

El papel de la insulina en el tratamiento actual de la persona con diabetes mellitus tipo 2

Gustavo Mora Navarro

Médico de familia. Médico adjunto al Área de Evaluación Tecnológica e Innovación Sanitaria. Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid

Myriam Menéndez Ortega

Médica de familia del Consultorio Local de Brunete, Madrid

Ninfa Castillo Biscari

Médica de familia del Centro de Salud Vicente Soldevilla, Servicio Madrileño de Salud

RESUMEN

En un contexto de permanente aparición de nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, la insulina sigue siendo una alternativa muy importante en el esquema terapéutico, y la única y mejor en determinadas situaciones clínicas; entre estas, las enfermedades intercurrentes, el embarazo, los periodos de hospitalización, la hiperglucemia inducida por glucocorticoides, etc.

Para una adecuada indicación del tratamiento con insulina, es fundamental conocer los distintos tipos con diferentes perfiles de acción. Contamos hoy con insulinas que ofrecen una acción principalmente basal (intermedias y prolongadas) e insulinas prandiales (rápidas y ultrarrápidas) que permiten un adecuado control de la hiperglucemia derivada de la ingesta de alimentos, pero con peculiaridades y características diferenciadoras entre ellas.

Los nuevos fármacos no insulínicos, como por ejemplo los análogos de GLP-1, ofrecen nuevas opciones de combinaciones con insulina que aportan interesantes sinergias y oportunidades que permiten individualizar las pautas de tratamiento contribuyendo con ello a un mejor control metabólico, pero no solo, sino también, reducir el riesgo de complicaciones y el riesgo cardiovascular.

Todo ello supone un reto para el médico de familia que debe conocer de forma exhaustiva los distintos tipos de insulina que existen, sus perfiles de acción, sus indicaciones y su posicionamiento en el esquema terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2. En este artículo se trata de hacer una breve, útil y actualizada revisión de todos estos aspectos.

Palabras clave: diabetes tipo 2, insulina, tratamiento.

INTRODUCCIÓN

El papel de la insulina en el tratamiento de las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha sido siempre de especial relevancia desde su descubrimiento hace ahora ya más de 100 años. A lo largo de este tiempo, su posicionamiento como opción terapéutica fundamental se ha mantenido, si bien se ha visto modificado de la mano de los continuos avances como la aparición de otros antidiabéticos no insulínicos (ADNIs) y, por supuesto, la aparición de los distintos tipos de insulina con los que hoy contamos^{1,2}.

La creciente prevalencia de la DM2 en el mundo, las sólidas evidencias a favor de que un buen control metabólico de la DM2 reduce la morbilidad asociada a esta enfermedad y el desarrollo de programas de salud específicos para las personas con DM2, especialmente en Atención Primaria, han consolidado a la insulina como una opción terapéutica en múltiples escenarios clínicos y, en otros, como la única adecuada para resolverlos. Además, la terapia con insulina es la más eficaz en lograr un adecuado control metabólico en una enfermedad

en la que el deterioro de la secreción de insulina por parte del páncreas es progresiva¹.

En este artículo trataremos de actualizar el lugar de los distintos tipos de insulina en el esquema terapéutico de la DM2.

Fisiopatología de la diabetes mellitus

La insulina es una hormona secretada por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas cuando su concentración intracelular de glucosa aumenta. Esta secreción es mayor cuando el aumento de glucemia deriva de la ingesta de alimentos como consecuencia de la estimulación de las incretinas (GLP-1 y GIP) que son secretadas por el sistema gastrointestinal cuando se produce dicha ingesta.

Como se ha señalado anteriormente, esta secreción se ve progresivamente deteriorada en la DM2 como consecuencia de la alteración de múltiples mecanismos (resistencia a la insulina, alteración del sistema incretínico...) cuya consecuencia final es una hiperglucemia mantenida que en la evolución de la enfermedad puede hacer necesaria la terapia insulínica ante el fracaso parcial o total de los ADNIs.

