

¿POR QUÉ NO INSULINIZAMOS cuando es necesario?

FLORA LÓPEZ SIMARRO

Médico de familia del Centro de Atención Primaria Martorell (Barcelona).

Resumen

La insulina continúa siendo una piedra angular en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), ya que la mayoría de las guías de práctica clínica (GPC) la recomiendan cuando no se consiguen los objetivos de control glucémicos con varios antidiabéticos no insulínicos. En la práctica clínica la insulinización se retrasa de manera injustificada, afectando negativamente al pronóstico de la diabetes y aumentando el riesgo de complicaciones. En esta revisión se analizan las barreras que encuentran médicos y pacientes para no intensificar el tratamiento con insulina, así como las herramientas que pueden facilitar un cambio en esta tendencia.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, insulina, inercia clínica.

Introducción

En los últimos años han aparecido múltiples fármacos para el tratamiento de la diabetes que nos ofrecen seguridad y eficacia al mismo tiempo que pérdida de peso, reducción de riesgo de hipoglucemia y beneficios a nivel cardiovascular. Aun así, por la propia progresión de la enfermedad, muchas personas necesitarán tratamiento con insulina a lo largo de su vida para conseguir un control glucémico óptimo.

La utilización de insulina sola, o en combinación con otros fármacos antidiabéticos, en nuestro país ha pasado del 17,5 % en 2007 al 20 % en 2013¹. Este porcentaje fue ligeramente superior en otro estudio realizado en Málaga entre los años 2008-2012, alcanzando cifras del 31 % respecto al de otros antidiabéticos no insulínicos y, además, se observó un cambio de tendencia en el tipo de insulinas prescritas, pasando del empleo mayoritario de insulinas intermedias y mezclas en 2008 (38 %) a insulinas prolongadas en 2012 (36 %)².

A pesar de la mayor prescripción de insulinas de acción prolongada, más seguras por presentar menor riesgo de hipoglucemias, el control de la

enfermedad está muy lejos de lo deseado, probablemente porque la insulina sigue siendo el último paso en el tratamiento de la misma.

Se estima que, a pesar de la evidencia que respalda el uso de insulina en personas con DM2, esta se utiliza en menos de la mitad de los sujetos en los que estaría indicado.³

La inercia para intensificar el tratamiento en las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está descrita para todas las etapas del tratamiento, siendo mucho más elevada cuando se precisa utilizar tratamientos con insulinas, habiendo estudios que demuestran que el inicio y la intensificación de la insulina se retrasa con frecuencia e inapropiadamente durante varios años.

Indicaciones de insulinización en diferentes guías de práctica clínica

Las guías de práctica clínica (GPC) discrepan en cuanto al inicio de la insulinización y su utilización en terapia combinada. Así, la Asociación Americana de Diabetes (ADA)⁴ propone iniciar la terapia con insulina

si la $HbA_{1c} \geq 10\%$, la glucemia ≥ 300 mg/dl o si el paciente muestra síntomas de hiperglucemia (poliuria o polidipsia) o evidencia de catabolismo (pérdida de peso), pudiendo simplificar el régimen y/o cambiar a agentes orales a medida que se resuelve la toxicidad de la glucosa. También recomienda considerar el tratamiento con insulina en personas con DM2 como parte de cualquier régimen de combinación cuando la hiperglucemia es grave, especialmente si se presentan características catabólicas (pérdida de peso, hipertrigliceridemia, cetosis), o en general, cuando no se logre un control adecuado de la glucemia con tres o más fármacos no insulínicos. En cuanto a la pauta a utilizar, recomienda insulina basal (IB) como forma de inicio, priorizando, si el objetivo es reducir hipoglucemias nocturnas sintomáticas, los análogos de acción prolongada (insulina glargina-100 U/ml, glargina-300 U/ml, detemir, degludec) sobre la insulina NPH. En cuanto a la pauta a utilizar, recomienda insulina basal (IB) como forma de inicio. Asimismo recomienda evitar la sobrebasalización del tratamiento con insulina, ya que estaríamos ante un caso de inercia para utilizar pautas más complejas de insulina. Se sospechará cuando se utilicen más de 0,5 UI/kg, exista una gran variabilidad glucémica e hipoglucemias.

