



Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



FORMACIÓN CONTINUADA - ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

Actualización en el uso de insulinas para el médico de familia



Flora López-Simarro^{a,b,*}, Celia Cols-Sagarra^{b,c}, José Javier Mediavilla Bravo^{b,d},
Judit Cañís-Olivé^{b,e}, Carlos Hernández-Teixidó^{b,f} y María Belén González Mohíno Loro^{b,g}

^a Médico de Familia. CAP Martorell Urbano, Barcelona, España

^b Miembro del grupo de trabajo de diabetes, Semergen España

^c Médico de Familia. CAP Martorell Rural, Barcelona, España

^d Médico de Familia. Centro de Salud Burgos Rural, Burgos, España

^e Médico de Familia. EAP Vilafranca Nord. Vilafranca del Penedès. Barcelona, España

^f Médico de Familia. CS San Roque, Badajoz, España

^g Médico de Familia. CS La Puebla de Montalbán, Toledo, España

Recibido el 2 de enero de 2021; aceptado el 28 de abril de 2021

Disponible en Internet el 12 de julio de 2021

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 2;
Insulina;
Médicos atención
primaria

Resumen El tratamiento con insulina en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) continúa siendo fundamental y su consumo ha aumentado en los últimos años. A pesar de ello, el grado de control para esta patología continúa siendo muy deficiente. El inicio del tratamiento con insulina se realiza con cifras muy por encima de las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica (GPC) y los pacientes están sometidos a cifras de glucemia muy elevadas durante largos periodos de tiempo.

En este artículo se revisa el papel de la insulina siguiendo las diferentes GPC, los criterios para el inicio y la intensificación con dicha terapia, los diferentes tipos de insulina comercializados en nuestro país, la insulinización en situaciones especiales (tratamiento con corticoides, en el anciano frágil, personas en situación de cuidados paliativos, enfermedad renal crónica y personas que cumplen el Ramadán) y finalmente se aborda el problema de la inercia terapéutica en la insulinización.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: floralopezsimarro@gmail.com (F. López-Simarro).

KEYWORDS

Diabetes mellitus
type 2;
Insulin;
Primary care
physician

Update on the use of insulins for the primary care physician

Abstract Insulin treatment in type 2 diabetes mellitus patients is still essential and its usage has increased during recent years. Despite this, the level of control continues to be very poor. Insulin treatment is initiated with control levels above the recommendations set by the Clinical Practice Guidelines (CPG) and patients are exposed to very high blood glucose levels during long periods of time.

This paper reviews the role of insulin in the different CPG, the criteria for therapy initiation and intensification, the beginning of the intensification and the different types of insulin which are commercialized in our country. Moreover, we discuss insulinization in special situations such as corticosteroid treatment, fragile elderly patients, palliative care situations, chronic kidney disease or during Ramadan. Finally, the problem of therapeutic inertia in insulinization is also addressed.

Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica muy prevalente, con riesgo de desarrollar complicaciones micro y macrovasculares cuando el control glucémico es subóptimo. Actualmente disponemos de fármacos para su tratamiento 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, muchos pacientes necesitarán tratamiento con insulina para conseguir un control óptimo.

El uso de insulinas en el tratamiento de las personas con DM2 puede diferir ligeramente en los distintos países¹. En el Reino Unido la prescripción se mantuvo estable alrededor del 20-24% durante el periodo del 2000 al 2013, observando la misma tendencia entre el periodo 2010-2017². En nuestro país, existen varios estudios donde se aprecia una tendencia similar. Según la base de datos de Cataluña, durante el periodo 2007-2013, se observó un ligero incremento en la utilización de insulina sola o en combinación, pasando del 17,5% en 2007 al 20% en 2013³. 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%)⁴. Esta tendencia se observa también en el informe de uso de medicamentos del Ministerio de Sanidad del periodo 2000 a 2014, donde se plasma el cambio a un uso mayoritario de análogos de insulina⁵ (fig. 1).

