



ORIGINAL

Estudio observacional prospectivo con insulina detemir en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mal controlados que inician por primer vez tratamiento con insulina (estudio SOLVE)



Domingo Orozco-Beltrán^{a,*} y Sara Artola-Menéndez^b

^a Unidad de Docencia e Investigación, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández. Hospital Universitario de Sant Joan d'Alacant, Sant Joan d'Alacant, Alicante, España

^b Especialista en Medicina Interna, Coordinadora de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (RedGDPS), Centro de Salud M. J. Hereza, Leganés, Madrid, España

Recibido el 31 de julio de 2014; aceptado el 24 de febrero de 2015

Disponible en Internet el 6 de junio de 2015

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 2;
Insulina detemir;
Práctica clínica;
Atención primaria

Resumen

Objetivo: Describir la experiencia en atención primaria con insulina detemir en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mal controlados con antidiabéticos orales que necesitan incorporar una insulina a su terapia antidiabética.

Métodos: Estudio observacional prospectivo de 6 meses de seguimiento realizado en 10 países. En España participaron solo centros de atención primaria. Se reclutaron pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mal controlados a cuyo tratamiento con antidiabéticos orales se había añadido insulina detemir (una vez al día) durante el mes previo a la inclusión en el estudio. Se analizaron los cambios de HbA1c y de peso al final del estudio, así como la incidencia de hipoglucemia y reacciones adversas. Se presentan los resultados obtenidos en la cohorte española.

Resultados: Se incluyeron 17.374 pacientes en total, 973 en España (media de edad 64,8 años [DE 12]; duración de la diabetes 9,4 años [DE 6,2]; Hb1Ac 8,9% [DE 1,4]). En la muestra para eficacia (n=474), el cambio medio de Hb1Ac fue -1,6% (IC 95%: -1,75 a -1,42; p<0,001; el cambio medio del peso fue -2,9 kg (IC 95%: -3,72 a -2,08; p<0,001. Solo se registró un episodio de hipoglucemia grave, que fue también la única reacción adversa grave comunicada en el estudio. La tasa de incidencia de hipoglucemia no grave fue de 2,44 eventos/paciente-año.

Conclusiones: En esta cohorte de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 recientemente insulinizados, la insulina detemir (una vez al día) mejoró el control glucémico, con baja incidencia de hipoglucemia y una reducción significativa del peso.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dorozcobeltran@gmail.com (D. Orozco-Beltrán).

KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus;
Insulin detemir;
Clinical practice;
Primary care

Prospective observational study of insulin detemir in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus initiating insulin therapy for the first time (SOLVE Study)

Abstract

Objective: Describe the experience in the primary care setting with insulin detemir in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus that need to add-on insulin to their oral antidiabetic drug therapy.

Methods: Prospective observational study of 6 months of follow up, performed in 10 countries. In Spain, participating sites were only from the primary care setting. Eligible patients were those with poorly controlled type 2 diabetes mellitus adding-on once-daily insulin detemir to their existing oral antidiabetic therapy in the month prior to their enrollment. The change of Hb1Ac and of weight at the end of the study and the incidence of hypoglycemia and adverse reactions, were analyzed. We report the results obtained in the Spanish cohort.

Results: Overall 17,374 patients were included, 973 in Spain [mean age 64.8 years (SE 12); duration of diabetes 9.4 years (SE 6.2); Hb1Ac 8.9% (DE 1.4)]. In the sample analyzed for efficacy (n=474) the mean change of Hb1Ac was -1.6% (95%CI: -1.75 to -1.42 ; $P < .001$), mean change of weight was -2.9 kg (95%CI: -3.72 to -2.08 ; $P < .001$). Only one episode of severe hypoglycemia was reported, which was also the only serious adverse reaction reported in the study. The incidence rate of non-severe hypoglycemia was 2.44 events/patient-year.