Por su parte, la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) y el American College of Endocrinology (ACE)⁵ recomiendan considerar diversos factores en el momento de decidir el comienzo del tratamiento insulínico debiendo tomar la decisión

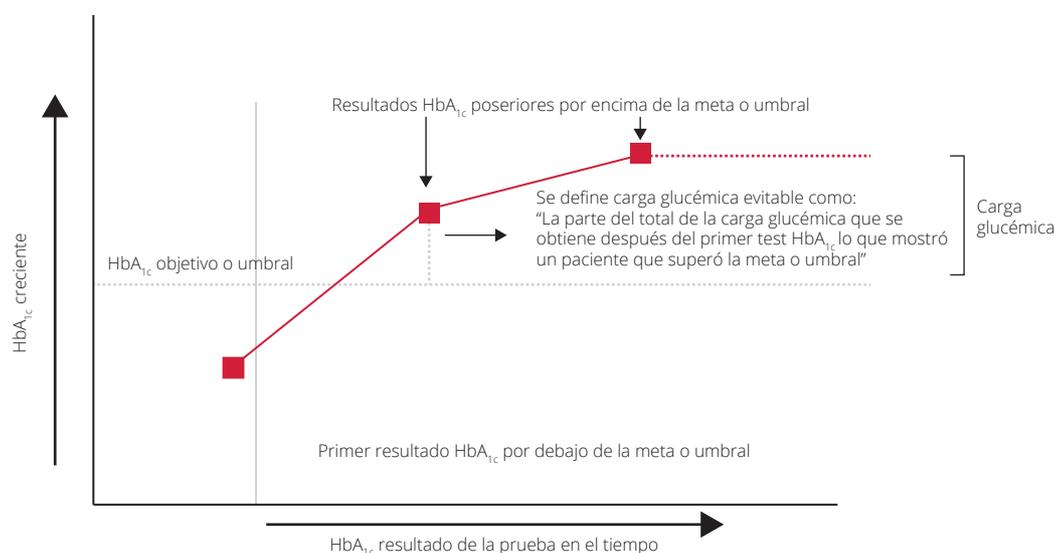
en colaboración con el paciente, dependiendo de su motivación, la presencia de complicaciones, la edad, el bienestar general, el riesgo de hipoglucemia, el estado general de salud y el coste del tratamiento. Serían candidatos a la insulinización los pacientes ya tratados con dos fármacos orales y que presenten una $HbA_{1c} > 8\%$ y/o una diabetes de larga duración, pues tienen menos probabilidades de alcanzar las cifras objetivo de HbA_{1c} con un tercer antidiabético oral. La adición de un agonista del receptor GLP-1 (arGLP-1) como tercer agente puede reducir con éxito la hiperglucemia, pero, con el tiempo, muchas de estas personas necesitarán insulina. Igualmente recomienda insulino terapia con cifras de $HbA_{1c} \geq 9\%$ junto con síntomas de hiperglucemia.

En nuestro país, la redGDPS propone el inicio del tratamiento con insulina en personas con DM2 que no alcanzan el control adecuado con tres o cuatro fármacos no insulínicos o en presencia de $HbA_{1c} > 9\%$ y clínica cardinal⁶.

Efecto legado e impacto de no insulinizar a tiempo

Los retrasos en la intensificación del tratamiento pueden significar que los pacientes estén expuestos a HbA_{1c} elevadas durante largos períodos de tiempo, lo que puede afectar negativamente a su pronóstico. El análisis de los pacientes incluidos en el UKPDS diez años después de terminar el mismo, encontró un beneficio en el grupo que recibió tratamiento intensivo

Figura 1. Concepto de carga glucémica evitable, según la definición de Brown et al.⁸



Modificada de Reach G et al.⁹

con sulfonilureas-insulina con reducciones relativas en el riesgo para cualquier evento relacionado con la diabetes (9 %, p: 0,04), con la enfermedad microvascular (24 %, p: 0,001), reducciones del riesgo de infarto de miocardio (15 %, p: 0,01) y de muerte por cualquier causa (13 %, p: 0,007)⁷.

