



# Insulinización práctica en la diabetes mellitus tipo 2

## Practical insulinization in type 2 diabetes mellitus



**<sup>1</sup>Dr. Erick Gerardo Blanco Naranjo**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-3132-8688>

**<sup>2</sup>Dr. Gary Felipe Chavarría Campos**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-8711-3395>

**<sup>3</sup>Dra. Yorlin María Garita Fallas**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-6838-2277>

RECIBIDO

22/07/2020

CORREGIDO

01/08/2020

ACEPTADO

25/09/2020

### RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por ser una enfermedad crónica de naturaleza progresiva, con un estado de hiperglicemia y grados variables de deficiencia y resistencia a la insulina. En esta patología la educación y el apoyo para el autocontrol de la diabetes son críticos para prevenir complicaciones agudas y reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo. La terapia de insulinización ha demostrado ser un auxilio eficaz para mejorar la calidad de vida de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y evitar complicaciones. Existen dos grandes grupos de insulinas que son las insulinas humanas y los análogos de insulina; la primera, ha demostrado ser una opción efectiva y menos costosa, por esta razón los médicos deben estar familiarizados con su uso. Se pueden utilizar diversos esquemas para la insulinización, el esquema basal es el que ha demostrado mayor reducción de los niveles glicémicos y menor riesgo de hipoglicemia; además, es sencillo lo que facilita la adherencia de los pacientes al tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** diabetes mellitus tipo 2; insulina; glicemia; resistencia a la insulina; glucosa.

### ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is characterized as a chronic disease of a progressive nature, with a state of hyperglycemia and varying degrees of insulin deficiency and resistance. Education and support for diabetes self-control are critical to prevent acute complications and reduce the risk of long-

<sup>1</sup>Médico general, graduado de la Universidad Internacional de las Américas (UIA), cod. [MED16764](#). [erick94cr@hotmail.com](mailto:erick94cr@hotmail.com)

<sup>2</sup>Médico general, graduado de la Universidad Internacional de las Américas (UIA). cod. [MED16766](#). [chgary04@gmail.com](mailto:chgary04@gmail.com)

<sup>3</sup>Médica general, graduada de la Universidad Internacional de las Américas (UIA). [yorlingf95@gmail.com](mailto:yorlingf95@gmail.com)



term complications. Insulinization therapy has been an effective aid to improve the long-term control and quality of life of patients with type 2 diabetes mellitus. There are two large groups of insulins that are human insulins and insulin analogues. The former has determined to be an effective and less expensive option, for this reason doctors should be familiar with its use. They can use various schemes for insulin, the basal scheme is the one that has the greatest reduction in glycemic levels and lower risk of hypoglycemia. It is also simple which facilitates the adherence of patients to treatment.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus type 2; insulin, blood glucose; insulin resistance; glucose.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica degenerativa, siendo por mucho el tipo de diabetes más común en adultos.

Se caracteriza por hiperglicemia y grados variables de deficiencia y resistencia a la insulina. El gran impacto en la morbimortalidad de los pacientes y la evidencia de que un adecuado control metabólico pueda reducir la aparición y la gravedad de las complicaciones, ha generado un importante reto para su manejo correcto (1).

La terapia con insulina es la más eficaz en conseguir un adecuado control glicémico, ya sea como tratamiento inicial o en combinación con otros fármacos antidiabéticos; sin embargo, su uso suele ser pospuesto hasta 10 a 15 años después del diagnóstico. Lo anterior se debe a que iniciar la insulina parece ser muy complejo y abarca múltiples factores del paciente, los médicos y del mismo sistema de salud (2).

Este artículo de revisión bibliográfica se realiza con el objetivo de establecer una estrategia práctica, que facilite el inicio de la insulinización en un paciente con diabetes mellitus tipo 2.