Conclusions: In this cohort of patients with type 2 diabetes mellitus receiving newly initiated insulin therapy, once-daily detemir improved the glycemic control, with low incidence of hypoglycemia and a significant reduction of the weight.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El control glucémico es clave durante los primeros años de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) para retrasar el deterioro de las células β y prevenir las complicaciones cardiovasculares¹⁻³. Para ello, las guías clínicas recomiendan mantener los niveles de HbA1c por debajo de 7% por medio de la intensificación del tratamiento según va avanzando el curso de la enfermedad^{4,5}. Con este objetivo, el tratamiento antidiabético se pauta de manera escalonada, de forma que cuando no es posible alcanzar el control glucémico con el tratamiento basado en la terapia oral se recomienda añadir insulina a la terapia preexistente⁴. El riesgo de hipoglucemia y el de aumento de peso asociado a la terapia con insulina constituyen las principales barreras terapéuticas para la insulinización de pacientes con DM2^{6,7}.

Entre las alternativas disponibles para iniciar terapia con insulina en pacientes con DM2, la insulina detemir ha demostrado ser tan eficaz como la NPH o la insulina glargina, y en algunos estudios se ha asociado a una menor ganancia de peso y menor riesgo de hipoglucemia⁸⁻¹⁰.

En España, a diferencia de otros países, es frecuente la implicación de la atención primaria en el inicio del tratamiento con insulina. Sin embargo, los estudios observacionales en nuestro medio con muestras amplias de pacientes que aporten información sobre la insulinización de pacientes DM2 en atención primaria son escasos.

Con el fin de describir la experiencia con insulina detemir en los pacientes con DM2 mal controlados con antidiabéticos orales y que necesitan incorporar una insulina a su terapia antidiabética, se llevó a cabo en 10 países, entre ellos España, el estudio observacional y prospectivo SOLVE (*Study of Once Daily Levemir*)^{11,12}. A diferencia de otros países,

en la cohorte española del estudio SOLVE todos los centros participantes fueron de atención primaria. Se presentan en este trabajo los resultados obtenidos en la cohorte global y la cohorte española del estudio SOLVE.

Material y métodos**Objetivo y diseño**

El objetivo de este estudio es describir la experiencia clínica con insulina detemir en pacientes con DM2 recientemente insulinizados en condiciones de práctica clínica en el ámbito de atención primaria en España. Para ello, se analiza la cohorte española de pacientes tratados con insulina detemir que procede del estudio global SOLVE.

El estudio SOLVE es un estudio multinacional observacional prospectivo de 6 meses de seguimiento en el cual participaron 10 países (Alemania, Canadá, China, España, Israel, Italia, Polonia, Portugal, Reino Unido y Turquía).

En el estudio global SOLVE participaron especialistas de endocrinología y médicos de atención primaria en diferente proporción según el país. En España, todos los centros participantes fueron de atención primaria (n = 305 centros).

Población del estudio

Para su inclusión en el estudio global SOLVE, los pacientes se seleccionaron por muestreo consecutivo entre los pacientes con DM2 que acudían a la consulta y cumplían los criterios de inclusión: pacientes DM2 en tratamiento con antidiabéticos orales que hubieran iniciado, durante el mes anterior a su inclusión en el estudio, tratamiento con cualquier insulina

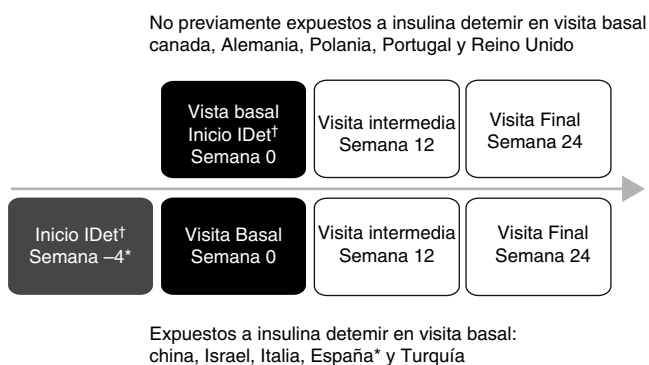


Figura 1 Diseño del estudio.

† Se añade IDet (una vez al día) a tratamiento previo con anti-diabéticos orales, según práctica clínica.