Brown et al.⁸ definieron la “carga glucémica evitable” como la que ocurre después de la primera medición de HbA_{1c} que ha superado los niveles del objetivo. En la Figura 1, Reach et al.⁹ ilustran cómo la inercia clínica expone a los pacientes a un riesgo evitable de complicaciones por la no intensificación precoz del tratamiento.

En el mismo sentido, recientemente algunos autores han manifestado que todas las GPC deberían recomendar el inicio de tratamiento con insulina con cifras de HbA_{1c} ≥ 9 %, ya que los objetivos de control serán difíciles de conseguir con otros fármacos partiendo de HbA_{1c} ≥ 10 %, exponiendo a los pacientes a mayor carga hiperglucémica con el consiguiente aumento del riesgo de complicaciones¹⁰.

Probablemente, la inercia relacionada con el inicio de la insulina en la práctica clínica en el mundo real también podría justificar los pobres resultados cardiovasculares asociados con el tratamiento con insulina, tal como se ha informado en estudios observacionales, ya que con frecuencia la insulina se inicia demasiado tarde en personas que ya han estado sometidas a hiperglucemias crónicas, por lo que ya tienen un legado glucémico deficiente e irreversible^{11,12}.

¿Cómo lo estamos haciendo respecto a la insulinización?

La inercia terapéutica de la terapia con insulina incluye inercia de inicio (inicio retardado de la IB), inercia de titulación (falta de ajuste de la dosis de esta) e inercia de intensificación (retraso en intensificar la IB con otros fármacos adicionales).

El estudio multinacional Once Daily Levemir (SOLVE) documentó un retraso sustancial en el inicio de la insulina. En ese estudio observacional en el que participaron más de 17.000 personas con DM2 de diez países, el promedio de HbA_{1c} antes de que se iniciara el tratamiento con insulina era del 8,9 %. Casi la mitad de los pacientes tenían HbA_{1c} ≥ 9,0 %, oscilando entre el 64 % (Reino Unido) y el 23 % (Polonia)¹³.

En un estudio realizado en Reino Unido se encontró que las personas con diabetes persistían entre seis y siete años con cifras de HbA_{1c} por encima del objetivo, independientemente de estar con uno, dos o tres antidiabéticos orales, antes de iniciar el tratamiento con insulina y se tardaban 3,7 años en intensificar el tratamiento para aquellas personas que ya estaban con IB¹⁴.

En nuestro país, Mata-Cases et al. encontraron, en personas tratadas con dos antidiabéticos orales, que se intensificaba con insulina cuando se alcanzaban HbA_{1c} de 9,4 %, siendo el fármaco de elección para intensificar cuando la HbA_{1c} era ≥ 10 %¹⁵.

Una revisión realizada para valorar la evolución a los cinco años de pacientes insulinizados por endocrinólogos e internistas de España, halló que se insulinizaba con HbA_{1c} de 9,4 % y a los cinco años solo el 10,6 % de las personas lograron el objetivo propuesto de HbA_{1c} ≤ 6,5 %¹⁶.

En vida real, la insulinización basal se realiza con cifras muy elevadas de HbA_{1c} y las dosis utilizadas son mucho más bajas de las empleadas en los ensayos clínicos. En general, las primeras doce semanas después del inicio de la terapia con IB representan el período en el que se producen los mayores aumentos de dosis y las mayores reducciones glucémicas, si bien deben evitarse en lo posible las hipoglucemias para evitar la interrupción del tratamiento. En una revisión de 15 ensayos clínicos con insulina glargina-100, se apreció que el 89 % del aumento de las dosis de IB se produjo en las primeras 12 semanas¹⁷. En la práctica clínica los resultados son diferentes. Un estudio observacional de personas europeas y estadounidenses con DM2¹⁸ mostró que el 79,1 % y el 72,2 % de las personas que iniciaron la IB no lograron una HbA_{1c} ≤ 7,0 % después de 3 y 24 meses, respectivamente, y los pacientes que no lograban los objetivos de control los primeros tres meses tenían menos probabilidades de presentar buen control a los dos años de la insulinización. Los pacientes españoles incluidos en este estudio se insulinizaron con HbA_{1c} de 9,2 %, habiendo conseguido el control a los 3 y 24 meses el 20,4 % y el 23,9 %, respectivamente.

