

CÓMO PODEMOS OPTIMIZAR la insulinización

PILAR BUIL COSIALES

Especialista en medicina familiar y comunitaria del Centro de Salud Azpilagaña (Pamplona).

Resumen

Cuanto menos tiempo esté el paciente con DM2 con mal control metabólico, tendrá menos riesgos y complicaciones, menos afectación de la calidad de vida y se generarán menos costes económicos. Una vez iniciado el tratamiento con insulina basal debemos titular de forma rápida para alcanzar el objetivo antes de los tres meses. Si en seis meses no hemos conseguido el objetivo, debemos plantear la intensificación, que puede ser con bolos de insulina rápida, con mezclas o con fármacos no insulínicos si el paciente no los tomaba previamente. En todo momento debemos valorar las barreras que podamos encontrar para buscar una solución, informar al paciente de nuestros objetivos y cómo conseguirlos, así como ofrecer apoyo a lo largo de todo el proceso.

Palabras clave: insulina, intensificación, titulación, inercia.

¿Cómo podemos optimizar el tratamiento de los pacientes insulinizados?

La importancia de un buen control del paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha sido repetidamente demostrada. Desde el estudio UKPDS¹ se conoce que este control es crucial en los primeros años tras el diagnóstico, lo que se ha llamado efecto legado. Pero tras la publicación del estudio ACCORD² se generó cierto desconcierto. Un metaanálisis de ensayos clínicos³ cuyo objetivo era conseguir un control óptimo de glucemia y en el que se incluyó los estudios UKPDS, ACCORD, ADVANCE y VADT, encontró que, si bien no había una variación significativa en cuanto a mortalidad total, había un menor número de eventos cardiovasculares en los grupos con control más estricto.

Por otra parte, retrasar un año la intensificación de la terapia aumenta el riesgo cardiovascular entre el 51 y el 67 % entre aquellos pacientes que no conseguían el objetivo⁴.

Esta demora tiene también repercusiones económicas. Se ha estimado que un retraso de siete años

en conseguir el control correcto partiendo de HbA_{1c} de 8,2 tiene unos costes directos (complicaciones) e indirectos (productividad) a los diez años de 2.234 libras por paciente, lo que disminuye a 490 si el retraso es solo de un año⁵. Esto multiplicado por la gran cantidad de pacientes con glucemia fuera de control representa unas cifras astronómicas.

Finalmente, la mayoría de las sociedades científicas aceptan como buen control glucémico conseguir una HbA_{1c} inferior a 7 %, aunque en determinados pacientes se podría intentar un control más óptimo (6,5 %).

A pesar de todo ello los estudios en el mundo real (EMR) comprueban que el mal control no parece haber mejorado en los últimos diez años⁶. Varios estudios con bases de datos poblacionales han encontrado que, a pesar de precisarlo, no se intensifica el tratamiento⁷⁻⁹ o se hace de forma escasa, lo que podríamos definir como inercia terapéutica (IT).

Pero la vivencia de los profesionales es que creemos que lo estamos haciendo bien. Un estudio en Reino Unido (RU)¹⁰ con entrevistas semiestructuradas a médicos con buena y mala consecución de objetivos halló que ambos grupos consideraban que lo hacían bien en comparación con otros profesionales y achacaban el mal control a factores externos a ellos.

El consenso ADA-EASD 2019 define la IT como el fracaso en la intensificación de la terapia cuando los objetivos terapéuticos no se han conseguido¹¹, que no sería solo no realizar una acción (intensificar), sino también el fallo en conseguir los objetivos¹².

Varios son los obstáculos para conseguir los objetivos en aquellos pacientes en los que se ha iniciado la insulina basal (IB): la no titulación de la dosis requerida, la no intensificación del tratamiento y la falta de adherencia al tratamiento por parte del paciente.

La mayoría de los autores dividen las causas de esta IT en tres apartados: causas debidas al paciente, causas debidas al sanitario y causas debidas a la organización. Esta, como todas las clasificaciones, es arbitraria y la mayoría de las causas pueden tener una base común. Otros autores añaden además una cuarta causa: la complejidad de la terapia.