A pesar del aumento de la utilización de insulina, el control de la DM2 sigue siendo subóptimo, consiguiendo un control de HbA1c < 7% en nuestro país, solo el 21,3% de las personas en tratamiento con la misma⁶.

A pesar de la mayor prescripción de insulinas de acción prolongada, más seguras por presentar menor riesgo de hipoglucemias⁵, el control de la enfermedad está muy lejos

de lo deseado, probablemente porque la insulina sigue siendo el último paso en el tratamiento³.

Indicación del tratamiento con insulina en las Guías de Práctica Clínica

La insulina es el pilar del tratamiento farmacológico de las personas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y puede ser necesario en diversas ocasiones en personas con DM2.

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)⁷ propone iniciar la terapia con insulina si la HbA1c es $\geq 10\%$ o glucemia ≥ 300 mg/dL o si el paciente muestra síntomas de hiperglucemia (poliuria o polidipsia) o evidencia de catabolismo (pérdida de peso), pudiendo a medida que se resuelve la toxicidad de la glucosa simplificar el régimen y/o cambiar a agentes orales. 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. La *Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines*⁸ recomienda insulinizar en el momento del diagnóstico, con o sin metformina si existe descompensación metabólica, siguiendo el mismo criterio a lo largo de la evolución de la diabetes. Ambas GPC en cuanto a la pauta a utilizar, recomiendan 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. Asimismo aconsejan insulina degludec o insulina glargina-300 sobre glargina-100 para reducir hipoglucemias en general y nocturnas en aquellas personas con alto riesgo de presentarlas.

Por su parte, la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) y el *American College of Endocrinology* (ACE)⁹ recomiendan considerar diversos factores en el

