulin perlu dicampur secara manual melalui jarum suntik atau menggunakan insulin *premixed*.⁵

Regimen insulin dua kali sehari memungkinkan fleksibilitas penyesuaian dosis, tetapi tidak sefleksibel regimen basal-bolus.⁵ Bagi penderita DMT1, regimen insulin dua kali sehari cocok bagi yang memiliki rutinitas sehari-hari yang konsisten. Bagi penderita DMT2, regimen insulin dua kali sehari dapat bermanfaat bagi orang yang mengalami hiperglikemia setelah makan.⁵

Regimen Basal-Bolus

Regimen basal-bolus berupa pemberian insulin kerja panjang atau menengah dikombinasikan terpisah dengan injeksi insulin kerja pendek atau cepat pada setiap makan.⁵ Regimen basal-bolus umumnya digunakan oleh penderita DMT1 dan mungkin juga cocok untuk DMT2.⁵

Regimen basal-bolus menawarkan keuntungan berupa lebih banyak fleksibilitas jadwal makan dan variasi dosis dalam merespons kandungan karbohidrat yang berbeda dalam setiap makanan.⁵

Continuous Subcutaneous Insulin Infusion/ Terapi Pompa Insulin

Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), juga dikenal sebagai terapi pompa insulin, melibatkan pompa insulin yang terhubung ke tubuh pengguna.⁵ Ukuran pompa ini tidak jauh lebih besar dari ponsel dan memberikan asupan insulin yang konstan ke dalam tubuh melalui kanula yang dimasukkan ke dalam jaringan lemak subkutan.⁵ Pada saat makan, asupan (bolus) insulin dapat ditingkatkan untuk menjaga kadar glukosa darah.⁵ Terapi pompa insulin umumnya cocok untuk penderita DMT1 yang sulit menjaga kadar glukosa darah dengan menggunakan regimen basal-bolus.⁵

Terapi insulin secara umum berupa:³

- Insulin kerja panjang (insulin glargine/

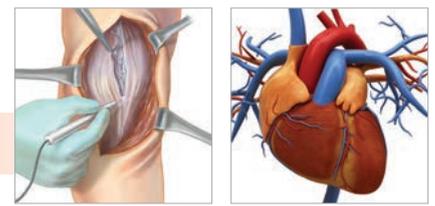
detemir atau NPH), sekali atau dua kali sehari ditambah insulin kerja cepat (aspart, glulisine, lispro, reguler) sebelum makan dan sebelum tidur.

- Insulin kerja panjang (glargine/ detemir atau NPH), sekali sehari
- Insulin reguler dan NPH, dua kali sehari
- Insulin *premixed*; atau analog insulin kerja cepat, atau insulin reguler ditambah dengan NPH, dua kali sehari

Perbandingan Efikasi dan Keamanan Berbagai Jenis Insulin

Tinjauan sistematis dan meta-analisis terhadap uji coba terkontrol acak yang menilai efek terapi analog insulin kerja pendek (aspart, glulisine, lispro) dibandingkan insulin manusia reguler selama minimal 4 minggu terhadap hipoglikemia dan kadar glukosa darah postprandial pada pasien DMT1, menunjukkan bahwa terapi analog insulin kerja pendek terkait dengan penurunan total episode hipoglikemia (*risk rate* 0,93, 95% CI 0,87–0,99), penurunan episode hipoglikemia nokturnal (*risk rate* 0,55, 95% CI 0,40–0,76), dan penurunan episode hipoglikemia berat (*risk rate* 0,68, 95% CI 0,60–0,77); serta kadar glukosa postprandial yang lebih rendah (*mean difference*/MD -19,44 mg / dL; 95% CI -21,49 hingga -17,39) dan kadar HbA1c yang lebih rendah (MD - 0,13%; CI 95% - 0,16 hingga -0,10).⁶

Dalam studi observasional PROGENS BENEFIT, Nabrdalik, dkk. membandingkan efikasi, keamanan, dan kualitas kepuasan pengobatan analog insulin *premixed* dengan insulin *premixed* manusia pada 3264 pasien (53,58% wanita) DMT2.⁷ Sebanyak 2493 pasien (62,77%) dalam kelompok I regimen pengobatan diubah dari analog insulin *premixed* menjadi insulin *premixed* manusia dan 771 pasien (37,23%) dalam kelompok II pengobatan tetap analog insulin *premixed*. Pada akhir penelitian, terdapat penurunan HbA1c pada kedua kelompok; namun signifikan lebih tinggi pada kelompok I (-0,599 vs. -0,406; pada kunjungan 3 vs. kunjungan 1). Dalam studi ini, dosis insulin signifikan lebih tinggi pada kelompok I. Namun, kejadian hipoglikemia ataupun IMT tidak terpengaruh. Kepuasan pengobatan diabetes meningkat pada akhir penelitian dan secara signifikan lebih baik pada kelompok I. Studi observasional ini membuktikan bahwa insulin *premixed* manusia dan analog efektif dan aman, dan pasien puas dengan



