

CUÁNDO Y CÓMO INICIAR la insulinización

PATXI EZKURRA LOIOLA

Médico de familia del Centro de Salud Zumaia (Gipuzkoa).

Resumen

La insulinización en las personas con diabetes mellitus tipo 2 (PDM2) debe realizarse en el momento del diagnóstico cuando existe clínica de insulinopenia y cifras elevadas de glucemia basal (> 300 mg/dl) o hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) > 10 %. También cuando no se logran los objetivos individualizados del paciente tras triple terapia con antidiabéticos no insulínicos (ADNI), valorando previamente las comorbilidades de la PDM2 y sus preferencias. El comienzo se realizará preferentemente con insulina basal 10 UI o 0,2 UI/kg de peso en obesos administrada antes de acostarse. El ajuste de la dosis se realiza en función de las glucemias basales, priorizando el autoajuste de la dosificación por parte de la PDM2. Deben mantenerse los tratamientos con ADNI al comenzar con insulina basal y se aconseja retirar la sulfonilurea y las meglitinidas con la introducción de la insulina prandial. Debieran contemplarse estrategias para las distintas barreras al inicio de la insulinización por parte de las PDM2.

Palabras clave: insulinización, diabetes mellitus tipo 2, guías de práctica clínica.

Cuándo insulinizar

La insulinización puede hacerse en el momento del diagnóstico o en el seguimiento:

- Al comienzo de la enfermedad, si aparece pérdida de peso inexplicable por otra causa, cetonuria intensa o síntomas cardinales de diabetes (poliuria, polidipsia). Debe sospecharse un déficit de insulina grave, especialmente con hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) > 9 %.
- Durante el seguimiento, puede ser necesaria la insulinización transitoria ante determinadas circunstancias o episodios intercurrentes (enfermedad febril, traumatismos graves, tratamiento corticoideo, cirugía mayor, embarazo, hospitalizaciones, etc.); en cualquier caso, como terapia de rescate en cualquier fase del tratamiento y en donde el paciente (ya estabilizado su control) puede volver al tratamiento previo no insulínico. Lo más frecuente en el seguimiento es la

insulinización permanente y surge cuando con fármacos no insulínicos (ADNI) no se consigue el control glucémico adecuado para las características individuales del paciente¹.

La mayoría de guías de práctica clínica (GPC) coinciden en que la insulina se debe utilizar en el momento del diagnóstico en personas con marcada hiperglucemia y también se debe utilizar temporalmente durante una enfermedad, embarazo, época de estrés o para un procedimiento médico o cirugía. Este uso intensivo de la terapia con insulina puede conducir a la recuperación parcial de la función de las células beta, cuando se usa en personas con descompensación metabólica, y los estudios sugieren que el tratamiento temprano con insulina puede inducir a la remisión en las personas con diabetes mellitus tipo 2 recién diagnosticada, tras resolver la glucotoxicidad y volver en muchos casos a un régimen terapéutico con antidiabéticos no insulínicos (ADNI)²⁻⁷.

Las personas que inicialmente se cree que tienen DM2 en realidad pueden tener diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y progresarán lentamente a la dependencia de la insulina, como las personas con diabetes autoinmune latente en adultos (LADA). Un historial personal o familiar de enfermedad autoinmune (p. ej., hipo o hipertiroidismo, esprue celíaco) sin antecedentes familiares de DM2, especialmente en un paciente sin antecedentes de sobrepeso, también sugiere DM1⁵.

La Asociación de Diabetes Americana (ADA) en su GPC de 2021³ considera que debe administrarse tratamiento con insulina en las personas que debutan con glucemias > 300 mg/dl o HbA_{1c} > 10 %, mientras el Instituto Nacional para la Calidad de la Sanidad y de la Asistencia inglesa (NICE)⁶ considera el 9 % como la cifra de HbA_{1c} para el comienzo de tratamiento insulínico.