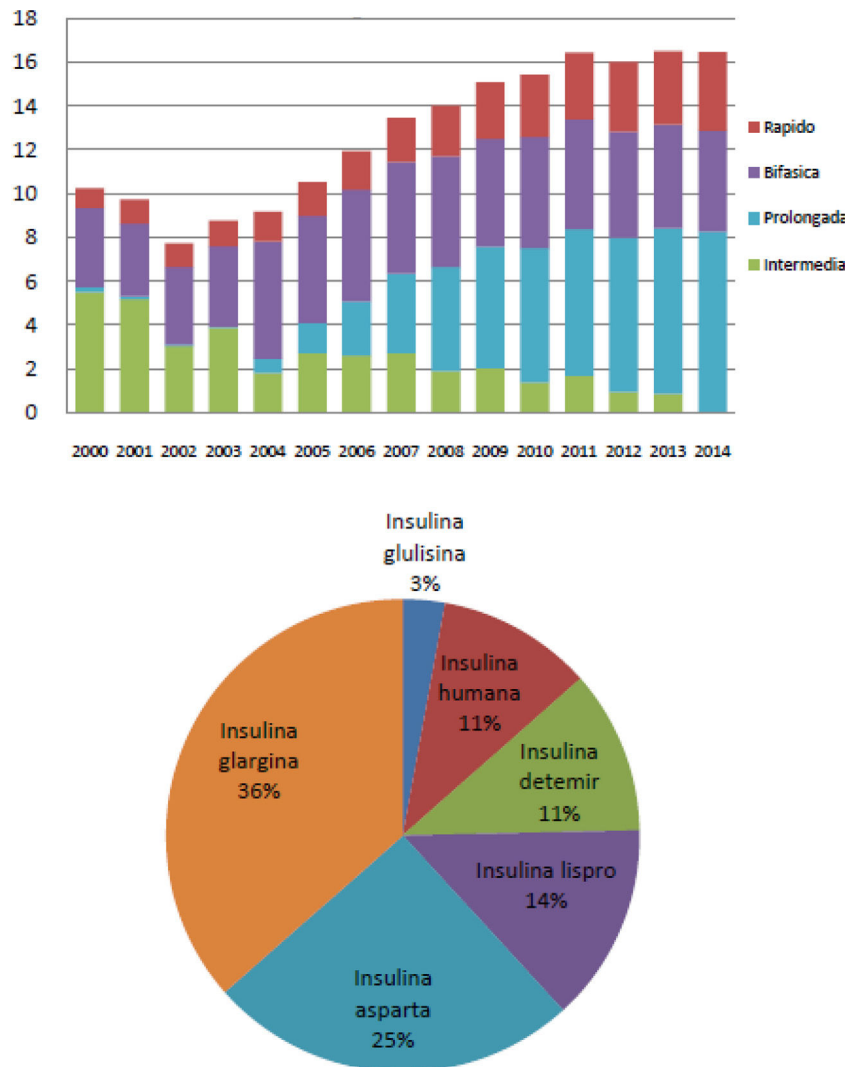


Figura 1 Utilización de insulinas en España. A) Evolución de la utilización de insulina por tipo (DHD). B) Patrón de utilización de insulina según el tipo estructural en 2014⁵.

momento de decidir el comienzo del tratamiento insulínico debiendo tomar la decisión en colaboración con el paciente, dependiendo de su motivación, presencia de complicaciones, edad, bienestar general, riesgo de hipoglucemia, estado general de salud y coste del tratamiento. Serían candidatos a la insulinización los pacientes ya tratados con dos fármacos orales y que presenten una HbA1c > 8% y/o una diabetes de larga duración pues tienen menos probabilidades de alcanzar las cifras objetivo de HbA1c con un tercer antidiabético oral. La adición de un agonista del receptor GLP1 (arGLP1) como tercer agente puede reducir con éxito la hiperglucemia, pero con el tiempo muchos de estas personas necesitarán insulina. Igualmente recomienda insulino-terapia con cifras de HbA1c $\geq$ 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 HbA1c > 9% y clínica cardinal¹⁰ (fig. 2).

Recientemente algunos autores han manifestado que las GPC deberían recomendar el inicio de tratamiento con

insulina con cifras de HbA1c $\geq$ 9%, ya que los objetivos de control serán difíciles de conseguir con otros fármacos partiendo de HbA1c $\geq$ 10%, exponiendo a los pacientes a mayor carga hiperglucémica con aumento del riesgo de complicaciones¹¹.

Criterios de insulinización y pautas

La insulinización precoz es importante para la intensificación del tratamiento, siendo necesario conocer cuáles son los criterios para iniciar esta terapia. Las recomendaciones varían dependiendo de las diferentes GPC⁷⁻¹⁰ y del momento de evolución de la diabetes.

Al diagnóstico de la enfermedad estaría indicado el tratamiento con insulina, si se observa pérdida de peso (síntomas de cetosis), síntomas de hiperglicemia (poliuria, polidipsia) o aparece cetonuria intensa, o con HbA1c mayores de 9-10%. Una vez resuelta la clínica, se pueden valorar tratamientos antidiabéticos no insulínicos o la simplificación del tratamiento.

1. La elección del fármaco según el condicionante clínico predominante prevalece sobre los valores de HbA_{1c}. En color verde opciones con evidencias en reducción de eventos. En España, los arGLP1 solamente están financiados si IMC > 30 kg/m².
2. iSGLT2 y/o arGLP1 con evidencias en reducción de eventos. En España, los arGLP1 solamente están financiados si IMC > 30 kg/m².
3. No asociar DPP4 con arGLP1; ni SU con repaglinida.
4. Reducir dosis metformina a la mitad si FG < 45 ml/min y suspender si FG < 30 ml/min.
5. Prescribir los iSGLT2 según la ficha técnica: no iniciar si FG < 60 ml/min, suspender si FG < 45 ml/min (abril 2020).
6. Liraglutida, Dulaglutida y Semaglutida se pueden prescribir si FG > 15 ml/min.
7. Reducir la dosis de acuerdo con la ficha técnica, excepto liraglutina que no requiere ajustes.
8. Se recomienda desintensificar o simplificar los regímenes terapéuticos complejos para reducir el riesgo de hipoglucemia, especialmente en pacientes tratados con insulina o suplementados con HbA_{1c} < 6,5%.
9. Si IMC > 35 kg/m² es preferible un arGLP1. Considerar también la cirugía bariátrica.
10. Considerar un objetivo de HbA_{1c} < 6,5% en pacientes jóvenes, de reciente diagnóstico, en monoterapia o tratamiento no farmacológico, evitando fármacos con riesgo de hipoglucemia.
11. Reevaluar HbA_{1c} a los 3 meses tras inicio o cambio terapéutico e intensificar el tratamiento en caso de no conseguir el objetivo personalizado. Cuando se ha conseguido el objetivo, control de HbA_{1c} cada 6 meses.
12. Glitazina o glimepirida.
13. Clínica cardinal: poluria, polidipsia y pérdida de peso.