Tipos de insulina

Existe una clasificación de las insulinas desde el punto de vista de su estructura molecular con escasa trascendencia desde el punto de vista clínico porque hace referencia estrictamente al origen de cada tipo de insulina pero que conviene recordar^{1,2,5}:

- Insulinas humanas: aquellas cuya estructura molecular es idéntica a la insulina humana. Son la insulina rápida (también llamada “regular”) y la insulina NPH que es insulina rápida (estructuralmente igual que la insulina humana) pero retardada con protamina.
- Análogos de insulina: son insulinas cuya estructura molecular ha sido modificada para modificar su perfil de acción. Con ello se han conseguido insulinas de acción más rápida que la insulina “rápida” y, por supuesto, insulinas de acción prolongada.

Sin embargo, la clasificación que realmente es de interés para el clínico es aquella que clasifica las insulinas según su perfil de acción porque la toma de decisión sobre qué insulina utilizar y en qué momento se basa principalmente en esto. En realidad, el objetivo ha sido siempre lograr insulinas que emulen la secreción mantenida o basal de insulina por parte del páncreas y cuyo objetivo es controlar la hiperglucemia

derivada de la producción hepática de glucosa durante el ayuno. Del mismo modo, se han tratado de lograr insulinas que simulen fielmente los picos de secreción de insulina que el páncreas genera ante la hiperglucemia producida por la ingesta de alimentos.

Las **insulinas basales** intentan simular ese patrón de secreción basal pancreática, fundamentalmente inhibiendo la producción hepática de glucosa, para mantener al paciente cerca de la normoglucemia en ayunas. Su perfil ideal sería plano sin picos. Existen dos grupos de insulinas basales según la duración de su acción y su perfil, básicamente:

- Insulinas intermedias: se trata de la insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) que tiene un marcado pico de acción a las 4-6 horas de su administración y su duración es de hasta 12 h, de manera que no replica adecuadamente el perfil fisiológico basal. Durante algún tiempo fue la única opción posible como insulina basal, pero la aparición de insulinas prolongadas ha reducido su uso, si bien, es aún recomendada como primera opción por algunos consensos por razones de coste-eficacia y en algunas situaciones clínicas se mantiene como insulina de elección, por ejemplo, en el tratamiento de la hiperglucemia inducida por corticoides de acción intermedia).
- Insulinas prolongadas: detemir, glargina 100 U/ml (Gla-100), glargina 300 U/ml (Gla-300) y degludec. Sus características principales son que no presentan pico de acción y tienen una duración cercana a las 24 h, replicando el perfil fisiológico basal de manera más precisa que NPH.

Las **insulinas prandiales** pretenden replicar el pico de secreción de insulina que se produce tras la ingesta de alimentos y se pueden clasificar en dos tipos:

- Insulinas rápidas: es la insulina estructuralmente igual que la insulina humana cuyas principales limitaciones son que tiene que administrarse entre 15-40 minutos antes de la ingesta y que su duración de acción es de hasta 6 horas.
- Insulinas ultrarrápidas: entre las que están lispro, glulisina, aspart e insulina fiasp. Frente a la insulina regular, su acción es más precoz, se pueden administrar justo en el momento de la ingesta y la duración de su acción es menor que la de la insulina rápida. Esto aporta un mejor control de la glucemia posprandial y una menor incidencia de hipoglucemias, aunque no han demostrado contribuir a un mejor control metabólico.

También existen comercializadas **mezclas prefijadas** de insulina como queda reflejado en la Tabla 1. Como puede verse,

están compuestas por una insulina intermedia y una insulina prandial y, en España, están comercializadas con una proporción de insulina prandial del 25, 30, 50 y 70 %.