Causas para no intensificar el tratamiento con insulina

Desde una perspectiva conductual, la inercia terapéutica puede ocurrir **cuando las barreras** para

cambiar un plan de tratamiento de la persona con diabetes **superan los beneficios percibidos**. Existe una interacción compleja en las barreras relacionadas con las **personas afectadas**, los **profesionales sanitarios** que tiene que tratarlas y el **entorno clínico** en que interactúan.

Los determinantes para que se produzca la inercia terapéutica en la utilización de la insulina son los mismos que se producen para intensificar los tratamientos en general en personas con diabetes, si bien además se añaden otros, al tratarse de un fármaco inyectable y ser vivido por pacientes y profesionales como el estadio final del tratamiento de la DM2. A continuación se analizan algunos de los que tienen mayor impacto.

Resistencia psicológica a la insulina

A pesar de la evidencia de que la insulina es segura y eficaz, muchos pacientes y médicos se muestran reacios a iniciar la terapia con insulina. La resistencia psicológica a la insulina no concierne solo a los pacientes, ya que los médicos también suelen tener dificultades para prescribirla cuando es necesario.

Un estudio valoró la actitud de pacientes y profesionales (médicos y personal de enfermería) de 13 países de Asia, Australia, Europa y América del Norte, encontrando que los pacientes calificaban la eficacia clínica de la insulina como baja, culpándose a sí mismos si tuvieran que iniciar dicha terapia, así como que la mayoría del personal de enfermería y los médicos generales (50-55 %) retrasaría la terapia con insulina hasta que fuera absolutamente necesaria, siendo esta actitud menos probable entre los especialistas y los líderes de opinión¹⁹.

En una encuesta realizada a personas con DM2 especialmente motivadas, el 28 % manifestó que no estaban dispuestos a iniciar el tratamiento con insulina si se les recetaba²⁰. En otra encuesta realizada a personas que precisaban iniciar insulinización, solo el 19 % estaba "muy dispuesto" a iniciar el tratamiento y la mayoría pensaba que la necesidad de insulina significaba el fracaso del autocontrol de la diabetes²¹.

Como se aprecia de forma repetida, los pacientes asocian la terapia con insulina con una sensación de fracaso personal. Probablemente esta actitud está motivada por los profesionales, ya que es una práctica habitual utilizar el tratamiento con insulina como

una amenaza para motivar a una mejor cooperación del paciente en etapas previas del tratamiento.

Otra de las razones por la que las personas con diabetes se muestran reacios a comenzar la terapia con insulina es porque perciben los regímenes de insulina como complicados y confusos³.

Las razones del retraso en el inicio de la insulina por parte de los profesionales sanitarios son complejas y, a menudo, se superponen con las barreras relacionadas con el paciente como son las preocupaciones por la hipoglucemia, el aumento de peso y la adherencia. En nuestro entorno se realizó una encuesta a médicos de atención primaria para saber cuál era su actitud para iniciar el tratamiento con insulina en personas con DM2, encontrando que el miedo a las inyecciones, el aumento de peso, la hipoglucemia y una posible reducción de la calidad de vida podrían ser los factores que más contribuyen a que no se intensifique el tratamiento con insulinas²².

Diferencias étnicas para insulinar

Un estudio realizado en Reino Unido encontró que la intensificación del tratamiento con insulina fue más lenta para minorías étnicas (sur de Asia *hazard ratio* (HR): 0,49; intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,41-0,58, $p < 0,001$; raza negra HR: 0,69, IC del 95 %: 0,53 a 0,89, $p: 0,012$). Además, estos grupos tuvieron menos mediciones de HbA_{1c} que las personas de raza blanca²³.