ABREVIATURAS:

ADN: antidiabético no insulínico; arGLP1: análogo de los receptores del péptido similar al glucagón; CAC: cociente albúmina/creatinina; CV: cardiovascular; FG: filtrado glomerular; GME: glucemia media estimada; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; DPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidor del co transportador de sodio y glucosa tipo 2; Met: metformina; Pio: pioglitazina; Repa: repaglinida.

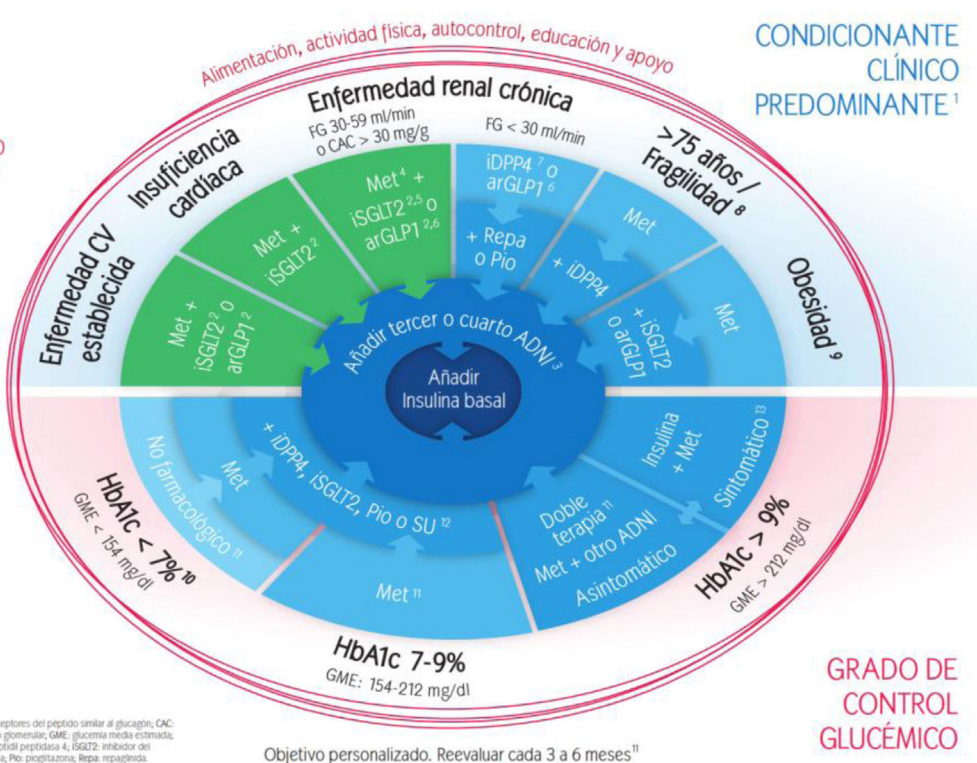


Figura 2 Algoritmo de tratamiento de la DM2. redGDPS 2020¹⁰.