* En España se incluyeron pacientes que durante el mes previo al inicio del estudio habían iniciado tratamiento con insulina detemir (IDet).

basal (una vez al día) en combinación con la terapia oral previa. En este trabajo se presenta el análisis descriptivo de la cohorte española de pacientes que recibían insulina detemir en la propia visita basal del estudio (fig. 1). En todos los países, los pacientes debían otorgar su consentimiento informado por escrito para poder participar en el estudio.

La selección de pacientes se realizó entre marzo de 2009 y septiembre de 2010. El seguimiento del estudio terminó en marzo de 2011.

Seguimiento

La recogida de datos para el estudio se realizó en 4 momentos en el tiempo: retrospectivamente antes del inicio del tratamiento con insulina detemir (pre-insulinización), en el momento de la inclusión en el estudio (visita basal), a los 3 meses (visita intermedia) y los 6 meses (visita final).

El estudio se realizó con arreglo a los principios de la Declaración de Helsinki. Tanto el protocolo como la hoja de información proporcionada a los pacientes para valorar su participación en el estudio fueron previamente revisados y aprobados por los Comités Éticos de Investigación Clínica de los centros participantes y las autoridades sanitarias competentes de cada comunidad autónoma.

Variables del estudio

En la visita basal se recogió información sobre la edad, el índice de masa corporal, la duración de la diabetes mellitus y el tratamiento antidiabético oral. La Hb1Ac se determinó en 3 momentos: previo al inicio de tratamiento con insulina detemir, a los 3 meses y a los 6 meses.

Para la descripción de la seguridad del tratamiento se estimó la incidencia de reacciones adversas graves, incluida la hipoglucemia, registradas durante los 6 meses de seguimiento del estudio. De la misma forma, se estimó la incidencia hipoglucemias no graves (nocturnas y diurnas). En las visitas del estudio se recogían los episodios de hipoglucemia grave ocurridos en los 3 meses previos y de hipoglucemia no grave ocurridos en el mes previo a la visita del estudio.

Asimismo se evaluó el cambio producido en el peso durante el periodo de seguimiento.

Para la descripción del control glucémico se calculó el cambio medio de HbA1c observado desde el momento previo al inicio de tratamiento con insulina detemir (Hb1Ac pre-insulina) hasta el final del estudio tras 6 meses de seguimiento (HbA1c final). Además se estimó el cambio medio de la glucosa plasmática en ayunas durante ese mismo periodo de tiempo.

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo que se presenta en este trabajo se consideraron todos los pacientes de la cohorte global y de la cohorte española que habían recibido tratamiento con detemir.

La descripción de la muestra se realizó mediante la media y desviación estándar, para las variables cuantitativas, y frecuencia absoluta y relativa, para las variables categóricas.

Para la descripción del control glucémico se estimó la media del cambio de Hb1Ac entre la pre-insulinización hasta el final del periodo de seguimiento del estudio, junto con el intervalo de confianza (IC) del 95% de esta diferencia ([Hb1Ac pre-insulina]-[Hb1Ac final]). En este caso, para este análisis se excluyeron aquellos pacientes para los cuales no se disponía de valores de HbA1c en la visita pre-insulina y en la visita final. La misma estimación se realizó para el cambio de glucosa plasmática en ayunas (GPA) observada entre la pre-insulinización y el final del estudio ([GPA pre-insulina]-[GPA final]).

Para el análisis descriptivo de seguridad se estimaron las tasas de incidencia (número de eventos por paciente y año) de hipoglucemia grave y de hipoglucemia no-grave (diurna o nocturna).

Además se calculó el cambio medio del peso al final del estudio, la diferencia observada entre la pre-insulinización y el final del estudio y su correspondiente intervalo de confianza al 95%.

Para la comparación de medias entre la pre-insulinización y el final del estudio se empleó la t de Student para muestras pareadas, utilizando un nivel de significación de $\alpha = 0,05$.

Resultados

En total se incluyeron 17.374 pacientes en los 10 países participantes, de los cuales 973 fueron incluidos en España. En el análisis descriptivo de control glucémico se incluyeron 13.767 en la cohorte global y 474 en la cohorte española.