Consciente de ello, la ADA ha iniciado recientemente un ambicioso programa de tres años llamado *Superando la IT* (Overcoming Therapeutic Inertia OTI), cuyo objetivo es promover la adopción de prácticas basadas en la evidencia, estrategias, programas y herramientas para mejorar esta inercia, sensibilizando a los profesionales, estudiando las evidencias e incluso promoviendo estudios para mejorar las intervenciones¹³.

Titulación de la insulina basal

Al contrario de lo que ocurre con otros fármacos, cuando iniciamos el tratamiento con IB, debemos proceder a su titulación hasta la dosis óptima que consiga una glucemia basal (GB) en rango sin hipoglucemias. Una inadecuada titulación ejerce un rol muy importante en el control subóptimo de la glucemia¹⁴.

Al agregar los participantes de los ensayos clínicos con insulina glargina (IG)¹⁵ se encontró que la HbA_{1c} disminuyó un 1,6 % a las 24 semanas (partiendo de 8,8 %), y se consiguió una HbA_{1c} < 7 % en el 34,8 % de los participantes, con dosis de 40 U/d, con un aumento de 1 kg de peso y un 1,29 % de hipoglucemias

severas, sobre todo en los participantes que usaban sulfonilureas.

Sin embargo, los EMR no alcanzan estas cifras. Un estudio en RU¹⁶ halló que tan solo el 17,3 % consiguió HbA_{1c} < 7 % después de 2,9 años. Datos que se han repetido por ejemplo en EE. UU.⁹, Alemania¹⁷, Nueva Zelanda¹⁸ y China¹⁹. Es posible que no alcancemos las dosis de IB necesaria, pues estas son inferiores en las alcanzadas a los ensayos clínicos. Incluso en un estudio con objetivos de control específicos para cada paciente²⁰, se observaron dosis más bajas de IB, frente a los ensayos clínicos del producto (0,10 U/kg vs 0,24 U/kg)¹⁵.

Se ha comprobado que²¹ la HbA_{1c} desciende rápidamente a los tres meses y algo menos a los seis, siendo prácticamente estable a los 24 meses, y una *odds ratio* (OR) de 3,7 de no conseguir el control entre aquellos que no lo habían conseguido en los primeros tres meses.

Es decir, debemos intentar titular de forma rápida ya que, si no lo hemos conseguido a los seis meses de inicio de la IB, con poca probabilidad lo vamos a conseguir en los años posteriores y el retraso en conseguir los objetivos aumenta el riesgo de complicaciones y el coste tanto personal (sufrimiento) como social (gasto).

Para reducir la IT, las asociaciones científicas aconsejan, entre otras estrategias, la autotitulación regular con un algoritmo basado en la GB, con una titulación cada tres días^{11,22} según la GB más baja de los tres últimos días. Aconsejan una determinación de HbA_{1c} a los tres meses de conseguir el objetivo de IB.

Revisemos cuáles son las barreras que pueden impedir que esta se realice adecuadamente:

- **Desconocimiento por parte del profesional de las pautas a seguir.** En una encuesta realizada, la mayoría de los profesionales²⁴ creían que si no se conseguían resultados a los 12 meses podían conseguirse en los seis siguientes, lo que nos podría explicar una parte de la IT.
- **Miedo a la hipoglucemia.** El miedo es percibido tanto por los profesionales como por los pacientes. Los estudios con las nuevas IB parecen disminuir este riesgo^{15,23}, sobre todo con las insulinas de tercera generación^{8,25,26}. Este miedo puede ocasionar que no se titule hasta la dosis

necesaria. Debemos pensar que en la mayoría de los casos, según los estudios, vamos a tener que llegar a las 40-50 U/d¹⁴.

- **Aumento de peso.** Al parecer es un miedo compartido por médicos y pacientes. Sin embargo, al igual que en el apartado anterior, los estudios realizados con las IB actuales han mostrado una disminución de este efecto.
- **Falta de tiempo o de recursos.** Algunos profesionales y pacientes pueden vivir este proceso como generador de una gran necesidad de tiempo, ya que si queremos obtener una titulación adecuada en un breve espacio de tiempo es necesario un seguimiento cercano del paciente.