Pautas de insulinización basal

Iniciar el tratamiento con una insulina basal es la pauta más habitual y de elección en la mayoría de las circunstancias. Hacerlo así ha demostrado ser igual de eficaz que otras pautas, más seguro y cómodo. La insulinización puede hacerse en dos momentos de la evolución de la DM²¹⁻³:

1. Al inicio de la enfermedad, si aparece pérdida de peso inexplicable por otra causa, cetonuria intensa o síntomas cardinales de diabetes. Debe sospecharse un déficit de insulina grave, especialmente con HbA1c > 9 %.
2. Durante el seguimiento, se puede indicar insulina de dos formas:
 - De manera transitoria ante determinadas circunstancias como enfermedades intercurrentes (enfermedad

febril, traumatismos graves, cirugía mayor, hospitalización, embarazo, tratamiento con corticoides u otros fármacos que producen hiperglucemia, etc.).

- Insulinización con intención de tratamiento permanente, es decir, añadir insulina al esquema terapéutico del paciente cuando no se ha logrado el control glucémico adecuado con ADNIs.

La pauta de insulinización basal de inicio suele hacerse con una única dosis de 10 UI por la noche (en personas con obesidad puede hacerse de inicio con más dosis, por ejemplo 0,2 UI/kg de peso). Puede utilizarse cualquier insulina basal, aunque glargina 100 U/ml (Gla-100) y detemir parecen producir menos hipoglucemias nocturnas que NPH, y glargina 300 U/ml (Gla-300) y degludec menos que aquellas⁶⁻⁹. Una vez iniciado el tratamiento es preciso ir ajustando la dosis para lograr, en general, una glucemia basal en ayunas entre 80-130 mg/dl, titulando la dosis al alza (si persiste cifras elevadas) o a la baja (si hay hipoglucemias) normalmente de 2 en 2 UI cada 3 días. Lo habitual es que esta dosis de insulina basal, se añada al tratamiento que el paciente ya tiene pautado con

Tabla 1. Insulinas comercializadas. Enero 2023.

TIPO DE INSULINA		VIALES		PLUMAS	Inicio	Pico máx	Duración	Aspecto		
PRANDIAL	ULTRARRÁPIDAS	FAST ASPART		Fiasp®	Fiasp FlexTouch®	5-10 min	1-2 h	2-4 h	Claro	
		ASPART		NovoRapid®	NovoRapid Flexpen®	10-15 min				
		GLULISINA		Apidra®	Apidra Solostar®					
		LISPRO	100	Humalog®	Humalog KwikPen®					
			200	(No disponible)	Humalog KwikPen® 200					
	RÁPIDAS		Actrapid® Humulina Regular®		Actrapid Innolet®	30 min	2-4 h	5-8 h	Claro	
BASAL	INTERMEDIAS	NPH		Insulatard® Humulina NPH®	Insulatard FlexPen® Humulina NPH KwikPen®	2 h	4-8 h	12 h	Turbio	
	PROLONGADAS	GLARGINA	100	Lantus®	Lantus Solostar®	1-2 h	Sin pico	20-24 h	Claro	
			100	(No disponible)	Abasaglar KwikPen®	1-2 h	Sin pico	20-24 h	Claro	
			biosimilar	(No disponible)	Semglee®	1-2 h	Sin pico	20-24 h	Claro	
			300	(No disponible)	Toujeo Solostar® Toujeo DoubleStar®	3-4 h	Sin pico	24-36 h	Claro	
		DETEMIR		(No disponible)	Levemir Flexpen® Levemir Innolet®	1-2 h	Sin pico	12-18 h	Claro	
	DEGLUDEC		(No disponible)	Tresiba FlexTouch® 100 Tresiba FlexTouch® 200	1-2 h	Sin pico	24-42 h	Claro		
	MEZCLAS	Con insulina humana	RÁPIDA + NPH		Mixtard 30® Humulina 30:70®	Mixtard 30 Innolet® Humulina 30:70 KwikPen®	30 min	Doble	12 h	Turbio
		Con análogos de insulina	ASPART + NPA			NovoMix 30 Flexpen® NovoMix 50 Flexpen® NovoMix 70 Flexpen®	10-15 min	Doble	12 h	Turbio
			LISPRO + NPL			Humalog Mix 25 KwikPen® Humalog Mix 50 KwikPen®	10-15 min	Doble	12 h	Turbio

Fuente: Grupo de Trabajo en Diabetes de la SoMaMFyC (<https://www.somamfyc.com/wp-content/uploads/Tabla-insulinas-2023.pdf>).