Los pacientes incluidos en la cohorte global tenían una edad media de 61 años, frente a los 65 años de los pacientes reclutados en España (tabla 1). Previo al inicio de terapia con insulina, la proporción de pacientes con niveles de HbA1c $\geq 9\%$ fue del 45% en la cohorte global y del 37% en la cohorte española (fig. 2).

La dosis media inicial de insulina detemir en España fue de 0,20 U/kg (desviación estándar [DE]=0,10) y la dosis media final de insulina detemir de 0,36 U/kg (DE=0,18). En la cohorte global se empleó una dosis media inicial de 0,16 U/kg (DE=0,09) y una dosis final de 0,27 U/kg (DE=0,17). En la cohorte global la reducción de HbA1c al final del estudio fue de -1,3% (IC 95%: -1,34 a -1,27;

Tabla 1 Características demográficas y clínicas basales

	España (n = 973)	Global (n = 17.374)
Sexo (% hombre)	50,0	53
Edad (años) ^a	64,8 (12,0)	61,6 (11,5)
Peso (kg) ^a	81,8 (18,8)	80,9 (17,7)
IMC (kg/m ²) ^a	29,9 (5,3)	29,3 (5,4)
Duración DM2 (años) ^a	9,4 (6,2)	9,8 (7,0)
Duración tratamiento con ADO (años) ^a	8,1 (5,7)	8,5 (6,6)
HbA1c pre-insulina	8,9 (1,4)	8,9 (1,6)

DM2: diabetes mellitus tipo 2; IMC: índice de masa corporal.
^a Media (desviación estándar).

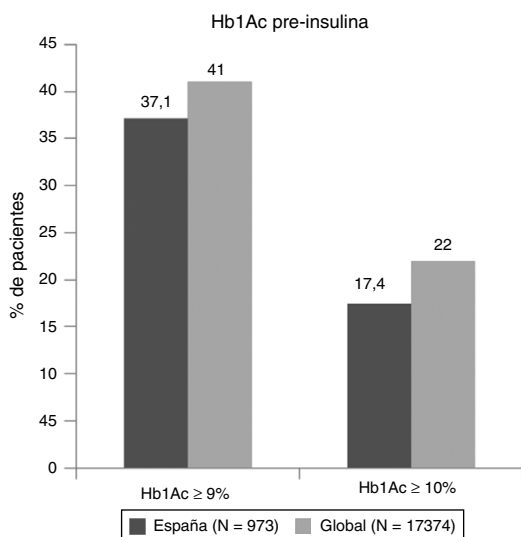


Figura 2 Control glucémico previo a la insulinización.

p < 0,001). En España (n = 474), el nivel medio de Hb1Ac se redujo desde el 8,86% previo a la insulinización hasta el 7,3% al final del estudio, siendo estadísticamente significativa la diferencia observada (-1,6%; IC 95%: -1,75 a -1,42; p < 0,001) (fig. 3). La glucosa plasmática en ayunas se redujo desde un valor medio de 200,9 mg/dl pre-insulina hasta 132,4 mg/dl al final del estudio (n = 147), lo cual también supuso una reducción estadísticamente significativa (-68,5 g/dl; IC 95%: -76,8 a -60; p < 0,001).

En la cohorte global se registraron 23 reacciones adversas graves y/o episodios de hipoglucemia aguda en 27 pacientes, de las cuales 22 se recuperaron y una resultó fatal. En España solo se registró un episodio de hipoglucemia grave, que se recuperó y que fue la única reacción adversa grave comunicada en el estudio. La tasa de incidencia de hipoglucemia no grave fue de 2,44 eventos/paciente-año (2,02 eventos diurnos/pacientes-año; 0,46 eventos nocturnos/pacientes-año). La tasa de incidencia de hipoglucemia no grave fue mayor en el subgrupo de pacientes con historia previa de hipoglucemia (tabla 2).

La reducción media del peso al final del estudio en la cohorte global fue de -0,56 kg (IC 95%: -0,65 a -0,47; p < 0,001), y de -2,9 kg (IC 95%: -3,72 a -2,08; p < 0,001) en la cohorte española. En España, la reducción del peso fue mayor en los pacientes con mayor índice de masa corporal (fig. 4).