pengobatannya.⁷

Analisis beberapa tinjauan sistematis mengevaluasi efikasi analog insulin kerja panjang glargine atau detemir dibandingkan dengan NPH pada penderita DMT1.⁸ Penelitian ini menemukan bahwa insulin analog kerja panjang lebih efektif dibandingkan NPH dalam hal penurunan episode hipoglikemia nokturnal (*relative risk* (RR) 0,66; 95% CI 0,57; 0,76) dan HbA1c (95% CI 0,23; 0,12). Tidak ada perbedaan bermakna terkait efek samping hipoglikemia berat (RR 0,94; 95% CI 0,71; 1,24).⁸

Tinjauan sistematis dan meta-analisis Ye, dkk. mengikutsertakan 8 studi yang melibatkan 95.415 pasien, membandingkan efektivitas insulin *premixed* dan insulin kerja panjang berdasarkan studi kohort.⁹ Durasi tindak lanjut berkisar antara 6 bulan hingga 5 tahun.⁹ Meta-analisis menunjukkan efek penurunan rata-rata HbA1c sebanding pada insulin *premixed* dengan insulin kerja panjang (*weighted mean difference* (WMD)= -0,03% [95% CI -0,12-0,07]). Penurunan kadar glukosa darah puasa (GDP) lebih rendah pada penggunaan insulin *premixed* (0,11 mmol/L [95% CI 0,03-0,18]).⁹ Tidak ada perbedaan signifikan kadar glukosa darah post-prandial (WMD = -0,61 mmol/L [95% CI [-1,49-0,27]).⁹ Insulin *premixed* dikaitkan dengan kenaikan berat badan sebesar 0,67 kg [95% CI 0,60-0,74] dan konsumsi insulin lebih banyak (WMD = 11,72 U/hari [95% CI 8,02-15,43]). Tingkat kejadian hipoglikemia secara umum rendah.⁹

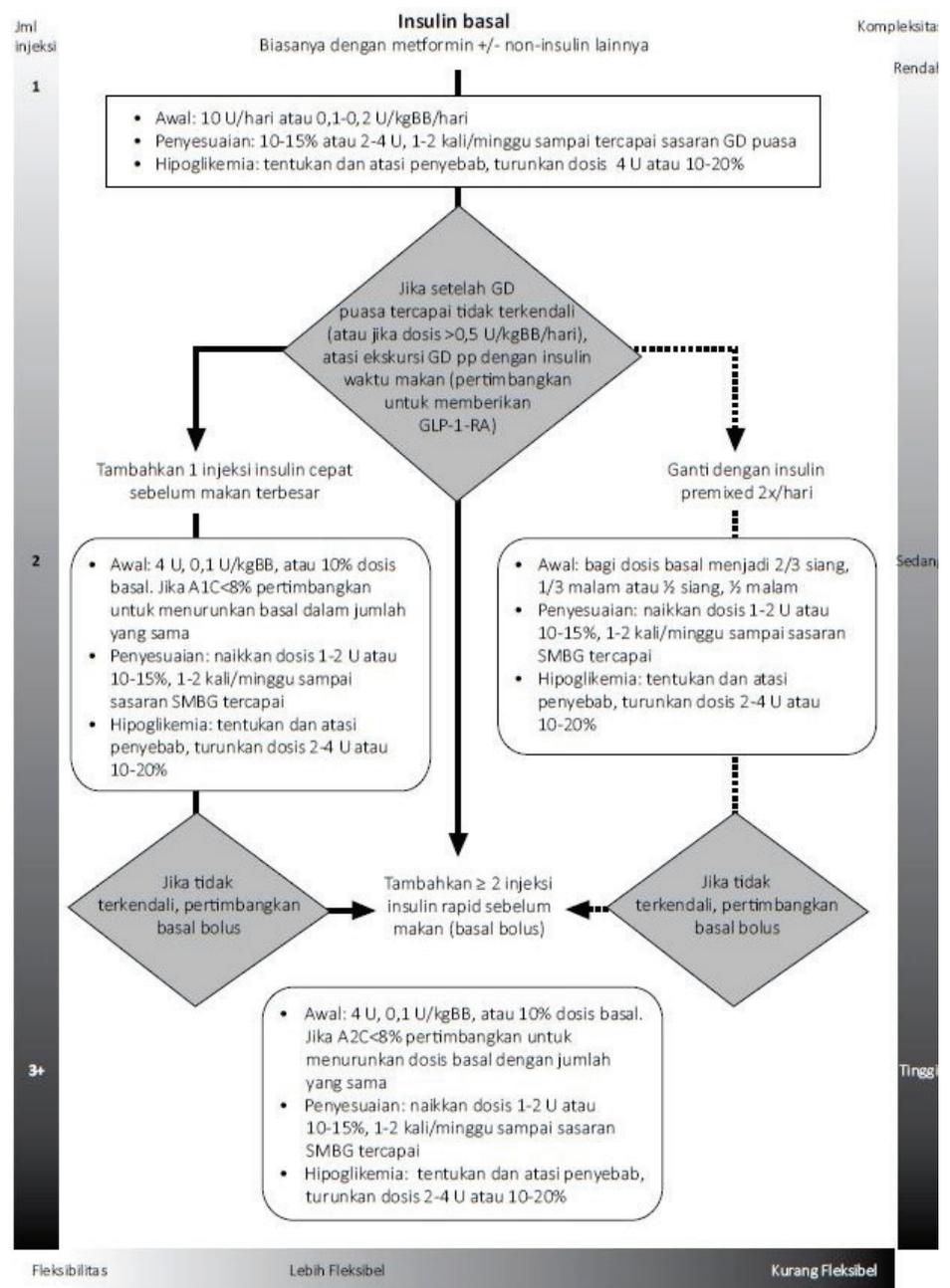
Studi kohort retrospektif Racsa, dkk. menilai perbedaan aspart dan lispro pada penderita DMT1 dan DMT2.¹⁰ Tidak ada perbedaan signifikan kejadian hipoglikemik, komplikasi diabetes baru atau yang memburuk, perubahan HbA1c, dan tidak ada perbedaan signifikan dalam total biaya perawatan kesehatan atau kunjungan gawat darurat.¹⁰ Ada perbedaan signifikan dalam lama rawat inap tahunan rata-rata (*adjusted mean* lispro = 2,24, 95% CI = 0,73-6,69, dan *adjusted mean* aspart = 2,65, 95% CI = 0,86-7,86; P <0,001).¹⁰