En ausencia de los criterios de insulinización transitoria, esta debe iniciarse cuando la terapia con modificaciones de estilo de vida más ADNI no alcanza el objetivo de control glucémico. Numerosas GPC priorizan a los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) como la primera terapia inyectable antes que la insulina^{2-5,7}. Actualmente, siempre que no logremos los objetivos de HbA_{1c} individualizados para la PDM2 y, a la luz de los estudios de seguridad cardiovascular, en PDM2 con enfermedad cardiovascular establecida, se podría prescribir indistintamente un arGLP-1 o iSGLT-2, mientras que con insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica sería preferible un iSGLT-2, siempre teniendo en cuenta las condiciones de prescripción según la ficha técnica o de reembolso en nuestro país.

El actual abordaje de tratamiento de la DM2 se orienta a la toma de decisiones centradas en el paciente con el objetivo de prevenir las complicaciones asociadas a la enfermedad y optimizar su calidad de vida. La elección del tratamiento farmacológico combinado requiere valorar la presencia de comorbilidades del paciente (enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca), la necesidad de control de peso, el objetivo de HbA_{1c}, el riesgo de hipoglucemia o el coste. Es necesario realizar una elección cuidadosa e individualizada, considerando las preferencias de los pacientes ya que el impacto que puede tener la insulinización en la calidad de vida puede ser determinante. En

ausencia de criterios de insulinización inmediata o transitoria, actualmente se considera la triple terapia no insulínica una alternativa menos compleja y más cómoda y segura para el paciente. Por tanto, en PDM2 que no logran objetivos glucémicos tras triple terapia con ADNI, la adición de un régimen de insulina puede ser una opción terapéutica a valorar individualmente según las preferencias y objetivos de control metabólico^{2-5,7}.

Cómo insulinizar

Existen varias opciones a la hora de iniciar la insulinización:

- **Insulina basal.** Una o dos dosis de insulina NPH o una dosis de análogo basal: glargina, detemir y degludec.
- **Insulina prandial.** Se realiza con tres dosis de insulina rápida o análogo ultrarrápido antes de las comidas.
- **Mezclas de insulinas.** Dos o más dosis de mezclas fijas de insulina rápida o ultrarrápida con insulina intermedia.

La primera opción es la de elección^{2-5,7} en la actualidad.

En pacientes asintomáticos con insuficiente control con ADNI, se puede optar por añadir una dosis de insulina basal antes de acostarse de 10 U o 0,2 U/kg en obesos (Tabla 1). La utilización inicial de un análogo basal parece más recomendable por el menor riesgo de hipoglucemia y la comodidad en su administración: facilidad en el horario y no es necesario agitarlas para su homogeneización previa a la inyección. El ajuste de dosis se realiza en función de las glucemias basales, tal como se indica en la Tabla 1.

Esta forma de titular la insulina puede ser realizada por el propio paciente, debidamente instruido, o por el profesional sanitario. Es fundamental conseguir una glucemia basal en ayunas de 80-130 mg/dl según las recomendaciones actuales. La instrucción en la autotitulación de dosis de insulina basadas en el control de la glucemia basal mejora el control glucémico en PDM2 que inician el tratamiento con insulina basal⁸.

En el caso de utilizar insulina neutral protamine Hagedorn (NPH), a partir de la dosis de 30 U debe valorarse la administración en dos dosis, para no

aumentar el riesgo de hipoglucemia nocturna, o sustituirse por un análogo basal¹.

Si en tres o cuatro meses no se consiguen los objetivos glucémicos de HbA_{1c} a pesar de haber ajustado adecuadamente la dosis de insulina basal para lograr una glucemia en ayunas de 80-130 mg/dl, habría que plantearse la intensificación terapéutica: bien la transición a otros regímenes de insulina, bien añadir otros ADNI. Antes de intensificar el tratamiento es conveniente intentar conseguir unas glucemias basales adecuadas aumentando la dosis de insulina basal y, si aparecen hipoglucemias, probar primero a cambiar la insulina NPH por un análogo basal.