Discusión

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto que en esta cohorte de pacientes con DM2 que inician por primera vez tratamiento con insulina en condiciones de práctica clínica habitual, la insulina detemir administrada una vez al día a dosis relativamente bajas y en combinación con la terapia oral previa proporciona un buen control glucémico con una incidencia baja de episodios de hipoglucemia y sin aumento relevante de peso.

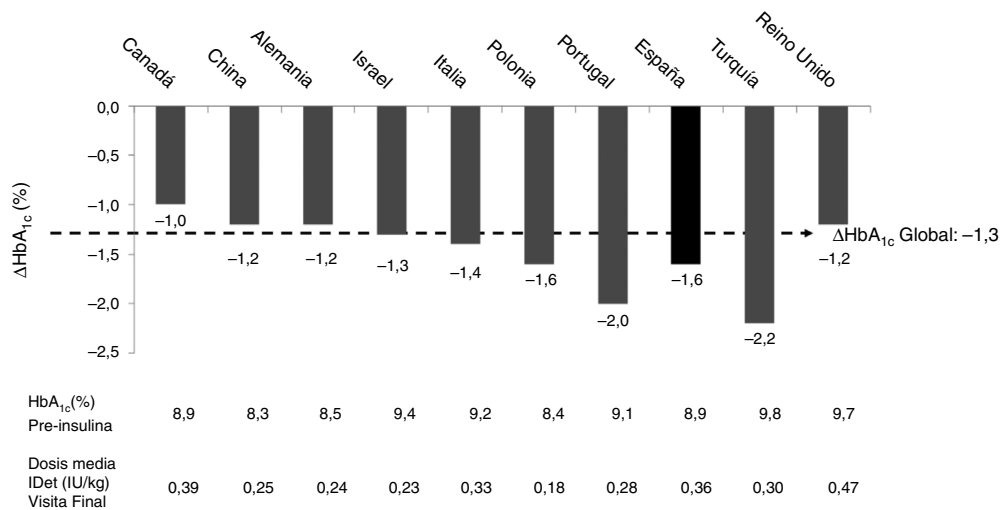


Figura 3 Control glucémico, resultados obtenidos por países. ΔHbA1c: cambio medio entre pre-insulinización y visita final.

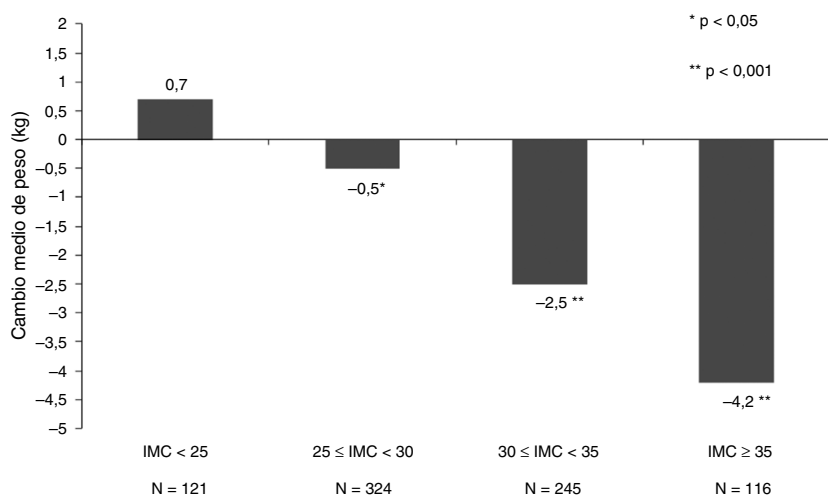


Figura 4 Cambio medio de peso a las 24 semanas según el IMC basal en España. IMC: índice de masa corporal.