Terapi insulin tetap menjadi standar perawatan DMT1, DMT2, dan diabetes gestasional yang tidak terkontrol selama kehamilan.¹¹ Insulin reguler, insulin aspart, insulin lispro, NPH, dan insulin detemir termasuk kategori kehamilan B, yaitu dianggap penggunaan berisiko rendah terhadap kehamilan.¹¹ Insulin

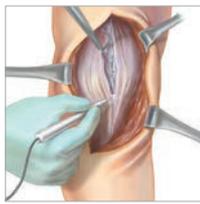
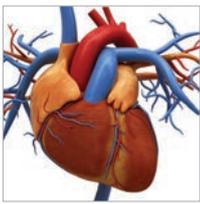
glulisine dan insulin degludec termasuk kategori kehamilan C karena tidak ada data penelitian pada manusia selama kehamilan.¹¹ Insulin glargine tidak lagi memiliki kategori kehamilan dari yang sebelumnya termasuk kategori kehamilan C. Informasi pada label insulin glargine hanya menyatakan tidak ada uji klinik terkontrol pada wanita hamil yang baik.¹¹

Uji klinik acak tersamar ganda oleh Nørgaard, dkk. menilai efikasi dan keamanan tiga analog insulin kerja cepat (insulin lispro, aspart, dan

glulisine) pada wanita hamil, anak/remaja dan DMT1 pengguna CSII.¹² Hasilnya, pada pengguna CSII, analog insulin kerja cepat menurunkan glukosa plasma post-prandial pagi pasca-sarapan lebih besar dibandingkan insulin manusia reguler (perbedaan rata-rata: -1,63 mmol/L [CI 95% -1,71; -1,54]) dengan risiko hipoglikemia yang sebanding dan cenderung menurunkan HbA1c.¹² Pada anak, kontrol glikemik dengan analog insulin kerja cepat dan insulin manusia reguler serupa, tanpa masalah keamanan.¹² Meta-analisis menunjukkan tingkat hipoglikemik berat



Gambar 3. Strategi dan regimen terapi insulin pada penderita DMT2²



sebanding antara analog insulin kerja cepat dan insulin manusia reguler. Pada kelompok wanita hamil, insulin lispro dan insulin aspart aman dan efektif untuk ibu dan janin, dengan kontrol glikemik sebanding dengan insulin manusia reguler.¹² Tidak ada data mengenai insulin glulisine selama kehamilan.¹²

Philotheou, dkk. membandingkan efikasi dan keamanan insulin glulisine dengan insulin lispro sebagai bagian dari rejimen basal-bolus pada 572 anak-anak dan remaja (4-17 tahun) DMT1 yang menggunakan insulin glargine atau NPH sebagai insulin basal. Hasilnya, perubahan nilai awal hingga akhir HbA1c serupa antara kedua jenis insulin.¹³ Secara keseluruhan, persentase pasien yang mencapai target HbA1c secara signifikan lebih tinggi ($P=0,039$) dengan glulisine (38,4%) dibandingkan lispro (32,0%).¹³ Frekuensi dan jenis efek samping, efek samping serius, atau tingkat hipoglikemia dilaporkan serupa antara kedua kelompok.¹³