La autotitulación, mediante un algoritmo impreso o medios digitales, podría disminuir el tiempo dedicado del profesional y, además, mejorar la percepción de autoeficacia del paciente. Con el primer método, empleando IG, los pacientes conseguían mayor reducción de HbA_{1c} que el profesional, aunque con un discreto aumento de hipoglucemias con IG; cuando se utilizaba IB de tercera generación, el control también era mejor con un riesgo de hipoglucemias similar²⁷⁻²⁹. Con herramientas digitales^{28,30,31} los resultados no han sido inferiores, disminuyendo hasta la mitad el tiempo dedicado por los profesionales y con buena satisfacción por parte de los pacientes.

La autotitulación, supervisada por el personal de enfermería vs el personal médico²⁵, también ha conseguido buenos resultados, con HbA_{1c} cercanas a 7 %.

Estos algoritmos para la titulación han mostrado que funcionan también en la población con más alto riesgo de hipoglucemias (ancianos, insuficiencia renal).

- **Coste del tratamiento.** Se incluye, además del coste de la insulina, el de las lancetas, las tiras para autocontrol y las agujas. Esta barrera no debería existir en nuestro país, además, un estudio reciente³² no encontró asociación entre la sensación, por parte de los pacientes, del alto coste y el grado de control de su glucemia.
- **Falta de confianza.** Aunque es un problema que también puede ser percibido por el paciente, la falta de confianza en que los pacientes tengan la habilidad para administrarse la insulina y manejar el complejo proceso de autotitulación, está más extendida entre los profesionales sanitarios. Una encuesta enviada a profesionales y pacientes²⁴ encontró que estos estaban dispuestos a realizar más cambios para mejorar sus controles de lo que los médicos realmente creían. Unas correctas indicaciones y el apoyo por nuestra parte deberían disminuirla.
- **Falta de conocimiento por parte de los pacientes.** Dos paneles de expertos, uno canadiense²³ y otro de la región sur de Europa¹⁴, discutieron este problema en profundidad y concluyeron que la iniciación con IB y su titulación son dos comportamientos separados para los pacientes; los médicos debemos abordar los dos cuando iniciamos un tratamiento.

Tabla 1. *Cómo optimizar la titulación de la insulina basal.*

Qué podemos hacer nosotros
<ul style="list-style-type: none">• Plantear la titulación desde el inicio de la insulinización• Valorar las prioridades, los miedos y las creencias del paciente• No minusvalorar sus capacidades• Informar y formar al paciente según todo lo anterior• Informar al paciente de cuál es el objetivo de control y cómo lo vamos a conseguir (incluso cuál es la dosis posible de insulina necesaria)• Siempre que sea posible, realizar la autotitulación con supervisión del personal de enfermería• En los casos excepcionales en los que esto no sea posible, realizar la titulación en la consulta de enfermería presencial o telefónicamente• Ofrecer el apoyo del equipo en todo momento y explicar los cauces para conseguirlo• Si a los seis meses no se han conseguido los objetivos, valorar en la intensificación

Elaboración propia.

Intensificación del tratamiento con insulina

Una vez que se ha titulado la dosis de IB, si no hemos conseguido el resultado deseado debemos seguir con el siguiente paso: la intensificación.

Varios estudios realizados con bases de datos en Reino Unido y EE. UU. han encontrado que casi el 60 % de los pacientes se mantenían con IB durante tres años, a pesar de un pobre control glucémico. La media en el momento de la intensificación estaba en una $HbA_{1c} > 9\%$ y, tras la intensificación, en ningún caso bajaba de 8,5 %. La mayoría de los médicos cambiaban el tipo de insulina antes de añadir una insulina rápida (IR)¹⁶ y tan solo se intensificaba en el 4,7 %. El tiempo desde que la HbA_{1c} está fuera de rango en el paciente con IB hasta que se intensifica con mixta, bolo o GLP-1 es de 3,7 años³³, con una alta variabilidad: de 0,3 a 7,2 años⁷. Sin embargo, un estudio realizado en nuestro país encontró que había menos IT en el cambio de tratamiento en aquellos pacientes tratados con insulina que en aquellos que recibían fármacos no insulínicos³⁴; este estudio fue realizado en 52 centros voluntarios, no siendo equiparable a los EMR.