ADNIs: en general, todos ellos pueden mantenerse, aunque debe reevaluarse la posible interacción con pioglitazona (retención hídrica, edemas) y, en general, se debe al menos reducir la dosis de secretagogos, por ejemplo, a la mitad, sino retirarlas por el mayor riesgo de hipoglucemias²⁻⁴.

Intensificación del tratamiento con insulina

Cuando un paciente en tratamiento ya con insulina basal (con ADNIs o no) no logra objetivos terapéuticos, es preciso intensificar el tratamiento con insulinas prandiales.

No es raro que, con la intención de lograr ese control sin aumentar la complejidad de la pauta de insulina, los profesionales caigan en la llamada “sobrebasalización”¹⁰ es decir, un exceso de insulina basal que debe sospecharse cuando la dosis sobrepasa 0,5 UI/kg de peso con un alto diferencial entre la glucemia al acostarse y al levantarse en ayunas (< de 50 mg/dl), con hipoglucemias y, en general, una importante variabilidad glucémica, cada vez más fácil de identificar mediante los sistemas de monitorización continua de glucosa. En estas circunstancias, es el momento de plantearse ajustar la pauta y a menudo intensificarla, normalmente de dos formas posibles¹⁻³:

1. Añadiendo un ADNI que se considere oportuno, normalmente arGLP-1 que contribuye a evitar la ganancia de peso¹¹ y son potentes para reducir al HbA1c. Otra opción en esta línea sería añadir un iSGLT-2. Ambas estrategias parecen contribuir a una menor necesidad de dosis de insulina y en pacientes de alto riesgo cardiovascular o con enfermedad cardiovascular establecida, reduce dicho riesgo²⁻⁴. La mayor parte de las guías recomiendan esta opción como la de elección si no existen limitaciones para ello.
2. Intensificar añadiendo insulina prandial, de dos maneras posibles:
 - Añadir insulina prandial antes de las comidas: una dosis (pauta basal plus) o varias (pauta bolo basal). Esta estrategia suele ser la mejor opción cuando se quieren conseguir unos objetivos de control estrictos, con una pauta flexible no atada a horarios fijos y en personas autónomas capaces de adquirir unos conocimientos avanzados en educación diabetológica. Habitualmente, la dosis del bolo preprandial suele ser 4 UI o un 10 % de la dosis basal previa; el ajuste de esta dosis se hace, lógicamente, con la glucemia posprandial. La pauta basal plus suele consistir en añadir insulina prandial antes de la comida principal¹⁻⁴.

- Insulinas premezcladas. Estas pautas resultan menos complejas para los pacientes (menor número de inyecciones) y son menos flexibles (deben administrarse vinculadas a las comidas y siempre a la misma hora). Normalmente se recomienda iniciar con mezclas con baja proporción de insulina prandial (25/75 o 30/70) y con 2 dosis al día: 50-60 % de la dosis diaria antes del desayuno y 40-50 % antes de la cena. La dosis diaria estaría en torno a 0,2-0,3 UI/kg de peso³.

Optar por una u otra opción debe individualizarse con cada paciente, teniendo en cuenta los condicionantes clínicos que se han señalado y las preferencias del paciente.

Posicionamiento del tratamiento con insulina

A pesar de la aparición en el mercado de nuevos grupos terapéuticos que han modificado definitivamente las recomendaciones de tratamiento farmacológico de la DM2 y que han aportado nuevas opciones y beneficios a las personas con diabetes, la insulina sigue teniendo en papel relevante en este esquema terapéutico global y sigue siendo la primera opción terapéutica en determinados escenarios clínicos muy comunes y de riesgo.