Tabla 1 Criterios de insulinización¹²

Insulinización transitoria

Descompensaciones hiperglucémicas agudas

Durante un ingreso: si el paciente anteriormente estaba en tratamiento con antidiabéticos orales

Si se precisa tratamiento con glucocorticoides

En situaciones especiales:

enfermedades febriles, traumatismos graves, embarazo y lactancia

Insulinización permanente

Control glucémico deficiente en pacientes tratados con otros antidiabéticos a dosis plenas

Cetonuria y pérdida espontánea de peso

Enfermedades crónicas que contraindiquen otros antidiabéticos: insuficiencia renal, hepática o pancreática

Durante la evolución de la enfermedad, se puede precisar tratamiento con insulina en diferentes momentos, bien de forma transitoria o de forma definitiva¹² (tabla 1).

Existen diferentes pautas de insulinización. El inicio del tratamiento se realizará con IB (NPH o análogos), valorando los riesgos de hipoglucemia y los costes. La dosis de inicio será de 0,1-0,2 UI/kg/día, realizando posteriormente una titulación individualizada hasta alcanzar la dosis necesaria.

Si la IB se ha titulado hasta alcanzar una glucemia basal aceptable o si la dosis es de 0,5 UI/kg/día y la HbA_{1c} permanece por encima del objetivo, se considerará avanzar a la terapia inyectable combinada mediante el uso de un arGLP-1 agregado a la IB. Esta opción es recomendada por la mayor

parte de las GPC, ya que consigue una reducción de la HbA_{1c} y de la glucemia postprandial igual o ligeramente más eficaz que añadir bolos de insulina prandial, todo ello con una mejor evolución ponderal, menores tasas de hipoglucemia y reducción de las dosis de insulina. Esta pauta con arGLP1 añadida a insulina basal sería de elección en personas con DM tipo 2 y limitaciones para pautas con más dosis de insulina, tales como:

- Obesos en los que pautas con más dosis de insulina podrían incrementar el peso (índice de masa corporal > 35 kg/m²).
- Personas que han sufrido un evento macrovascular.
- Personas con antecedentes de hipoglucemias o alto riesgo de sufrirlas.
- Personas que no quieren o no pueden utilizar múltiples dosis de insulina.

Recientemente se han aprobado por las agencias reguladoras dos productos combinados a dosis fijas que mejorará la administración de esta terapia, ya que contienen insulina basal más un arGLP1: insulina glargina-100 más lixisenatida e insulina degludec más liraglutida, si bien aún no están comercializadas en nuestro país.

Otra opción en pacientes no controlados con IB, es añadir insulina prandial antes de la comida más copiosa a dosis de 4 unidades o 10% de la cantidad de IB. La insulina prandial se intensificará según las necesidades del paciente tanto añadiendo insulina antes de las otras ingestas como aumentando las unidades a administrar en cada una de ellas⁷.

En 2017 se publicó el Consenso para la insulinización en DM2 de la redGDPS, incluyendo un algoritmo explicativo para

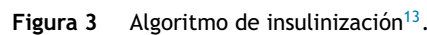


Tabla 2 Insulina comercializadas en España, presentaciones y mecanismo de acción

INSULINAS				VIALES	PLUMAS	ACCIÓN		
						Inicio	Pico	Duración
PRANDIALES	ULTRARRÁPIDAS	FAST ASPART ASPART GLULISINA LISPRO	100 UI/ml	Fiasp® Novorapid® Apidra® Humalog®	Fiasp FlexTouch® NovoRapid Flexpen® Apidra Solostar® Humalog KwikPen® Humalog Junor KwikPen® Humalog KwikPen® 200	5-10 min 10-15 min	1-2h	3-5 h
			200 UI/ml					
BASALES	RÁPIDAS INTERMEDIAS	NPH	Humulina NPH® Insulatard®	Actrapid®	Actrapid Innolet® Humulina NPH KwikPen® Insulatard FlexPen®	30 min 1-2 h	2-4 h 4-8 h	6 h 12 h
	PROLONGADAS	GLARGINA	100 UI/ml	Lantus®	Lantus Solostar® Abasaglar KwikPen® (biosimilar) Semglee® (biosimilar)	1-2 h	Sin pico	20-24 h
			300 UI/ml					
		DETEMIR			Toujeo Solostar® Levemir Flexpen® Levemir Innolet®	3-4 h 1-2 h		24-36 h 12-18 h
		DEGLUDEC			Tresiba FlexTouch® 100 Tresiba FlexTouch® 200			24-42 h
MEZCLAS	CON INSULINA HUMANA CON ANÁLOGOS DE INSULINA	RÁPIDA + NPH		Mixtard 30® Humulina 30:70®	Mixtar 30 Innolet® Humulina 30:70 KwikPen®	30 min	Doble pico. Dependiente de la proporción	12 h
		ASPART + NPA LISPRO + NPL			NovoMix 30 FlexPen® NovoMix 50 FlexPen® NovoMix 70 FlexPen® Humalog Mix 25 KwikPen® Humalog Mix 50 KwikPen®	10-15 min		