Se ha observado¹² que, en aquellos pacientes con IB y $HbA_{1c} > 8\%$, a los seis meses había IT en el 54 %, un 56 % conseguían tener una $HbA_{1c} < 8\%$ necesitando para ello una media de 289 días. Peores datos se han obtenido en nuestro país³⁵, donde la IT fue superior al 70 %. Las barreras con las que nos encontramos serían similares a las encontradas en la titulación, por ello voy a comentar tan solo algunos puntos más específicos:

- **Falta de tiempo.** Un estudio publicado en 2019 analizó el proceso de la intensificación tras la IB desde la perspectiva de los profesionales en Reino Unido y EE. UU.³⁶ y encontró que precisaban una media de siete visitas y 30 semanas para intensificar a bolo basal (convencer, enseñar y titular).
- **Sensación de regímenes molestos o complejos^{27,37}.** La mayoría de los profesionales creen que alrededor de un 25 % rechaza la intensificación porque no desean más pinchazos que los actuales o porque les parece muy complicado³⁶. Sin embargo, los pacientes priorizan llegar a sus objetivos más rápido y dicen estar dispuestos a realizar más cambios para mejorar sus controles que lo que los médicos realmente piensan²⁴.
- **Adherencia.** Al ser regímenes más complejos se cree que alrededor de un 30 % de los pacientes a los que consiguen intensificar tienen problemas de adherencia³⁶.
- **Miedo a las hipoglucemias y al aumento de peso.** Un estudio multinacional³⁸ encontró que el 75 % de los profesionales decían que intensificarían más si no estuvieran preocupados por las hipoglucemias.
- **Temor del paciente a que la intensificación signifique una peor evolución de la enfermedad³².**

Una vez que llegamos a la conclusión de que es necesario intensificar el tratamiento con una IB o un tratamiento combinado de esta con fármacos no insulínicos, deberemos plantearnos optimizar el tratamiento con los fármacos más adecuados. La elección deberá basarse tanto en conseguir un mejor control de la glucemia como en buscar los máximos beneficios para el paciente desde el punto de vista de reducir las complicaciones, mejorar, o al menos preservar, su calidad de vida y favorecer la adherencia al tratamiento.

Habitualmente nos encontraremos ya con una terapia combinada de IB con uno o varios fármacos orales³⁹. Se nos plantea aquí una decisión: intensificar mediante la adición de IR o, alternativamente, administrar una mezcla de insulina intermedia e IR en dos o tres dosis, o añadir nuevos fármacos no insulínicos si estos no forman parte ya del tratamiento.

La adición de IR puede ayudarnos a conseguir un mejor control metabólico y reducir el riesgo de complicaciones, pero a cambio requiere de un control más estrecho, genera un mayor riesgo de hipoglucemias y aumento de peso, requiere de mayores controles de glucemia capilar y son pautas más complejas de manejar tanto para los pacientes y su familia como para los profesionales menos habituados a su uso.

Si nos planteamos la intensificación mediante el empleo de fármacos no insulínicos, deberíamos valorar el beneficio adicional que pueden proporcionar en función de las características de cada paciente, posibles limitaciones de uso y efectos adversos. Así, el empleo de iDPP-4, iSGLT-2 o arGLP-1, además de mejorar el control de la HbA_{1c} , podría proporcionar un beneficio adicional. En este documento no nos planteamos el uso con pioglitazona por el mayor

riesgo de retención hídrica al usarlo con insulina y el consiguiente peligro de insuficiencia cardíaca, o las sulfonilureas, que añaden un nuevo potencial de hipoglucemia, aunque sí comentaremos el empleo de otro secretagogo, la repaglinida, dado que se trata de una pauta que se emplea con relativa frecuencia.