SIMPULAN

1. Tujuan terapi insulin adalah meniru pola sekresi insulin endogen pada individu normal.
2. Berbagai jenis insulin dapat dibagi menjadi 3 kelompok utama, yaitu: insulin kerja cepat/pendek, insulin kerja menengah, dan insulin kerja panjang.
3. Pemilihan regimen insulin disesuaikan dengan kondisi dan kebutuhan penderita.
4. Analog insulin kerja pendek lebih superior daripada insulin manusia reguler dalam hal efikasi terhadap HbA1c, glukosa darah post-prandial, serta tingkat hipoglikemia yang lebih rendah.
5. Insulin *premixed* manusia dan analog efektif dan aman untuk pengobatan DMT2
6. Analog insulin kerja panjang lebih efektif dibandingkan NPH dalam hal penurunan episode hipoglikemia nokturnal dan tidak berbeda bermakna terkait hipoglikemia berat pada penderita DMT1
7. Efektivitas insulin *premixed* dan insulin

- kerja panjang terhadap penurunan HbA1c tidak berbeda signifikan, meskipun insulin *premixed* terkait dengan penurunan kadar glukosa darah puasa yang lebih rendah, sedikit kenaikan berat badan, dan konsumsi insulin yang lebih banyak.
8. Lispro lebih baik dibandingkan aspart dalam hal rata-rata lama rawat inap tahunan yang lebih singkat.
9. Insulin reguler, insulin aspart, insulin lispro, NPH, dan insulin detemir termasuk kategori kehamilan B. Insulin glulisine dan insulin degludec termasuk kategori kehamilan C. Insulin glargine tidak lagi memiliki kategori kehamilan dari yang sebelumnya termasuk kategori kehamilan C. Informasi pada label insulin glargine hanya menyatakan bahwa tidak ada uji klinik pada wanita hamil.
10. Glulisine dan lispro sama efektifnya untuk pengobatan pasien anak dan remaja dengan DMT1.

DAFTAR PUSTAKA

1. PERKENI. Petunjuk praktis terapi insulin pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PERKENI; 2011.
2. PERKENI. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PERKENI; 2011.
3. Diabetes Education Online [Internet]. 2019 [cited 2019 July 1]. Available from: <https://dte.ucsf.edu/>
4. Sindoni A. Protamine insulin versus ordinary insulin. JAMA. 1937;108(16):1320-7. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/276728>
5. Insulin regimens and therapies [Internet]. 2019 [cited 2019 July 1] Available from: <https://www.diabetes.co.uk/insulin/insulin-regimens.html>
6. Melo KFS, Bahia LR, Pasinato B, Porfirio GJM, Martimbianco AL, Riera R, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr. 2019; 11: 2.
7. Nabrdalik K, Kwiendacz H, Sawczyn T, Tomasik A, Kukla M, Masierek M, et al. Efficacy, safety, and quality of treatment satisfaction of premixed human and analogue insulin regimens in a large cohort of type 2 diabetic patients: PROGENS BENEFIT Observational Study. Int J Endocrinol. 2018;2018:6536178.
8. Laranjeira FO, de Andrade KRC, Figueiredo ACMG, Silva EN, Pereira MG. Long-acting insulin analogues for type 1 diabetes: An overview of systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2018;13(4):e0194801.
9. Ye X, Xin Q, Jiang X, Sun L. Comparison of effectiveness of premixed insulin with long-acting insulin in diabetes: Evidence from real-world cohort studies—systematic review and meta-analyses. Int J Diabetes Dev C. 2018;38(9):1-9.
10. Racska PN, Meah Y, Ellis JJ, Saverno KR. Comparative effectiveness of rapid-acting insulins in adults with diabetes. J Manag Care Spec Pharm. 2017;23(3):291-8.
11. Blum AK. Insulin use in pregnancy: An update. Diabetes Spectr 2016; 29(2): 92-7.
12. Nørgaard K, Sukumar N, Rafnsson SB, Saravanan P. Efficacy and safety of rapid-acting insulin analogs in special populations with type 1 diabetes or gestational diabetes: Systematic review and meta-analysis. Diabetes Ther. 2018;9(3):891-917.
13. Philotheou A, Arslanian S, Blatniczky L, Peterkova V, Souhami E, Danne T. Comparable efficacy and safety of insulin glulisine and insulin lispro when given as part of a Basal-bolus insulin regimen in a 26-week trial in pediatric patients with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther. 2011;13(3):327-34.