hiperglucemias severas (> 300 mg/dL) se utilizará insulina regular, pudiéndose realizar pauta basal-plus o bolo-basal si fuera preciso.

Por último, en personas con DM ya insulinizadas se aumentará la dosis de insulina un 20-30%.

Paciente anciano frágil

En el paciente anciano existe mayor riesgo de hipoglucemia, por ello la insulinización se realiza a una dosis más baja (0,1 UI/kg/día), especialmente en ancianos frágiles. Se recomiendan por su menor tasa de hipoglucemias, los análogos de IB sobre la insulina NPH, y los análogos de insulina rápida sobre la insulina regular¹⁸. Las insulinas basales con menor riesgo de hipoglucemia son degludec y glargina-300 seguidas de glargina-100 y detemir respecto a NPH y mezclas de insulinas.

Otro aspecto para considerar son los diferentes dispositivos de administración de insulina, eligiendo aquel que mejor se adapte a las habilidades y capacidades del paciente.

Paciente en cuidados paliativos

El objetivo principal es evitar síntomas tanto de hipoglucemia como de hiperglucemia sostenida (mayor de 270 mg/dL)¹⁹. Por ello, se debe seguir la pauta de tratamiento más simple posible recomendándose, de inicio, una dosis única de IB, así como minimizar los controles de glucemia capilar.

Paciente con enfermedad renal crónica

La insulina se puede usar sin precisar ajuste de dosis si el filtrado glomerular (FG) es mayor a 60 mL/min/1,73 m², siendo necesario reducir la dosis un 25% si el FG es menor de 60 mL/min y, pudiendo llegar a reducir hasta un 50% la dosis si el FG es inferior a 5 mL/min²⁰.

Ramadán

Las personas con diabetes de religión musulmana, aunque en principio están exentas de hacer el Ramadán, en la práctica frecuentemente desean cumplir el ayuno. Durante el Ramadán se realizan dos ingestas al día (iftar, tras ponerse el sol y suhur, antes del amanecer) predominando la toma de alimentos y bebidas ricas en hidratos de carbono de absorción rápida.

En pacientes previamente insulinizados existe mayor riesgo de hipoglucemia, particularmente si son de edad avanzada y/o larga evolución de la diabetes. Se recomienda utilizar insulinas con menor riesgo de hipoglucemia y ajustar la dosis establecida durante el Ramadán. Si no se consigue el control con IB, se aconseja utilizar insulinas de acción rápida con las dos comidas principales para cubrir el aporte calórico de las mismas. En la [tabla 3](#) se presentan las recomendaciones para el ajuste de insulina durante el Ramadán. Es importante informar a los pacientes que las pruebas de glucosa en sangre durante el Ramadán no rompen el ayuno, ya que es un concepto erróneo frecuente en algunas partes del mundo²¹.