En cualquier caso, y con cualquiera de las pautas terapéuticas que comentamos a continuación, debemos intensificar los controles de glucemia capilar, las actividades educativas dirigidas al paciente y su familia y realizar los ajustes necesarios de las dosis de insulina con el fin de evitar hipoglucemias. Tras un ajuste por mal control deberemos plantear una determinación de HbA_{1c} alrededor de los tres meses.

Insulina basal más insulina rápida

La adición IR a la IB, bien en forma de pauta basal plus (una dosis de IR antes de la comida con mayor incursión posprandial de glucosa), bolo basal (una dosis de IR antes de cada comida) o el empleo de premezclas de IB e IR en diferentes proporciones, son opciones válidas que pueden ayudarnos a conseguir un mejor control glucémico. No se ha demostrado una superioridad de una pauta frente a las demás ni en el control glucémico ni en la reducción de eventos cardiovasculares^{40,41}. Cualquiera de ellas genera un mayor riesgo de hipoglucemias y, generalmente, un aumento de peso. Además, requiere de mayores controles de glucemia capilar y son pautas más complejas de manejar, tanto para los pacientes y su familia como para los profesionales. Para profundizar⁴² se puede consultar el Consenso para la insulización en DM2 de la redGDPS.

Insulina más iDPP-4

En el caso de que el paciente tratado con IB no lo esté tomando ya y no se trate con un arGLP-1, la adición de un iDPP-4 es una alternativa a valorar. Esta combinación induce reducciones significativas de HbA_{1c} (alrededor de 0,6 %, dependiendo del nivel basal), glucemia basal (GB) y glucemia posprandial (GPP), con reducción de las dosis de insulina, similar tasa de hipoglucemias y efecto neutro sobre el peso frente a placebo^{43,44}. Puede ser una combinación especialmente interesante en pacientes mayores o frágiles y en filtrados glomerulares bajos, en el caso de linagliptina sin ajuste de dosis o de sitagliptina

con ajuste de dosis. En este caso tampoco podemos esperar reducciones en el riesgo cardiovascular.

Insulina más iSGLT-2

Debido a su más reciente introducción es más probable encontrar pacientes que en su tratamiento combinado no usen un iSGLT-2. Debería plantearse, dados los beneficios cardiorrenales descritos para la mayoría de los fármacos del grupo, en pacientes con sobrepeso u obesidad, con enfermedad renal, enfermedad cardiovascular o insuficiencia cardíaca. Su empleo debe respetar las limitaciones vigentes para su uso referentes al filtrado glomerular (en revisión en el momento de la redacción del presente artículo), hay que tener precaución en personas frágiles, en tratamiento con diuréticos de asa, con riesgo de deshidratación, cetosis o amputaciones distales por arteriopatía periférica.

Esta combinación induce reducciones significativas de HbA_{1c}, GB y GPP, con menores incrementos de las dosis de insulina, menor tasa de hipoglucemias y efecto positivo en la reducción de peso frente a la intensificación con insulina, además de los beneficios cardiorrenales descritos para la mayoría de fármacos de este grupo⁴⁵.

Insulina basal más arGLP-1

Al igual que en el grupo anterior, será frecuente que nos encontremos pacientes que, dentro de su pauta terapéutica, no se encuentren tratados con fármacos del grupo de los arGLP-1. Son una excelente opción en el caso de pacientes con IMC > 30 kg/m², enfermedad aterosclerótica y enfermedad renal, dado que, además, pueden emplearse con filtrados glomerulares bajos. La combinación de la IB con estos fármacos puede proporcionar los beneficios cardiorrenales descritos también en este grupo farmacológico. Comparado con pautas bolo basal y basal plus, se obtienen reducciones comparables de HbA_{1c}, menor tasa de hipoglucemias y una apreciable reducción de peso (alrededor de 2,5 kg)^{41,46}.