Tipos de insulina basal

- **Insulina NPH.** Presenta un pico de acción máxima entre las 4 y 6 h y su duración efectiva es de 12 h. Se puede administrar en una o dos dosis, en combinación con fármacos orales. Puede usarse en el embarazo.
- **Insulina detemir.** Es un análogo soluble de insulina. La duración de acción depende de la dosis: 12 h para dosis de 0,2 U/kg y 20 h para dosis de 0,4 U/kg. En un tercio de los pacientes será preciso administrar dos dosis para cubrir las 24 h.
- **Insulina glargina U-100.** Es un análogo con inicio de acción más lento que la NPH, con un perfil de acción más suave, sin picos, y presenta una duración de acción de hasta 18-24 h. Debe administrarse una vez al día, todos los días a la misma hora.
- **Insulina glargina biosimilar.** Las fichas técnicas de glargina U-100 y glargina biosimilar 100 U/ml son casi superponibles.
- **Insulina glargina U-300.** Formulación de glargina con concentración de 300 U/ml. Tiene un perfil farmacodinámico y farmacocinético más plano y prolongado que glargina U-100, menor riesgo de hipoglucemias y similar reducción de HbA_{1c} en los pacientes con diabetes tipo 2. En los ensayos clínicos se necesitó de media una dosis basal 10-18 % más alta con glargina U-300.
- **Insulina degludec.** Es un análogo con una duración de acción mayor de 42 h con una variabilidad intrapaciente cuatro veces menor que glargina U-100, con la misma eficacia, pero menos hipoglucemias nocturnas. Se aconseja su administración diaria y permite una alta flexibilidad en su administración, con períodos entre dosis de 8 a 40 h. Como insulina de inicio no está financiada en España.

Tabla 1. Inicio de la insulinización con insulina basal.

Ajuste de fármacos no insulínicos
<ul style="list-style-type: none">• Continuar con la misma dosis: metformina iDPP-4, arGLP-1 y/o iSGLT-2• Valorar si suspender o reducir sulfonilureas, glinidas y pioglitazona
Dosificación de la insulina y tipo de insulina
<ul style="list-style-type: none">• Comenzar con 10 U o 0,2 U/kg• NPH o detemir antes de acostarse• Glargina (U-100 o U-300) a cualquier hora• Degludec a cualquier hora
Ajustar la dosis de insulina según la GB
<ul style="list-style-type: none">• Aumentar la dosis de insulina cada tres días (siempre que no haya hipoglucemias):<ul style="list-style-type: none">- En 2 U cuando durante tres días seguidos se superen las cifras objetivo- En 4 U cuando glucemias basales > 180 mg/dl• Disminuir la dosis de insulina cada 3-5 días:<ul style="list-style-type: none">- En 2 U cuando 2-3 días consecutivos la glucemia basal es menor de un límite preestablecido (en general, 70-90 mg/dl)• En hipoglucemias, disminuir dosis 4 U o 10 % de la dosis de insulina basal

En relación al tipo de insulina basal a utilizar, en una reciente revisión sistemática (RS) de la Cochrane que compara regímenes de tratamiento con NPH frente a glargina o detemir, los efectos sobre la HbA_{1c} fueron comparables, el tratamiento con insulina glargina e insulina detemir resultó en menos participantes que experimentaron hipoglucemia en comparación con la insulina NPH. El tratamiento con insulina detemir también redujo la incidencia de hipoglucemia. Sin embargo, los episodios hipoglucémicos graves fueron raros y el efecto reductor del riesgo absoluto fue bajo. Se beneficiaron aproximadamente una de cada 100 personas tratadas con insulina detemir en lugar de insulina NPH. No hubo una diferencia clara entre los análogos de insulina y la insulina NPH en términos de aumento de peso⁹.

En una RS y metaanálisis (MA) de ensayos clínicos entre glargina, degludec y detemir en personas con DM1 y DM2, no se observaron diferencias en el control glucémico entre insulina degludec, detemir y glargina. En las PDM2 la hipoglucemia tanto nocturna riesgo relativo (RR): 0,73 (IC del 95 %: 0,65-0,82) como severa RR: 0,72 (IC del 95 %: 0,54-0,96) fue menos probable con degludec que con glargina, y los pacientes que tomaban detemir ganaron menos peso corporal que los que recibieron degludec o glargina. En las PDM2, los abandonos como resultado de eventos adversos fueron más probables con detemir que con glargina¹⁰.

La NICE señala que debiera ofertarse de inicio insulinas análogas en: las PDM2 que no alcanzan su objetivo de HbA_{1c} debido a una hipoglucemia significativa, independientemente del nivel de HbA_{1c} alcanzado; las PDM2 que necesitan ayuda de un cuidador o profesional de la salud para inyectarse insulina, y en los que el uso de insulina detemir o insulina glargina reduciría la frecuencia de las inyecciones de dos a una vez al día⁶.