Tabla 3 Ajuste de insulinas durante el Ramadán²⁰

Antes del Ramadán	Durante el Ramadán
Si insulina + sulfonilureas (SU)	Considere suspender SU.
Para cualquier insulina	Intente ajustar y establecer la dosis para lograr un control glucémico adecuado antes del inicio del Ramadán y luego ajuste la dosis durante el Ramadán si procede.
Insulina basal	
Una vez al día	Adminístrela con la comida de Iftaar, pero considere una reducción del 20% de la dosis habitual.
Dos veces al día	Ponga la dosis habitual de la mañana con la comida Iftaar y el 50% de la dosis habitual de la noche con la comida Suhoor.
Análogos de acción rápida	Ponga la dosis habitual de la mañana con la comida de Iftaar, omita la dosis habitual de la hora del almuerzo y administre el 50% de la dosis habitual de la noche para la comida de Suhoor si es necesario.
Insulinas premezcladas	Ponga la dosis habitual de la mañana con la comida Iftaar y el 50% de la dosis habitual de la noche con la comida Suhoor. Suspenda la insulina de la hora del almuerzo si la pone 3 veces al día

Inercia terapéutica en la utilización del tratamiento con insulinas

Las GPC recomiendan la intensificación de la terapia mediante la adición de terapia con IB en personas con DM2 no controladas adecuadamente con antidiabéticos orales o arGLP1.

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 la misma) e inercia de intensificación (retraso en intensificar la IB con otros fármacos adicionales).

Un estudio realizado en el Reino Unido encontró que las personas con diabetes persistían entre seis y siete años con cifras de HbA1c por encima del objetivo, independientemente de estar con uno, dos o tres antidiabéticos orales, antes de iniciar tratamiento con insulina y se tardaba 3,7 años en intensificar el tratamiento para aquellas personas que ya estaban con IB²². Mata-Cases et al. encontraron en nuestro país, en personas tratadas con dos antidiabéticos orales, que se intensificaba con insulina con HbA1c de 9,4%, siendo el fármaco de elección para intensificar con HbA1c ≥ 10%²³.

En vida real la insulinización basal se realiza con cifras muy elevadas de HbA1c y las dosis utilizadas son mucho más bajas de las utilizadas en los ensayos clínicos. Un estudio en

el que participaron 10 países, la proporción de personas con HbA1c $\geq$ 9% al inicio de la insulinización varió del 23-64%²⁴.

Por lo general, las primeras 12 semanas después del inicio de la terapia con IB representan el periodo 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 semanas²⁵. En la práctica clínica los resultados son diferentes. Un estudio observacional de personas europeas y estadounidenses con DM2 mostró que el 79,1% y el 72,2% de las personas que iniciaron la IB no lograron una HbA1c de $\leq$ 7,0% después de tres 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 insulinización²⁶.

El riesgo de hipoglucemias es menor cuando se utilizan análogos de insulina de segunda generación (glargina-300 y degludec) respecto a los de primera generación (glargina-100 y detemir) y NPH. Glargina-300 ha demostrado menos hipoglucemias durante el periodo de titulación respecto a insulina degludec²⁷.

El beneficio obtenido en los ensayos clínicos, respecto a las hipoglucemias, no se ha encontrado en los estudios en la práctica clínica, probablemente debido al bajo registro que se realiza de los eventos hipoglucémicos en vida real.

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 HbA1c que cuando esta la realiza el profesional sin aumentar las hipoglucemias y mejorando la satisfacción de los pacientes²⁸.

Financiación

Se recibió apoyo de Sanofi para el desarrollo del manuscrito, pero las opiniones representan las de los autores y no las de Sanofi.

Conflicto de intereses

No existe ningún conflicto de intereses de los autores con relación a la elaboración de este estudio.