Tabla 2 Tasa de hipoglucemia no grave en España

	Evento/paciente-año
<i>Muestra total (n = 973)</i>	
Hipoglucemia no grave	2,44
Hipoglucemia diurna	2,02
Hipoglucemia nocturna	0,46
<i>Subgrupos de riesgo (hipoglucemia no grave)</i>	
≥ 65 años (n = 408)	2,96
HbA1c < 9,0% en visita basal (n = 338)	3,19
Enfermedad cardiovascular (n = 245)	4,35
IMC < 25 kg/m ² en visita basal (n = 119)	8,41
≥ 1 episodio previo de hipoglucemia (n = 78)	25,83

Partiendo de niveles de HbA1c similares, el control glucémico obtenido en la cohorte global de nuestro análisis fue similar al observado en el estudio *Predictable Results and Experience in Diabetes through Intensification and Control to Target* (PREDICTIVE) (-1,3%). PREDICTIVE es un estudio observacional realizado en 19 países distintos de España, cuyo subgrupo de pacientes con DM2 no tratados previamente tiene unas características basales similares a la cohorte analizada en este trabajo, con excepción de la duración media de la diabetes, que en PREDICTIVE era menor (7,9 años, PREDICTIVE; 10 años, SOLVE)¹³⁻¹⁵. Si comparamos el control glucémico observado con detemir en condiciones de práctica clínica habitual con los resultados obtenidos en ensayos clínicos, en los cuales los pacientes partían de unos niveles basales de HbA1c algo más favorables que en nuestro análisis, la insulina detemir también proporcionaba un buen control glucémico (rango de -0,94 a -1,48%)¹⁶⁻¹⁸.

La reducción de los niveles medios de HbA1c del 1,6% observada en la cohorte española sitúa a este subgrupo

en la tercera posición de los 10 países participantes en el estudio (rango -1,0 a -2,2%). En el caso de España, casi la totalidad de los participantes se seleccionaron en consultas de atención primaria, frente a otros países como Italia, donde los pacientes procedían de consultas de endocrinología. En este sentido, las cohortes de Canadá, Alemania¹⁹ o Reino Unido²⁰, seleccionadas en su mayoría en el ámbito de atención primaria, serían las más adecuadas para comparar con la cohorte española. En todas ellas el control glucémico fue inferior al promedio de la cohorte global (-1,3%) e inferior a la cohorte española (Canadá, -1,0%; Alemania y Reino Unido, -1,2%)^{19,20}. Para interpretar estos resultados hay que valorar las posibles diferencias en la práctica clínica entre estos subgrupos. Por ejemplo, en términos de inercia terapéutica no se observan grandes diferencias entre España (HbA1c pre-insulina 8,9%) y Alemania (8,5%) o Canadá (8,9%) que pudieran explicar el mejor resultado obtenido en la cohorte española. En Reino Unido, el control glucémico fue inferior (-1,2%) al obtenido en España (-1,6%), a pesar de que en la cohorte británica los pacientes partían de unos niveles de HbA1c más desfavorables (HbA1c pre-insulina 9,8%) y la titulación de dosis de insulina detemir fue más intensiva (dosis media final 0,47 IU/kg en Reino Unido, 0,36 IU/kg en España)²⁰. No obstante, hay que tener en cuenta que en España el tiempo de exposición a insulina detemir fue mayor que en Reino Unido por la propia metodología del estudio (en España el tratamiento con insulina detemir se iniciaba en el mes previo a la visita basal y en Reino Unido en la propia visita basal, fig. 1). Por tanto, no se puede descartar la posibilidad de que la diferencia en la duración de la terapia con insulina detemir haya introducido cierto sesgo en favor de los resultados observados en la cohorte española.

Aunque en menor medida que en la cohorte global²¹, el hecho de que el 37% de los pacientes incluidos en España presentaran unos niveles de HbA1c pre-insulina ≥ 9% refleja todavía cierta inercia terapéutica en nuestro medio, lo cual es consistente con la evidencia previa²². Los motivos de este retraso se han identificado previamente, y entre

ellos se encuentran los efectos secundarios no deseados del tratamiento con insulina^{6,7}. Para vencer estas barreras terapéuticas en el ámbito de la atención primaria se han elaborado diversas recomendaciones^{23,24}, alguna de las cuales proporcionan herramientas de trabajo específicas de aplicación sencilla en nuestro medio^{25,26}. El uso de insulinas como detemir, con una baja incidencia de hipoglucemia y un limitado aumento de peso^{27,28}, podría contribuir a vencer esas barreras en tales casos. En el caso concreto de este análisis, la tasa de incidencia de hipoglucemia observada en este estudio fue baja y apenas se notificaron reacciones adversas graves, que además resultaron en su mayoría reversibles. Por otro lado, también se observó una reducción de peso significativa. Ambos resultados son consistentes con la evidencia previa^{14,15}.