Insulinas premezcladas

Las insulinas premezcladas pueden plantearse como inicio de la insulinización en PDM2 que parten de niveles elevados de HbA_{1c} ($\geq 9\%$) según la NICE⁶. Consisten en una combinación fija de una insulina intermedia con insulina regular o con un análogo rápido. Tradicionalmente, se administran dos veces al día, antes del desayuno y de la cena, si bien pueden administrarse en las tres comidas principales. Para iniciar la insulinización con insulina premezclada

una de las estrategias más utilizadas es el uso de la premezcla al 25 o 30 % administrada antes del desayuno y de la cena. Puede comenzarse con 10 U antes de dichas comidas o bien calcular la dosis a partir del peso (0,3 U/kg/día) y repartirla un 50-60 % antes del desayuno y 40-50 % antes de la cena¹.

Los ajustes de las dosis de insulina se basarán en las mediciones de glucemia realizados después, en el período de acción de la dosis que se va a ajustar, de tal modo que, por ejemplo, la dosis de mezcla del desayuno, se ajustará en función de la glucemia de antes de la comida.

Para facilitar el ajuste sencillo de las dosis de insulina, se propone titular en función de las glucemias preprandiales: si < 100 mg/dl: -2 UI; 100-140 mg/dl: misma dosis; 140-200 mg/dl: + 2 UI; > 200 mg/dl: +4 UI.

ADNI en combinación con insulina

En la mayoría de GPC se mantiene la metformina al comienzo del tratamiento con insulina, ya que logra mayor reducción de HbA_{1c}, con menores dosis de insulina y menor aumento de peso²⁻⁷.

Varios MA muestran el beneficio que supone la combinación de insulina con arGLP-1, con reducción de HbA_{1c}, peso y del número de unidades de insulina que se precisan para lograr buen control glucémico, así como el control de glucemia posprandial, con menor número de hipoglucemias¹¹⁻¹². Los arGLP-1 son la terapia inyectable de elección antes que la insulina y en la intensificación del tratamiento insulínico con preferencia sobre la insulina prandial.

Respecto a los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT-2), también se han publicado RS y MA mostrando el beneficio de mantener el tratamiento con estos fármacos al inicio de la terapia con insulina, logrando no solo objetivo glucémico, sino también reducción de peso corporal, de presión arterial y beneficio cardiovascular¹⁴⁻¹⁵.

Un MA de 2018 muestra la eficacia reductora de la HbA_{1c} y de la eficacia posprandial, con riesgo de hipoglucemia similar, sin aumento de peso, de la combinación de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa (iDPP-4) e insulina¹⁵.

El MA de Yoon et al., realizado con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad comparativas de iDPP-4, arGLP-1, iSGLT-2 o pioglitazona como tratamiento

adyuvante en personas con DM2 en tratamiento con insulina, muestra que los que mayor potencia presentan en reducción de HbA_{1c} son los arGLP-1, seguidos de pioglitazona, iSGLT-2 e iDPP-4. Los iSGLT-2 mostraron la mayor reducción de glucosa plasmática en ayunas. Los arGLP-1 y los iSGLT-2 mostraron una mayor reducción de peso, mientras que la pioglitazona aumentó el peso corporal. El grupo terapéutico que más redujo las dosis de insulina resultó ser la pioglitazona. El riesgo de hipoglucemia aumentó con pioglitazona o arGLP-1¹⁶.

Las sulfonilureas, meglitinidas y la pioglitazona suelen reducirse o detenerse al iniciar la insulina, especialmente con la insulina prandial, debido a la reducción de la eficacia, en comparación con otras combinaciones, y a los efectos adversos (hipoglucemia en sulfonilureas y aumento de peso en las tres). Sin embargo, hay algunas situaciones en las que puede ser beneficioso el uso de pioglitazona en combinación con insulina como: en PDM2 con lipodistrofia y resistencia grave a la insulina, hígado graso no alcohólico o riesgo de padecer o haber padecido un ictus. Por otro lado, la pioglitazona induce el aumento de peso, edemas, fracturas en mujeres y el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Resumiendo, creemos que deben mantenerse los tratamientos con ADNI al comenzar con insulina basal y se aconseja retirar la sulfonilurea y meglitinidas con la introducción de la insulina prandial. Los arGLP-1 y los iDPP-4 no deben ir juntos en un mismo tratamiento por tener un mismo mecanismo de acción. La pioglitazona deberá valorarse pudiéndose admitir en personas con alta resistencia a la insulina,

pero contraindicarla en PDM2 con insuficiencia cardíaca, osteoporosis, microhematurias o riesgo de cáncer de vejiga²⁻⁷.