Bibliografía

- Ramzan S, Timmins P, Hasan SS, Babar ZU. Trends in global prescribing of antidiabetic medicines in primary care: A systematic review of literature between 2000-2018. *Prim Care Diabetes*. 2019 Oct;13:409–21.
- Dennis JM, Henley WE, McGovern AP, Farmer AJ, Sattar N, Holman RR, et al. MASTERMIND consortium. Time trends in prescribing of type 2 diabetes drugs, glycaemic response and risk factors: A retrospective analysis of primary care data, 2010-2017. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Jul;21:1576–84.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012463>.
- Mancera-Romero J, Hormigo-Pozo A, Fernandez-Arquero J, Baca-Orsio A, Aparicio-Cervantes MJ, Muñoz-Gonzalez L. Utilización de fármacos hipoglucemiantes en el ámbito de la atención primaria de Málaga durante los años 2008-2012. *Semerger*. 2014 Jan-Feb;40:4–11.
- Informe de utilización de medicamentos antidiabéticos en España durante el periodo 2000-2014. (Citado el 22 de Oct 2020) Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidiabeticos-2000-2014.pdf>.
- Alonso-Fernández M, Mancera-Romero J, Mediavilla-Bravo JJ, Comas-Samper JM, López-Simarro F, Pérez-Unanua MP, et al., Work Group of Diabetes SEMERGEN (Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria). Glycemic control and use of A1c in primary care patients with type 2 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*. 2015 Oct;9:385–91.
- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44 (Suppl. 1):S111–24.
- Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, MacCallum L, et al., Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. *Can J Diabetes*. 2020;44:575–91.
- 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;26:107–39.
- Algoritmo de tratamiento de la DM2 de la redGDPS 2020. (Citado el 22 de Oct 2020). Disponible en: <https://www.redgdp.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdp-2020/>.
- Hirsch IB, Gaudiani LM. Using Insulin to Treat Poorly Controlled Type 2 Diabetes in 2020. *JAMA*. 2020;323:2419–20.
- Soriano Llorca T. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En: López Simarro E, et al., editores. Recomendaciones SEMERGEN. Diabetes mellitus tipo 2. SEMERGEN. 2020. p. 13–20. DEPÓSITO LEGAL: M-10435-2020. ISBN: 978-84-09-19908-2. (Citado el 22 de Oct 2020). Disponible en: <https://www.semergenandalucia.org/docs/noticias/2020/RecomendacionesDiabetes.pdf>.
- Consenso para la insulinización en diabetes mellitus tipo 2 de la RedGDPS. *Diabetes Práctica*. 2017;08 (Supl Extr 4):1–24.
- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Legislación sobre medicamentos de uso humano. Medicamentos no sustituibles por el farmacéutico. (Citado el 15 de Feb 2021). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/legislacion.espana.medicamentosusohumano/med-no-sustituibles-farmaceutico/#resoluciones>.
- Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes*. 2014 Jan;6:9–20.
- American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44 (Suppl. 1):S211–20.
- Saigi I, Pérez A. Manejo de la hiperglucemia inducida por corticoides. *Rev Clin Esp*. 2010;210:397–403.
- Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Rev Clin Esp*. 2018 Mar;218:74–88.

19. Díez Espino J. Diabetes en el paciente oncológico en cuidados paliativos. Morir con la glucemia ni demasiado alta ni demasiado baja. *Diabetes Práctica*. 2012; Supl 4:S34–8.
20. Rodríguez Poncelas A, Franch Nadal J. Enfermedad renal diabética crónica. Visión desde Atención Primaria. Monografías de la redGDPS. Barcelona: Ediciones Mayo; 2017 (Actualizado el 31 e ene 2018). (Citado el 22 de Oct 2020). Disponible en: <http://www.redgdps.org/monografias-de-redgdps-20170528>.
21. Ibrahim M, Davies MJ, Ahmad E, Annabi FA, Eckel RH, Ba-Essa EM, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2020, applying the principles of the ADA/EASD consensus. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 May;8, e001248.
22. 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;36:3411–7.
23. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Gratacòs M, López-Simarro F, Khunti K, et al. Therapeutic inertia in patients treated with two or more antidiabetics in primary care: Factors predicting intensification of treatment. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jan;20:103–12.
24. 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 Jul;14:654–61.
25. 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;106:264–74.
26. 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;19:1155–64.
27. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care*. 2018 Oct;41:2147–54.
28. Russell-Jones D, Dauchy A, Delgado E, Dimitriadis G, Frandsen HA, Popescu L, et al. Take Control: A randomized trial evaluating the efficacy and safety of self- versus physician-managed titration of insulin glargine 300U/mL in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Jul;21:1615–24.