Características de los profesionales sanitarios

Hay pocos estudios que comparen la inercia entre diferentes especialidades médicas. Shah et al.²⁴, en un estudio que valoró estas diferencias, solo encontraron desigualdades en el porcentaje de personas en las que se intensificaba el tratamiento con insulina (45,1 % de los pacientes en **atención especializada** frente al 37,4 % en **atención primaria**). Resultados similares encontraron Reach et al. en Francia al analizar los factores que influyen en el uso de insulina dentro de los cinco primeros años tras el diagnóstico de la DM2 (uso temprano), encontrando que los endocrinos tenían 9,9 veces más probabilidades que los médicos de atención primaria para prescribir insulina de forma temprana vs tardía ($P < 0,0001$)²⁵.

Probablemente este hecho esté relacionado con la falta de habilidades por parte de los médicos de

familia para la utilización de las insulinas. En los últimos años estos resultados seguramente han podido cambiar con la introducción en el mercado de los análogos de insulina que facilitan la insulinización en personas con DM2.

Otra de las barreras que manifiestan los médicos para no iniciar la insulinización es no contar con personal de apoyo para realizarla, como **personal de enfermería o de educación en diabetes**, que deberían ser las personas encargadas de hacer el control estrecho de los pacientes en esta etapa²⁶. En nuestro entorno, la insulinización se realiza con personal de enfermería de atención primaria, ya que no existe personal de educación en diabetes en este nivel asistencial.

Inercia del sistema sanitario

Los sistemas de salud de todo el mundo están luchando por encontrar formas eficaces para lograr que la práctica clínica sea más segura, más eficaz y basada en la evidencia. Con frecuencia los sistemas de salud deben reformarse y adaptarse a cambios continuos para mejorar la atención. En estas circunstancias, la inercia o la resistencia inherente al cambio de estos sistemas perjudican la práctica clínica en la vida real, donde los profesionales precisan atender múltiples demandas de los pacientes con escaso tiempo para ello²⁷.

¿Qué podemos hacer para revertir esta situación?

Sabemos que los pacientes pueden lograr una reducción significativa en la HbA_{1c} cuando los médicos intensifican los tratamientos según las GPC, lo que demuestra que la inercia clínica puede superarse²⁸.

Diferentes autores nos explican herramientas para superar las barreras e intensificar los tratamientos con insulina que se abordan a continuación (Tabla 1²⁹ y Figura 2³⁰).

Educación médica de los profesionales

En nuestro entorno las personas con DM2 son controladas casi en su totalidad en atención primaria, siendo en este nivel asistencial donde se realiza la insulinización. Es posible que aún queden profesionales con experiencia limitada para realizarla, por lo que se hace imprescindible llevar a cabo actualizaciones en este tema, incluyendo formación sobre los diferentes tipos de insulinas, las pautas de insulinización, así como las técnicas para la aplicación de las mismas.

Diferentes autores proponen la educación médica como una piedra angular, tanto para reducir la inercia clínica como para evitar el sobretratamiento innecesario. Enfatizan en la importancia de insistir sobre los peligros de la inercia clínica en los estudiantes de pregrado y posgrado, recomendando hacer autoevaluaciones de la práctica clínica e interacciones regulares con otros profesionales o líderes de opinión^{28,29}.

Existen dudas en cómo se debería aplicar esta formación, ya que la formación clásica no parece reducir la inercia. En la actualidad se puede recurrir a las nuevas tecnologías como herramientas formativas, existiendo algunas experiencias en las que los profesionales aprenden sobre insulinas a través de juegos³¹ y con casos simulados³².

Comunicación y colaboración con el paciente

La inercia clínica no existe en los ensayos clínicos, probablemente porque la comunicación es más

Tabla 1. Causas de la inercia clínica y posibles tratamientos.

	Causas	Soluciones
Médicos	<ul style="list-style-type: none"> Falta de confianza y conocimientos de las últimas GPC sobre tratamiento Miedo a efectos secundarios, incluyendo hipoglucemia 	<ul style="list-style-type: none"> Educación médica continua para aplicar las GPC adecuadamente Sistemas de información electrónicos efectivos Feedback personal
Pacientes	<ul style="list-style-type: none"> Resistencia al cambio de terapia Miedo a eventos adversos, incluyendo hipoglucemia 	<ul style="list-style-type: none"> Educación diabetológica para la autogestión Exploración de las barreras del paciente Apoyo psicológico

Modificada de Khunti K, Davies MJ²⁹.