Barreras al inicio de la insulinización

El inicio de la terapia insulínica supone un reto para el profesional de atención primaria habida cuenta de que precisa un proceso de formación/educación del paciente al respecto y que pone a prueba su adherencia al tratamiento.

En estudios realizados en EE. UU., el 25 % de las personas a las que se les receta insulina no vuelve para repetirla y el 62 % interrumpen la terapia¹⁷. En este punto no comentan el coste de las insulinas como causa de la falta de adherencia en dicho país, problemática de la que sí se hacen eco en las distintas reuniones de la ADA².

La falta de tiempo y la desconfianza del personal de medicina en sus habilidades en el manejo de la insulina, las dudas sobre la adherencia al tratamiento por parte del paciente, los miedos sobre las hipoglucemias y la ganancia ponderal pueden causar el retraso del inicio de la terapia con insulina por parte del personal médico.

Por parte del paciente, el dolor a la inyección, el estigma social, la progresión de la enfermedad, el miedo a la hipoglucemia y el aumento de peso contribuirían a su retraso.

En la Tabla 2 se resumen las estrategias de asesoramiento para las distintas barreras al inicio de la insulinización¹⁷.

Tabla 2. Barreras y estrategias de asesoramiento para iniciar la insulina basal.

Barreras	Estrategias
Complejidad de los regímenes de insulina	<ul style="list-style-type: none"> • Introducir bolígrafos de insulina fáciles de usar • Demostrar el uso de un bolígrafo o ver un vídeo de formación sobre el bolígrafo inyectable con los pacientes • Explicar que para muchas personas una sola inyección diaria de insulina basal es suficiente para recuperar y mantener el control glucémico durante muchos años • Introducir algoritmos de valoración sencillos y explicar que hay formación disponible • Sugerir el uso de aplicaciones móviles aprobadas por la agencia americana del medicamento (FDA)
Autoculpa y sentimiento de fracaso	<ul style="list-style-type: none"> • Explicar que la DM2 está muy influenciada por la edad y la genética, la insulina es requerida por aproximadamente el 30 % de los pacientes como parte del curso natural de la enfermedad, no por el comportamiento del paciente • Recordar a los pacientes que la insulina está indicada como terapia de primera y segunda línea para la DM2 y, por lo tanto, no es un "último recurso" • Explicar que todos los pacientes experimentan fallo en el funcionamiento de las células beta, pero a diferentes velocidades • Introducir la posibilidad del uso de insulina en el momento del diagnóstico • No usar la insulina como una "amenaza" o "castigo" por no hacer dieta, hacer ejercicio, o no tener adherencia a los ADNI
Hipoglucemia	<ul style="list-style-type: none"> • Brindar una descripción realista del daño potencial que supone en su vida • Explicar que la incidencia de hipoglucemia grave es rara y proporcionar a las PDM2 estimaciones de la frecuencia con la que se produce una hipoglucemia menos grave • Explicar que las formulaciones de acción prolongada que se administran una vez al día causan menos hipoglucemia • Asesorar a los pacientes sobre qué niveles de glucemia son "bajos" y cómo prevenir la hipoglucemia • Expresar la convicción de que la profilaxis y el tratamiento de la hipoglucemia pueden aprenderse
Aumento de peso	<ul style="list-style-type: none"> • Explicar que las formulaciones de una vez al día se asocian con un menor aumento de peso que los regímenes de dosis dividida • Dar a los pacientes información sobre el aumento de peso que se observa normalmente (2,5 kg) • Brindar información sobre alimentación saludable y dietas bajas en carbohidratos, incluyendo consejo de un dietista • Reafirmar que el ejercicio diario puede minimizar el aumento de peso y mejorar el control glucémico. Sugerir programas de ejercicio
Conceptos erróneos de los pacientes con respecto a la insulina	<ul style="list-style-type: none"> • Explicar que la DM2 es grave desde el principio, no porque se haya iniciado la insulina • Explorar cualquier experiencia negativa influyente que el paciente pueda haber tenido • Explicar que la insulina ayuda a reducir la probabilidad de complicaciones como amputaciones, diálisis, etc. • Tranquilizar a los pacientes que conducen durante su actividad laboral habitual diciéndoles que es posible una exención a la regla que impide la conducción comercial interestatal
Preocupaciones sociales	<ul style="list-style-type: none"> • Explicar que las insulinas basales permiten el control con una sola inyección diaria que se puede administrar en privado • Introducir la tecnología del bolígrafo, que permite una administración rápida y conveniente • Dejar que el paciente defina sus situaciones especiales • Respetar el coraje necesario al principio para inyectarse en público • Introducir insulina de acción ultralarga, que puede permitir flexibilidad en la dosificación a cualquier momento del día • Sugerir clases grupales para discutir preocupaciones sociales y soluciones con compañeros
Dolor a la inyección	<ul style="list-style-type: none"> • Mostrar que las agujas son pequeñas y muy finas • Explicar la técnica de inyección • Introducir bolígrafos de insulina y dejar que el paciente toque el dispositivo • Realizar una inyección inicial sin insulina • Explicar que el dolor suele ser menor con la inyección de insulina que el pinchazo en el dedo para la medición de glucosa • Sugerir técnicas de respiración (respiración profunda, exhalación contundente) para controlar la ansiedad