Insulina basal más repaglinida

Se trata de una pauta cuyo uso se basa más en la experiencia que en las evidencias publicadas. En nuestro conocimiento no existe ninguna publicación que compare el empleo de esta combinación frente a una pauta bolo basal o basal plus. La utilización

de repaglinida antes de una o más comidas, aprovechando su rápido efecto sobre la secreción pancreática de insulina, trataría de imitar la secreción de insulina en respuesta a la ingesta. La repaglinida puede utilizarse en niveles muy bajos de filtrado glomerular, lo que la convierte en una buena alternativa en esas circunstancias. En un estudio prospectivo reciente en pacientes en tratamiento con IB más metformina, frente a acarbose y acarbose más repaglinida, se consiguió que más del 60 % de los tratados alcanzaran los objetivos terapéuticos con una menor dosis de insulina, pero su empleo no está exento del riesgo de hipoglucemia (hasta un 20 % de los participantes experimentaron, al menos, un episodio de hipoglucemia) e incremento de peso⁴⁷. Nunca debe asociarse con otras sulfonilureas, ni tampoco en combinación con gemfibrozilo por incremento de riesgo de hipoglucemia.

Baja adherencia o abandono del tratamiento

La baja adherencia o incluso el abandono del tratamiento constituyen un problema muy relevante.

Según los profesionales⁴⁸, la adherencia al tratamiento estaría entre el 43 y el 86 %. Y hasta un tercio de los pacientes³⁸ confiesa que omiten al menos una dosis de IB, con una media de 3,3 al mes. La adherencia puede ser del 53 al 65 % tras dos años de permanencia, según la insulina iniciada, y del 85 % en aquellos que se intensifican⁴⁹. En Reino Unido, Khunti observó que un 32 % de los pacientes en tratamiento con insulina lo abandonan³³. Los viajes, estar muy atareado, problemas emocionales, ser embarazoso en público, miedo a la hipoglucemia, a las ganancias de peso y la preocupación sobre cómo afectará a su vida puede ocasionar la omisión de dosis de insulina y también de controles de glucemia capilar^{49,50}.

Por otro lado está la discontinuación del tratamiento, que puede llegar al 42,2 % de los pacientes. En una

encuesta, las principales razones fueron conseguir la disminución de peso y mejorar las cifras del control glucémico, sin embargo, el grupo que discontinuaba por tener una mejor HbA_{1c} al final del proceso no estaba en objetivos, con una HbA_{1c} de alrededor de 8 %.

Una revisión sistemática⁴⁸ sobre la adherencia a la insulina encontró que ser estudiante, múltiples pinchazos y niveles más bajos de HbA_{1c} disminuían la adherencia, mientras que la mejoraba contar con personal de enfermería especializado, seguir una dieta sana, percibir autoeficacia y tener experiencia en terapia cognitiva conductual.

Reflexión final

Al inicio del tratamiento con insulina, el resto de los objetivos de control de nuestro paciente ya deberían haber sido abordados y conseguidos: control de presión arterial, lípidos, tabaquismo, ejercicio físico, dieta. Es posible que alguno de ellos no lo haya sido y este sea un buen momento para abordarlo de nuevo, por lo que quizás nuestra prioridad no sea conseguir el control de la HbA_{1c} de forma rápida y tengamos que dedicarnos algo más a otras intensificaciones. No obstante, no debemos olvidar en ningún momento que cuanto antes lleguemos a objetivos, menos complicaciones va a tener nuestro paciente.

Siempre tenemos que tener presente que somos médicos de familia y que tratamos con personas, con sus miedos, sus creencias, su historia familiar o sus problemas actuales. Teniendo en cuenta los objetivos que nos marca la ciencia debemos, en todo momento, estudiar todo ello en nuestro paciente y llegar con él a consensuar unos objetivos a conseguir así como unos cambios a realizar y trabajar para que sus objetivos se acerquen cada vez más a los nuestros. Solo con objetivos compartidos y tras trabajar todas aquellas barreras que podamos tener podremos conseguir llegar a un control óptimo.

Bibliografía

1. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-89.
2. The Action to Control Cardiovascular Risks in Diabetes study. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.
3. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(11):2288-98.
4. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:1-10.