En el caso concreto de la reducción del peso observada en nuestro análisis en España (3 kg), esta fue considerablemente mayor a la observada en la cohorte global (0,6 kg) y a los resultados publicados previamente del subanálisis del PREDICTIVE en pacientes naïve a insulina mal controlados con antidiabéticos orales (0,7 kg)¹⁴. Como era previsible, la reducción de peso fue mayor en los pacientes que presentaban un mayor índice de masa corporal.

Que tengamos constancia, este trabajo es el análisis prospectivo más amplio realizado hasta la fecha en España en atención primaria sobre la experiencia con insulina detemir en condiciones de práctica clínica en pacientes con DM2 recientemente insulinizados. No obstante, el hecho de que se trate de un análisis no controlado limita su capacidad para evaluar la magnitud y la relevancia clínica de los resultados observados. Por otro lado, las diferencias metodológicas del estudio entre países en cuanto al ámbito y al tiempo de exposición a insulina detemir hacen que las comparaciones entre países deban ser consideradas con cautela, valorando en cada caso las características individuales de cada cohorte.

Conclusión

Los resultados de este análisis muestran que en pacientes con DM2 mal controlados que precisan iniciar tratamiento con insulina, la insulina detemir proporciona una mejora significativa del control glucémico acompañada de una baja incidencia de hipoglucemia y una reducción del peso. A pesar de los buenos resultados obtenidos, vistos los niveles de HbA1c en los que se inicia la insulina, así como la titulación de dosis, la inercia terapéutica es todavía elevada en nuestro medio. En cualquier caso, serán necesarios análisis comparativos adicionales para determinar la magnitud y la relevancia de la mejoría clínica observada con detemir con respecto a otras insulinas basales en pacientes con DM2 recientemente insulinizados, así como para confirmar los posibles factores que han podido influir en los resultados observados.

Financiación

La redacción de este artículo ha sido financiada por Novo Nordisk Pharma S.A., que además ha revisado la fidelidad de la información presentada en este manuscrito.

El estudio SOLVE fue patrocinado por Novo Nordisk A/S.

Lo conocido sobre el tema

- En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se recomienda la intensificación del tratamiento para mantener el control glucémico y prevenir las complicaciones cardiovasculares.
- La intensificación del tratamiento antidiabético se realiza de forma escalonada. La insulina es la última en añadirse a la terapia antidiabética.
- El riesgo de hipoglucemia y el aumento de peso asociados a la insulina constituyen las principales barreras terapéuticas para la insulinización de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Qué aporta este estudio

- Se trata del estudio prospectivo observacional más amplio realizado en las consultas de atención primaria en España con pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que acaban de iniciar terapia con insulina.
- A pesar de ser un estudio descriptivo, los resultados apuntan que, aunque en menor medida que en otros países, la inercia terapéutica podría ser todavía elevada en España a la hora añadir insulina al tratamiento antidiabético de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Si bien es cierto que serán necesarios futuros análisis para confirmar los resultados observados en esta cohorte, parece que sigue siendo necesario concienciar a los médicos de atención primaria sobre la importancia de la intensificación del tratamiento antidiabético para retrasar complicaciones asociadas a la diabetes.

Conflicto de intereses

DOB ha realizado colaboraciones científicas con Lilly, Sanofi Aventis, MSD, Novartis y Boehringer.

SAM ha realizado colaboraciones científicas con Lilly, Sanofi Aventis, MSD, Novartis Astra Zeneca, GSK y Boehringer.

Agradecimientos

Al apoyo de Teresa Hernando, de COCIENTE S.L., para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560–72.
2. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129–39.
3. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577–89.