Figura 2. Barreras y soluciones a la inercia terapéutica. Las esferas flotantes se pueden considerar como una solución general para todas las barreras nombradas.



DSME: Programas de educación para el autocontrol (Diabetes Self-Management Education).
Modificada de Russell-Jones D et al.³⁰

fluida y se dispone de más tiempo para interactuar con los pacientes.

Entre las medidas descritas para combatir la inercia clínica se incluyen el manejo del riesgo de los efectos secundarios de los diferentes tratamientos y la reducción del miedo de los pacientes a las terapias inyectables (“fobia a las agujas”), lo que puede lograrse mediante una buena comunicación y la educación del paciente^{20,21,33}. Probablemente los nuevos dispositivos de inyección de insulina pueden reducir el miedo al pinchazo por parte de los pacientes.

Asegurarse de que los pacientes comprendan la naturaleza progresiva de la DM2 y los riesgos inherentes a un control glucémico deficiente a largo plazo son claves para reforzar la necesidad de revisiones periódicas de los tratamientos y su intensificación cuando sea necesario, dejándoles claro que no son un signo de fracaso. Si se reducen las preocupaciones de los pacientes, los médicos podrán intensificar los tratamientos más fácilmente.

En el caso del tratamiento con insulina, Ratanawongsa et al. plantean la hipótesis de que la probabilidad de iniciar con éxito la insulina se puede aumentar mediante intervenciones que mejoren la comunicación entre el paciente y los profesionales, promoviendo así una mejor adherencia al tratamiento y mejorando la percepción de los médicos sobre la capacidad del paciente para controlar su enfermedad³⁴.

La implicación del paciente es fundamental para reducir la inercia terapéutica en la insulinización. Se ha demostrado que las personas que realizan la autotitulación consiguen mejores cifras de HbA_{1c} que cuando la realiza el profesional, sin que aumenten las hipoglucemias y mejorando la satisfacción de los pacientes³⁵.

Creación de equipos multidisciplinares

El personal de enfermería y de educación en diabetes puede ser de gran ayuda para iniciar en la práctica clínica el tratamiento con insulina por sus

conocimientos, habilidades y la confianza para negociar con el paciente, como ha quedado demostrado con el modelo de atención Stepping Up (compuesto por personal de medicina, enfermería y educadores). A los 12 meses de aplicarse, el 70 % de los participantes había comenzado con insulina, en comparación con el 22 % en el grupo control, mientras que el objetivo de $HbA_{1c} \leq 7\%$ lo alcanzaron el 36 % de los participantes del grupo de intervención y el 19 % de los participantes de control³⁶.

Asimismo, es necesaria una buena coordinación entre niveles asistenciales (médico de familia-endocrino y médico de familia-enfermería) para conseguir mayores cifras de insulinización³⁷. Existen diferencias entre los médicos de familia y los especialistas hospitalarios cuando se trata de intensificar los tratamientos, siendo más probable que las soluciones pasen por ofrecerse apoyo en lugar de repartir culpas.

Modificaciones de los sistemas sanitarios para reducir la inercia

Los sistemas sanitarios han de facilitar el trabajo poniendo recursos y personal para que los profesionales sanitarios puedan disponer de más tiempo para atender a las personas con diabetes, ya que hay

más probabilidades de intensificar los tratamientos cuando se dispone de más tiempo para las visitas³⁸.

Una herramienta importante para reducir la inercia será el apoyo en las nuevas tecnologías. La telemonitorización o el apoyo a la toma de decisiones con sistemas informáticos pueden ser instrumentos útiles para reducir la inercia³⁹. La historia clínica informatizada puede dar retroalimentación y soporte mediante sistemas de alertas cuando los pacientes no están dentro de los objetivos de control.