## MÉTODO

En el presente artículo, se realiza una revisión de 23 fuentes bibliográficas que comprenden desde el año 2016 hasta el año 2020; todos ellos en su idioma original, ya sea en inglés o en español. La gran mayoría de los artículos utilizados, proceden de los Estados Unidos. Por otro lado, se tomaron referencias de literaturas procedentes de España, Venezuela, Inglaterra y México. La principal fuente de información y consulta digital fue Pubmed; sin embargo, diabetes también se utilizaron otras fuentes digitales como Up to date, Scielo y Cochrane.

El apartado incluido para la producción del presente artículo incluye: diagnóstico, metas glicémicas, comparación de los tipos de insulinas y recomendaciones para el tratamiento con insulina en la diabetes mellitus tipo 2. La búsqueda se enfocó en la información más actualizada y en los artículos que presentaran mayor relevancia.

## DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

El diagnóstico clínico de la diabetes mellitus tipo 2 se basa en la elevación anormal de la glicemia, que aumenta el riesgo de

complicaciones microvasculares, especialmente retinopatía (3).

La Asociación Americana de la Diabetes establece los siguientes criterios para su diagnóstico; estos incluyen: la glucosa en ayuno (al menos 8 horas) con un valor  $\geq 126$  mg/dL, glicemia  $\geq 200$  mg/dl a las 2 horas tras la sobrecarga oral con 75 g de glucosa, o hemoglobina glucosilada  $\geq 6,5\%$ . Se recomienda que se realice la misma prueba, en una segunda ocasión, para confirmar el diagnóstico (4). El diagnóstico también se realiza en pacientes con síntomas clásicos de hiperglicemia (poliuria, polidipsia o pérdida de peso inexplicada) o crisis hiperglicémica con una glucosa plasmática aleatoria  $\geq 200$  mg/dl (4).

La elección de la prueba a utilizar para el diagnóstico de diabetes debe quedar a discreción de cada médico, teniendo en cuenta la disponibilidad de cada prueba y las circunstancias y características individuales del paciente (5).

## INICIO DE INSULINIZACIÓN

Generalmente las personas con diabetes mellitus tipo 2 comienzan el tratamiento con insulina cuando no se consigue un control metabólico adecuado y no se obtienen las metas terapéuticas propuestas con el uso en monoterapia de antidiabéticos orales, esto debido a la progresión natural de la enfermedad. Las guías actuales de tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2 establecen que se puede utilizar insulina en las siguientes circunstancias clínicas (1,6):

1. Al comienzo de la enfermedad, si aparece pérdida de peso inexplicable por otra causa, cetonuria intensa o síntomas cardinales de diabetes.
2. Hiperglicemia severa (glicemia en ayunas  $>250$  mg/dL, glucosa al azar

consistentemente  $>300$  mg/dL, HbA1c  $>10\%$ ) pero sin cetonuria o pérdida de peso espontánea, en quienes la diabetes tipo 1 no es probable.

3. Tratamiento inicial en pacientes en los que es difícil distinguir la diabetes tipo 1 de la diabetes tipo 2.
4. El tratamiento intensivo inicial con insulina durante un breve período 2 a 4 semanas, puede ser beneficioso en pacientes con diabetes tipo 2 y puede inducir una remisión que puede durar un año o más.
5. Puede ser necesaria la insulinización transitoria ante determinadas circunstancias o episodios intercurrentes como enfermedad febril, traumatismos graves, tratamiento corticoideo, cirugía mayor, embarazo, hospitalizaciones.
6. Cuando con fármacos no insulínicos no se consiga el control glucémico adecuado para las características individuales del paciente.

Se debe informar a los pacientes que el inicio de la insulina no representa una "falla" personal y que muchos pacientes con diabetes tipo 2 eventualmente requerirán insulina exógena debido a la disminución en la producción de insulina endógena.