5. Bain SC, Bekker Hansen B, et al. Evaluating the burden of poor glycaemic control associated with therapeutic inertia in patients with type 2 diabetes in the UK. *J Med Econ.* 2020;23:98-105.
6. Carls G, Huynh J, Tuttle E, et al. Achievement of Glycated Hemoglobin Goals in the US Remains Unchanged Through 2014. *Diabetes Ther.* 2017;8:863-73.
7. Khunti K, Millar-Jones D. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: A focused literature review. *Prim Care Diabetes.* 2017;11:3-12.
8. Sullivan SD, Bailey TS, Rousel R, et al. Clinical outcomes in real-world patients with type 2 diabetes switching from first- to second-generation basal insulin analogues: Comparative effectiveness of insulin glargine 300 units/mL and insulin degludec in the DELIVER D+ cohort study. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20:2148-58.
9. Blonde L, Meneghini L, Peng XV, et al. Probability of Achieving Glycemic Control with Basal Insulin in Patients with Type 2 Diabetes in Real-World Practice in the USA. *Diabetes Ther [Internet].* 2018;9:1347-58.
10. 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.
11. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. 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.* 2018;41:2669-701.
12. Rattelman CR, Ciemins EL, Stempniewicz N, et al. Retrospective Analysis of Therapeutic Inertia in Type 2 Diabetes Management Across a Diverse Population of Health Care Organizations in the USA. *Diabetes Ther.* 2021;12:581-94.
13. Gabbay RA, Kendall D, Beebe C, et al. Addressing Therapeutic Inertia in 2020 and Beyond: A 3-Year Initiative of the American Diabetes Association. *Clin Diabetes.* 2020;38:371-81.
14. Hancu N, Janez A, Lalic N, et al. Expert Opinion: A Call for Basal Insulin Titration in Patients with Type 2 Diabetes in Daily Practice: Southeast European Perspective. *Diabetes Ther.* 2021;12:1575-89.
15. 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;106:264-74.
16. Blak BT, Smith HT, Hards M, et al. Optimization of insulin therapy in patients with Type 2 diabetes mellitus: Beyond basal insulin. *Diabet Med.* 2012;29:13-20.
17. Seufert J, Fritsche A, Pscherer S, et al. Titration and optimization trial for the initiation of insulin glargine 100 U/mL in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on oral antidiabetic drugs. *Diabetes, Obes Metab.* 2019;21:439-43.
18. Sehgal S, Khanolkar M. Starting Insulin in Type 2 Diabetes: Real-World Outcomes After the First 12 Months of Insulin Therapy in a New Zealand Cohort. *Diabetes Ther.* 2015;6:49-60.
19. Linong J, Zhang P, Zhu D, et al. Observational Registry of Basal Insulin Treatment (ORBIT) in patients with type 2 diabetes uncontrolled with oral antihyperglycaemic drugs: real-life use of basal insulin in China. *Diabetes, Obes Metab.* 2017;19:822-30.
20. Meneghini LF, Mauricio D, Orsi E, et al. The Diabetes Unmet Need with Basal Insulin Evaluation (DUNE) study in type 2 diabetes: Achieving HbA_{1c} targets with basal insulin in a real-world setting. *Diabetes, Obes Metab.* 2019;21:1429-36.
21. Mauricio D, Meneghini L, Seufert J, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA. *Diabetes, Obes Metab.* 2017;19:1155-64.
22. Artola-Menéndez S. Inicio de insulinización. *Diabetes Práctica.* 2017;08:9-11.
23. Berard L, Antonishyn N, Arcudi K, et al. Insulin Matters: A Practical Approach to Basal Insulin Management in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2018;9:501-19.
24. Edelman SV, Wood R, Roberts M, et al. Patients With Type 2 Diabetes Are Willing to Do More to Overcome Therapeutic Inertia: Results From a Double-Blind Survey. *Clin Diabetes.* 2020;38:222-9.
25. Bonadonna RC, Giaccari A, Buzzetti R, et al. Comparable efficacy with similarly low risk of hypoglycaemia in patient- vs physician-managed basal insulin initiation and titration in insulin-naïve type 2 diabetic subjects: The Italian Titration Approach Study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36:1-11.
26. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, et al. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2019;21:1001-9.
27. Russell-Jones D, Pouver F, Khunti K. Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20:488-96.
28. Davies M, Bain S, Charpentier G, et al. A Randomized Controlled, Treat-to-Target Study Evaluating the Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 U/mL (Gla-300) Administered Using Either Device-Supported or Routine Titration in People With Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13:881-9.
29. Garg SK, Admane K, Freemantle N, et al. Patient-led versus physician-led titration of insulin glargine in patients with uncontrolled type 2 diabetes: A randomized multinational atlas study. *Endocr Pract.* 2015;21:143-57.
30. Bajaj HS, Venn K, Ye C, R A. Randomized Trial of Long-Acting Insulin Glargine Titration Web Tool (LTHome) versus Enhanced Usual Therapy of Glargine Titration (INNOVATE Trial). *Diabetes Technol Ther.* 2016;18:610-5.
31. Menon A, Fatehi F, Ding H, et al. Outcomes of a feasibility trial using an innovative mobile health programme to assist in insulin dose adjustment. *BMJ Heal Care Informatics.* 2019;26.
32. Ku EJ, Lee DH, Jeon HJ, et al. Psychometric Analysis Regarding the Barriers to Providing Effective Insulin Treatment in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Ther.* 2021;12:159-70.
33. Khunti K, Nikolajsen A, Thorsted BL, et al. Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes, Obes Metab [Internet].* 2016;18:401-9.