Modificada a partir de Perreault L et al.¹⁷

Bibliografía

1. Artola Menéndez S, Mata Cases M, Ezkurra Loiola P, Navarro Pérez J, Martín González E. Consenso para la insulinización en diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica* 2017; 08 (Supl Extr 4):1-24. Disponible en: <https://www.redgdps.org/consenso-insulinizacion-dm2-redgdps>
2. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43(2):487-493.
3. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan; 44(Suppl 1):S111-S124.
4. 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 Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2020 executive summary. *Endocr Pract*. 2020 Jan;26(1):107-39.
5. Lipscombe L, Boot G, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, Goldenberg R, et al. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. *Canadian Journal of Diabetes* 2018;42,S88-S103.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes: management of type 2 diabetes in adults. 2015. Published date: 02 December 2015 Last updated: 16 December 2020. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/Recommendations#blood-glucose-management>
7. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, Franch Nadal J, García Soidán FJ. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica* 2020;11(02):41-76.
8. Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P. TITRATE Study Group. 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;11:623-631.
9. Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K. (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 11. Art. No.: CD005613. doi: 10.1002/14651858.CD005613.pub4.
10. Holmes RS, Crabtree E, McDonagh MS. Comparative effectiveness and harms of long-acting insulins for type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Apr;21(4):984-992.
11. Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F. GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Jan;35(1):e3082. doi: 10.1002/dmrr.3082. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30270567.
12. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, Longo M, Giugliano D, Esposito K. The good companions: insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Aug;154:101-115.
13. Tang H, Cui W, Li D, Wang T, Zhang J, Zhai S, Song Y. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Jan;19(1):142-147.
14. Yang Y, Chen S, Pan H, Zou Y, Wang B, Wang G, Zhu H. Safety and efficiency of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(21):e6944. doi: 10.1097/MD.0000000000006944. Erratum in: *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun 30;96(26):e7458. PMID: 28538386; PMCID: PMC5457866.
15. Yang W, Cai X, Gao X, Chen Y, Chen L, Ji L. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to insulin treatment in type 2 diabetes patients: A meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2018;9(4):813-821.
16. Yoon JH, Min SH, Ahn CH, Cho YM, Hahn S. Comparison of non-insulin antidiabetic agents as an add-on drug to insulin therapy in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Sci Rep*. 2018 Mar 6;8(1):4095. doi: 10.1038/s41598-018-22443-1. PMID: 29511288; PMCID: PMC5840350.
17. Perreault L, Vincent L, Neumiller JJ, Santos-Cavaiola T. Initiation and Titration of Basal Insulin in Primary Care: Barriers and Practical Solutions. *J Am Board Fam Med*. 2019 May-Jun;32(3):431-447.