4. Menendez Torre E, Lafita Tejedor FJ, Artola Menendez S, Millan Nunez-Cortes J, Alonso Garcia A, Puig Domingo M, et al. Recommendations for the pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. *Aten Primaria*. 2011;43:202, e1-202. e9.
5. Standards of edical care in diabetes—2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S11–66.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837–53.
7. Farmer A, Kinmonth AL, Sutton S. Measuring beliefs about taking hypoglycaemic medication among people with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2006;23:265–70.
8. Keating GM. Insulin detemir: A review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*. 2012;72:2255–87.
9. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51:408–16.
10. Fakhoury W, Lockhart I, Kotchie RW, Aagren M, LeReun C. Indirect comparison of once daily insulin detemir and glargine in reducing weight gain and hypoglycaemic episodes when administered in addition to conventional oral anti-diabetic therapy in patients with type-2 diabetes. *Pharmacology*. 2008;82:156–63.
11. Khunti K, Caputo S, Damci T, Dzida GJ, Ji Q, Kaiser M, et al. The safety and efficacy of adding once-daily insulin detemir to oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting in 10 countries. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:1129–36.
12. Yale JF, Damci T, Kaiser M, Karnieli E, Khunti K, Liebl A, et al. Initiation of once daily insulin detemir is not associated with weight gain in patients with type 2 diabetes mellitus: Results from an observational study. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5:56.
13. Luddeke HJ, Sreenan S, Aczel S, Maxeiner S, Yenigun M, Kozlovski P, et al. PREDICTIVE — a global, prospective observational study to evaluate insulin detemir treatment in types 1 and 2 diabetes: Baseline characteristics and predictors of hypoglycaemia from the European cohort. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:428–34.
14. Dornhorst A, Luddeke HJ, Sreenan S, Kozlovski P, Hansen JB, Looij BJ, et al. Insulin detemir improves glycaemic control without weight gain in insulin-naive patients with type 2 diabetes: Subgroup analysis from the PREDICTIVE study. *Int J Clin Pract*. 2008;62:659–65.
15. Meneghini LF, Rosenberg KH, Koenen C, Merilainen MJ, Luddeke HJ. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naive or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:418–27.
16. Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: An assessment of two different fasting plasma glucose targets — the TITRATE study. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:623–31.
17. Hollander P, Raslova K, Skjoth TV, Rastam J, Liutkus JF. Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: The TRANSITION randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:268–75.
18. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinnsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2006;28:1569–81.
19. Liebl A, Wilhelm B, Kaiser M. Once daily insulin detemir in patients with type 2 diabetes: Results of German centers in a 6-month international observational study (SOLVE). *MMW Fortschr Med*. 2012;154 Suppl 4:102–9.
20. Khunti K, Vora J, Davies M. Results from the UK cohort of SOLVE: Providing insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice. *Prim Care Diabetes*. 2014;8:57–63.
21. Khunti K, Damci T, Meneghini L, Pan CY, Yale JF. Study of Once Daily Levemir (SOLVE): Insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:654–61.
22. Lopez-Simarro F, Brotons C, Moral I, Cols-Sagarra C, Selva A, Aguado-Jodar A, et al. Inertia and treatment compliance in patients with type 2 diabetes in primary care. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:377–84.
23. Pagkalos EM. Combinations of insulin and oral hypoglycemic agents in diabetes mellitus type 2. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93 Suppl 1:S100–1.
24. Spollett GR. Insulin initiation in type 2 diabetes: What are the treatment regimen options and how can we best help patients feel empowered? *J Am Acad Nurse Pract*. 2012;24 Suppl 2:249–59.
25. Meneghini L, Artola S, Caputo S, Damci T, Dzida G, Kaiser M, et al. Practical guidance to insulin management. *Prim Care Diabetes*. 2010;4 Suppl 1:S43–56.
26. Carratala-Munuera MC, Gil-Guillen VF, Orozco-Beltran D, Navarro-Perez J, Caballero-Martinez F, Alvarez-Guisasola F, et al. Barriers associated with poor control in Spanish diabetic patients. A consensus study. *Int J Clin Pract*. 2013;67:888–94.
27. Hollander PA. Insulin detemir for the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:11–9.
28. Nelson SE. Detemir as a once-daily basal insulin in type 2 diabetes. *Clin Pharmacol*. 2011;3:27–37.