Estas situaciones en que la insulina sigue siendo la mejor opción terapéutica, sola o en combinación con otros fármacos serían principalmente:

- El debut diabético con glucemias elevadas (> 250-300 mg/dl), cetonuria y síntomas cardinales (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso) es una situación clínica difícil y seguramente solo resoluble con insulina. Cualquier insulina es capaz de revertir este escenario de riesgo, pero los análogos prolongados son una opción fácil (en una situación aguda y compleja para un paciente que, generalmente no ha utilizado insulina y todo lo que ello implica), cómoda y muy segura de hacerlo³.
- Las situaciones de mal control metabólico, semejantes al debut diabético descrito, son un momento óptimo para utilizar insulina a veces hasta que la situación se resuelva (insulinización transitoria) o bien ya como un fármaco más del régimen terapéutico habitual. Nuevamente se trataría de personas con DM2 con muy mal control (HbA1c > 9 %) y síntomas¹⁻³.
- En presencia de enfermedades intercurrentes, la utilización de insulina, generalmente de forma transitoria, es la forma más eficaz y segura de revertir la hiperglucemia en dichas situaciones en las que muchos ADNIs no pueden utilizarse

o no son suficientemente eficaces para controlar picos hiperglucémicos marcados².

- La insulina suele ser el tratamiento de elección en la hiperglucemia inducida por glucocorticoides por razones de eficacia y seguridad. Es clave instruir al paciente en el ajuste de la dosis de insulina y la dosis de corticoides. En los pacientes con glucocorticoides de acción intermedia en monodosis matinal y sin tratamiento previo con insulina, se puede iniciar insulina NPH antes del desayuno, manteniendo los hipoglucemiantes orales. En los pacientes que reciben dos o más dosis de corticoides de acción intermedia, la pauta insulínica de elección son 2 dosis de insulina NPH (la dosis estimada se distribuirá como 2/3 de la dosis total predesayuno y el 1/3 restante precena). En los pacientes con corticoides de larga duración, son preferibles los análogos de insulina de larga duración (una dosis de insulina glargina o detemir) porque conllevan menor riesgo de hipoglucemia².
- El tratamiento de elección de la diabetes durante el embarazo consiste en cambios en el estilo de vida (dieta normocalórica o hipocalórica si obesidad, y ejercicio) y la insulina solo será necesaria en aquellas que no consiguen un control adecuado mediante los cambios en el estilo de vida. Se aconseja comenzar con 0,1-0,2 UI/kg/día con insulina NPH. Se recomienda automonitorización de la glucemia con 3 controles preprandiales y 3 posprandiales al día, evitando hipoglucemia y cetonurias^{2,3}.
- En la enfermedad renal crónica avanzada con filtrados glomerulares bajos (FG < 30), las opciones farmacológicas se reducen por la contraindicación de uso de muchos otros fármacos que, o bien no pueden utilizarse o bien precisan de ajustes de dosis que limitan su eficacia. La insulina es de las pocas opciones terapéuticas que puede utilizarse en cualquier estadio de la ERC (incluso en pacientes en hemodiálisis) y sin límite de dosis². Su asociación con arGLP-1 e iSGLT-2, con demostrada capacidad para retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica en las personas con DM2, debe ser tenida en cuenta.
- Estos dos tipos de ADNI también han demostrado beneficios en reducir la morbimortalidad de las personas con DM2 con enfermedad cardiovascular establecida y con insuficiencia cardíaca, de manera que también en los pacientes insulinizados debe considerarse añadirlos a la pauta de tratamiento, priorizando inicialmente los iSGLT-2 en caso de insuficiencia cardíaca.
- En aquellas personas con DM2 en situación de fragilidad o en cuidados paliativos, en los que el objetivo de control es principalmente el bienestar del paciente, la ausencia de

síntomas y evitar efectos adversos e interacciones con otros fármacos, la insulina, principalmente la basal, es la mejor opción (eficaz y cómoda) para lograr estos objetivos de forma segura.