Disponer de los controles de la monitorización continua de la glucosa volcados en la historia del paciente también puede ser una herramienta útil para reducir la inercia clínica y mejorar los resultados de la diabetes⁴⁰, si bien para esto hace falta que la administración facilite sistemas informáticos compatibles.

A modo de conclusión, remarcar que la insulinización se realiza muy tarde, cuando los pacientes presentan una HbA_{1c} muy elevada durante largos períodos de tiempo. Además, se realiza con dosis muy bajas y la escalada se hace de forma excesivamente lenta. Existen diferentes causas que justifican esta inercia, siendo necesario un abordaje multidisciplinar que implique a los diferentes profesionales, a las personas con DM2 y a los sistemas sanitarios.

Bibliografía

1. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Mauricio D. Glycaemic control and antidiabetic treatment trend in primary care centres in patients with type 2 diabetes mellitus during 2007-2013 in Catalonia: a population-based study. *BMJ Open*. 2016;6:e012463. doi:10.1136/bmjopen-2016-012463.
2. Mancera-Romero J, Hormigo-Pozo A, Fernández-Arquero J, Baca-Osorio A, Aparicio-Cervantes MJ, Muñoz-González L. Utilización de fármacos hipoglucemiantes en el ámbito de la atención primaria de Málaga durante los años 2008-2012. *Semergen*. 2014 Jan-Feb;40(1):4-11.
3. Sorli C, Heile MK. Identifying and meeting the challenges of insulin therapy in type 2 diabetes. *J Multidiscip Healthc*. 2014;7:267-282.
4. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44 (Suppl. 1):S111-S124.
5. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Clinical Endocrinologists on the comprehensive type 2 diabetes management Algorithm-2020 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2020;26(1):107-139.
6. Algoritmo de tratamiento de la DM2 de la redGDPS 2020. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020/>
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
8. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1535-40.