## METAS GLICÉMICAS

La mayoría de diabéticos, no alcanzan los objetivos glicémicos planteados por sus médicos tratantes, esto debido a múltiples circunstancias, entre las que se encuentran el planteamiento de una meta glicémica errónea (7). Las metas glicémicas deben ser individualizadas, una meta de HbA1c de 7 % para la mayoría de pacientes adultos es apropiada. Niveles más bajos como 6.5%, puede ser aceptable según el criterio médico

y la preferencia del paciente; esto cuando se pueda lograr de manera segura, sin hipoglicemia significativa u otros efectos adversos del tratamiento. Los objetivos menos estrictos como 8% pueden ser apropiados para pacientes con antecedentes de hipoglicemia severa, esperanza de vida limitada, daño microvascular o macrovascular avanzado (8).

Los objetivos deben individualizarse en función de la duración de la diabetes, la edad, esperanza de vida, las comorbilidades, enfermedades cardiovasculares conocidas, complicaciones microvasculares avanzadas, riesgo de hipoglicemia y las consideraciones individuales del paciente (9).

## TIPOS DE INSULINA

Existen en la actualidad dos grandes grupos de insulinas, estas son las insulinas humanas y los análogos de insulina. Las primeras se obtienen por tecnología de ADN recombinante y se dividen en insulina simple o regular y NPH (protamina neutra de Hagedorn). La insulina NPH, la más ampliamente utilizada, se obtiene por suspensión cristalina de la insulina humana con protamina (10,11).

La tecnología recombinante del ADN ha permitido disponer de la insulina de una manera fácil y económica; por lo tanto, estas tecnologías se han utilizado para crear análogos de la misma modificando la molécula de insulina humana.

Estas modificaciones alteran la farmacocinética y farmacodinamia de la insulina, intentando imitar la actividad basal y el pico de actividad de la misma, de forma similar a la producida por las células beta del páncreas (12). En la **TABLA 1** se comparan

las principales características de las insulinas disponibles.

Constantemente se buscan formulaciones que presenten ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas en el control metabólico, disminución de eventos hipoglicémicos y, por su simplicidad, potencialmente una mayor adherencia al tratamiento. Por esta razón se han elaborado diversos estudios que comparan las ventajas y desventajas en el uso de los análogos de insulina y la insulina recombinante humana.

## VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS ANÁLOGOS DE INSULINA

En cuanto a los análogos de insulina de acción corta, estos no han demostrado beneficios relevantes para el paciente en cuanto al uso de insulina humana regular. El inicio de un análogo de insulina basal en comparación con la insulina NPH, no se asocia con un menor riesgo de visitas al servicio de emergencias relacionadas con la hipoglicemia, ingresos hospitalarios o con un control glicémico mejorado (13).

Las ventajas de los análogos de la insulina sobre las insulinas humanas son menos claras para la diabetes tipo 2 que para la diabetes tipo 1. Para los pacientes con diabetes tipo 2 los análogos de insulina no mejoran el control glicémico ni reducen el riesgo de hipoglicemia grave en comparación con la insulina humana, pero los análogos de acción prolongada reducen modestamente el riesgo de hipoglicemia general y nocturna (14).

La insulina NPH sigue siendo, a pesar del tiempo, una presentación segura en pacientes con bajo riesgo de hipoglicemia y a un menor costo, lo que explica la preferencia para su adquisición en los sistemas de salud (10).

**TABLA 1.** Comparación de los diferentes tipos de insulina

Insulinas			Inicio de acción	Pico Máximo	Duración aproximada
Prandiales	Ultrarrápidas	Aspart	3-15 min	45 - 75 min	2 - 4 h
		Glulisina			
		Lispro			
	Rápida o regular		30 min	2 - 4 h	5 - 8 h
Basales	Intermedias	NPH	2 h	4 -12 h	8-18 h
		Insulina lispro protamina (NPL)	2 h	6 h	15 h
	Prolongadas	Glargina	2 h	Sin pico	20 - 24 h
		Detemir	2 h	3 a 9 h	6 - 24 h
		Degludec	2 h	Sin pico	> 40 h
Mezclas	Con insulina humana	Regular + NPH	30 min	Doble	12 h
	Con análogos de insulina	Aspart + NPA	10-15 min	Doble	12 h
		Lispro + NPL			