- Para las personas con DM2 y obesidad, la pérdida de peso es un objetivo prioritario, de manera que, en aquellos pacientes en tratamiento con insulina, la intensificación del tratamiento se intentará hacer con fármacos que contribuyan a ese objetivo como los arGLP-1 y/o los iSGLT-2. Se priorizará su uso a la intensificación con insulina que implica frecuentemente ganancia de peso.
- Finalmente, independientemente de situaciones clínicas concretas, en la evolución de la DM2, suele ser preciso añadir fármacos a medida que el control metabólico se va deteriorando, y la insulina es una opción en cualquier momento. Si bien, la mayor complejidad de la administración de la insulina frente a la vía oral hace que se reserve para el tercer escalón terapéutico, nada impide su utilización en cualquier momento. Conviene recordar que no existe ninguna contraindicación absoluta para la asociación de insulina con ningún otro fármaco hipoglucemiante si bien, hay que tener precauciones con algunas de ellas (secretagogos, glitazonas). Por otra parte, la asociación de insulina con nuevos fármacos abre posibilidades muy eficaces e interesantes para lograr los objetivos terapéuticos. Por ejemplo, la asociación de insulina con arGLP-1 ofrece una potente sinergia para reducir la HbA1c, mitigando los efectos adversos de la propia insulina como la ganancia de peso y las hipoglucemias; también la asociación con iSGLT-2 ofrecen estos beneficios¹⁻⁴.

En resumen, como ideas claves de la terapia con insulina, podríamos decir que:

1. La insulina sigue siendo una excelente opción terapéutica en el tratamiento de la DM2 y ocupa un destacado lugar en el algoritmo terapéutico de esta patología.
2. Aunque la aparición de nuevos tratamientos no insulínicos pueda haber retrasado el inicio de la insulinización en algunos casos, este mismo hecho abre nuevas expectativas y oportunidades de pautas combinadas de este tipo de fármacos junto con la insulina que ofrecen interesantes sinergias para el control glucémico, la reducción de efectos adversos, la prevención de morbilidades y la reducción del riesgo cardiovascular.
3. Existen situaciones clínicas donde la insulina sigue teniendo un papel principal, situándose como tratamiento de elección con unas consideraciones concretas en cada situación que deben ser conocidas. Es crucial que el médico de

familia se mantenga actualizado en el manejo de la insulina y todo lo que implica este tratamiento para la persona con diabetes y su entorno, para ofrecer el mejor tratamiento

posible en cada momento, lograr una mejor adherencia y ofrecer al paciente todas las opciones posibles para la toma de decisión compartida.

BIBLIOGRAFÍA

1. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA; on behalf of the American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 1 January 2023;46(Supplement_1):S140–S157. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-S009>
2. 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. doi: 10.26322/2013.7923.1505400531.03. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020>
3. Grupo de trabajo del Algoritmo de la Fundación redGDPS. Algoritmo de insulización de la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS 2022. *Diabetes Práctica* 2022 (Supl 2). Disponible en: https://www.redgdps.org/algoritmoinsulinizacion2022/Monografico_Algoritmo_de%20insulinizacion__DM2__redGDPS_2022.pdf
4. Cahn A, Cefalu WT. Clinical considerations for use of initial combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 2):S137-S145.
5. Mata Cases, M. Tipos de Insulina. *Diabetes Práctica* [Internet]. 2017;08 (Supl. Extr. 4):6-8. Disponible en: <http://www.redgdps.org/consenso-insulinizacion-dm2-redgdps/>
6. Owens DR, Traylor L, Mullins P, Landgraf W. Patient level meta-analysis of efficacy and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100U/mL or neutral protamine Hagedorn insulin analysed according to concomitant oral antidiabetes therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;124(Suppl. C):57-65.
7. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49:442-451.
8. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemien M, Sestakauskas K, Goyeau H, et al.; on behalf of the EDITION 3 study investigators. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab* 2015;17:386-394.
9. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1142-1149.
10. Cowart K. Overbasalization: addressing hesitancy in treatment intensification beyond basal insulin. *Clin Diabetes* 2020;38:304-310.
11. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA; on behalf of the American Diabetes Association. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 1 January 2023; 46(Supplement_1):S128-S139. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc23-S008>