9. Reach G, Pechtner V, Gentilella R, Corcos A, Ceriello A. Clinical inertia and its impact on treatment intensification in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism*. 2017;43:501-511.
10. Hirsch IB, Gaudiani LM. Using Insulin to Treat Poorly Controlled Type 2 Diabetes in 2020. *JAMA*. 2020 Jun 16;323(23):2419-2420.
11. Giorda CB. Could clinical inertia in part explain the unexpected association of insulin therapy with poorer cardiovascular outcomes in observational studies on diabetes? *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92:e47-8.
12. Bianchi C, Del Prato S. Metabolic memory and individual treatment aims in type 2 diabetes—outcome-lessons learned from large clinical trials. *Rev Diabet Stud*. 2011;8:432-40.
13. Khunti K, Damci T, Meneghini L, Pan CY, Yale JF; SOLVE Study Group. 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.
14. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care*. 2013 Nov;36(11):3411-3417.
15. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Gratacòs M, López-Simarro F, Khunti K, Mauricio D. Therapeutic Inertia in Patients Treated With Two or More Antidiabetics in Primary Care: Factors Predicting Intensification of Treatment. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jan;20(1):103-112.
16. Rodríguez A, Tofé S, Reviriego J. Evolución clínica a 5 años desde el inicio de la insulino terapia en pacientes con diabetes tipo 2 en España: resultados del estudio EDIN. *Endocrinol Nutr*. 2014;61(7):369-376.
17. Owens DR, Traylor L, Dain MP, Landgraf W. Efficacy and safety of basal insulin glargine 12 and 24 weeks after initiation in persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of data from treatment arms of 15 treat-to-target randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Nov;106(2):264-74.
18. 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 Aug;19(8):1155-1164.
19. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, et al. Resistance to Insulin Therapy Among Patients and Providers. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2673-2679.
20. Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman SV. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes Care*. 2005;28:2543-5.
21. Holmes-Truscott E, Blackberry I, O'Neal DN, Furler JS, Speight J. Willingness to initiate insulin among adults with type 2 diabetes in Australian primary care: results from the Stepping Up Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;114:126-35.
22. Escalada J, Orozco-Beltram D, Morillas C, Álvarez-Guisasola F, Gómez-Peralta F, et al. Attitude towards insulin initiation in type 2 diabetes patients among healthcare providers: a survey research. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;122:46-53.
23. Mathur R, Farmer RE, Eastwood SV, Chaturvedi N, Douglas I, Smeeth L. Ethnic disparities in initiation and intensification of diabetes treatment in adults with type 2 diabetes in the UK, 1990-2017: A cohort study. *PLoS Med*. 2020 May 15;17(5):e1003106.
24. Shah BR, Hux JE, Laupacis A, Zinman B, Van Walraven C. Clinical inertia in response to inadequate glycemic control: do specialists differ from primary care physicians? *Diabetes Care*. 2005;28:600-6.
25. Reach G, Le Pautremat V, Gupta S. Determinants and consequences of insulin initiation for type 2 diabetes in France: analysis of the National Health and Wellness Survey. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:1007-23.
26. Ishii H, Iwamoto Y, Tajima N. An exploration of barriers to insulin initiation for physicians in Japan: findings from the Diabetes Attitudes, Wishes And Needs (DAWN) JAPAN study. *Plos One*. 2012;7:e36361.
27. Coiera E. Why system inertia makes health reform so difficult. *BMJ*. 2011;342:d3693.
28. Zafar A, Stone MA, Davies MJ, Khunti K. Acknowledging and allocating responsibility for clinical inertia in the management of Type 2 diabetes in primary care: a qualitative study. *Diabet Med*. 2015;32:407-13.
29. Khunti K, Davies MJ. Clinical inertia versus overtreatment in glycaemic management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Apr;6(4):266-268.
30. Russell-Jones D, Pouwer F, Khunti K. Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:488-96.
31. Diehl LA, De Souza RM, Gordan PA, Esteves RZ, Coelho IC. User assessment of "InsuOnLine", a game to fight clinical inertia in diabetes: a pilot study. *Games Health J*. 2015;4:335-43.
32. Sperl-Hillen J, O'Connor PJ, Ekstrom HL, Rush WA, Asche SE, Fernandes OD, et al. Educating resident physicians using virtual case-based simulation improves diabetes management: a randomized controlled trial. *Acad Med*. 2014;89:1664-73.
33. Ross SA. Breaking down patient and physician barriers to optimize glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Med*. 2013;126:S38-48.
34. Ratanawongsa N, Crosson JC, Schillinger D, Karter AJ, Saha CK, Marrero DG. Getting under the skin of clinical inertia in insulin initiation: the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) insulin starts project. *Diabetes Educ*. 2012;38:94-100.
35. Russell-Jones D, Dauchy A, Delgado E, Dimitriadis G, Frandsen HA, Popescu L, Schultes B, Strojek K, Bonnemaire M, Roborel de Climens A, Davies M. Take Control: A randomized trial evaluating the efficacy and safety of self- versus physician-managed titration of insulin glargine 300 U/mL in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Jul;21(7):1615-1624.
36. Furler J, O'Neal D, Speight J, et al. Supporting insulin initiation in type 2 diabetes in primary care: results of the Stepping Up pragmatic cluster randomised controlled clinical trial. *BMJ*. 2017;356: j783.
37. Manski-Nankervis JA, Furler J, Blackberry I, Young D, O'Neal D, Patterson E. Roles and relationships between health professionals involved in insulin initiation for people with type 2 diabetes in the general practice setting: a qualitative study drawing on relational coordination theory. *BMC Fam Pract*. 2014;15:20.

38. Parchman ML, Pugh JA, Romero RL, Bowers KW. Competing Demands or Clinical Inertia: The Case of Elevated Glycosylated Hemoglobin. *Ann Fam Med*. 2007;5:196-201.
39. Cleveringa FG, Gorter KJ, Van Den Donk M, Van Gijsel J, Rutten GE. Computerized decision support systems in primary care for type 2 diabetes patients only improve patients' outcomes when combined with feedback on performance and case management: a systematic review. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15:180-92.
40. Schwartz FL, Marling CR, Shubrook J. Automated glycemic pattern analysis: overcoming diabetes clinical inertia. *J Diabetes Sci Technol*. 2013; Jan 1;7(1):167-9. doi: 10.1177/193229681300700121. PMID: 23439174; PMCID: PMC3692230.