34. Mata-Cases M, Benito-Badorrey B, Roura-Olmeda P, et al. Clinical inertia in the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes patients in primary care. *Curr Med Res Opin.* 2013;29:1495-502.
35. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, et al. Therapeutic inertia in patients treated with two or more antidiabetics in primary care: Factors predicting intensification of treatment. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20:103-12.
36. Brod M, Basse A, Markert M, Pfeiffer KM. Post-Basal Insulin Intensification and Healthcare Resource Use in Type 2 Diabetes: A Web-Based Physician Survey in the United States and United Kingdom. *Diabetes Ther.* 2019;10:1323-36.
37. Khunti S, Khunti K, Seidu S. Therapeutic Inertia in type 2 diabetes: prevalence, causes, consequences and methods to overcome inertia. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019;10:1-11.
38. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, et al. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med.* 2012;29:682-9.
39. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, et al. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica.* 2020;11:41-76. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020>.
40. Price HI, Agnew MD, Gamble JM. Comparative cardiovascular morbidity and mortality in patients taking different insulin regimens for type 2 diabetes: A systematic review. *BMJ Open.* 2015;5:1-8.
41. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, et al. 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;154:101-15.
42. Artola Menéndez S, Mata Cases M, Ezkurra Loiola P, et al. Consenso para la insulización en diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica.* 2017;08:1-24. Disponible en: <http://www.redgdps.org/consenso-insulinizacion-dm2-redgdps>
43. Kim YG, Min SH, Hahn S, et al. Efficacy and safety of the addition of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor to insulin therapy in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;116:86-95.
44. Yang W, Cai X, Gao X, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to insulin treatment in type 2 diabetes patients: A meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2018;9:813-21.
45. Wu B, Zheng H, Gu J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Investig.* 2019;10:446-57.
46. Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA. Efficacy and safety of short- and long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists on a background of basal insulin in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care.* 2020;43:2303-12.
47. Pishdad P, Pishdad R, Pishdad GR, et al. A time to revisit the two oldest prandial anti-diabetes agents: acarbose and repaglinide. *Endocrine.* 2020;70:307-13.
48. Davies MJ, Gagliardino JJ, Gray LJ, et al. Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabet Med.* 2013;30:512-24.
49. Pscherer S, Chou E, Dippel FW, et al. Treatment persistence after initiating basal insulin in type 2 diabetes patients: A primary care database analysis. *Prim Care Diabetes.* 2015;9:377-84.
50. Cramer J. A Systematic Review of Adherence With medications for diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:1218-24.