Fuente: elaborado por Erick Blanco Naranjo, con base en Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. 2019. (6) y en Tipos de insulina. 2017. (11)

## ADHERENCIA A LA TERAPIA CON INSULINA

Hasta el momento no se han encontrado diferencias estadísticas significativas cuando se compara la terapia con insulina análoga y la humana. Este es un factor determinante en el éxito del tratamiento médico, especialmente para las enfermedades crónicas; sin embargo, la información sobre el nivel de adherencia al tratamiento con insulina es escasa y pocos estudios han evaluado comparativamente la insulina humana y los análogos de insulina (15). Estos hallazgos han demostrado que la insulina humana representa una opción efectiva y menos costosa en comparación con el uso de análogos, por esta razón los médicos deben estar familiarizados con su uso.

## INSULINIZACIÓN DE MANERA PRÁCTICA

Existen múltiples esquemas de Insulinización que se pueden utilizar en un paciente con diabetes mellitus tipo 2 La evidencia científica rescata la importancia de simplificar los algoritmos, esto resulta ser beneficioso tanto para el paciente como para el médico. La utilización de esquemas simples, tiene la finalidad de eliminar la desconfianza del paciente por la terapia, romper las barreras propias del personal médico, promover el uso de la insulinización temprana como alternativa terapéutica y crear una adecuada adherencia terapéutica. Entre las opciones de inicio de insulinización se encuentra la Insulina basal: esta se utiliza con una o dos dosis de insulina NPH, o bien, una dosis de análogo basal: glargina,

detemir o degludec. Por otro lado, se tiene la insulina prandial que se realiza con 3 dosis de insulina rápida o análogo ultrarrápido antes de las comidas y las mezclas de insulinas que utiliza dos o más dosis de mezclas fijas de insulina rápida o ultrarrápida con insulina de acción intermedia (16).

La insulina basal sola es el régimen inicial más conveniente y se puede agregar a metformina y otros agentes orales. La decisión de mantener otros antidiabéticos orales deberá valorarse de manera individual, pero también pueden aportar un mejor control posprandial y reducir las necesidades de insulina, lo que se asocia con menor ganancia ponderal (17).

Para iniciar la terapia con insulina de forma práctica en un paciente con diabetes mellitus tipo 2, se pueden aplicar los siguientes pasos:

- **Paso 1: Calcular dosis**

Las dosis iniciales se pueden estimar en función del peso corporal, 0.1 a 0.2 unidades/kg/día y el grado de hiperglicemia con una valoración. Se debe comprobar la glucosa en ayunas diariamente y aumentar la dosis en 2U cada 4 días hasta que los niveles de glucosa en ayunas estén en el rango objetivo (80-130 mg/dl) (18). Muchas personas con diabetes tipo 2 requieren dosis de insulina antes de las comidas, además de la insulina basal, para alcanzar los objetivos glicémicos. Una dosis de 4 unidades o 10% de la cantidad de insulina basal en la comida más grande o la comida con la mayor excursión posprandial, es una estimación segura para iniciar el tratamiento. El régimen de insulina prandial se puede intensificar según las necesidades del paciente (18).

- **Paso 2: Controlar glicemias**

Para pacientes con niveles de HbA1c persistentemente elevados, en un control a los 2-3 meses, con niveles de glucosa en sangre en ayunas en el rango objetivo (80 a 130 mg/dL, o superior individualizado), se recomienda revisar los niveles de glucosa capilar en ayunas, antes del almuerzo, cena y antes de acostarse, mientras se ajusta aún más el régimen de insulina con una dosis prandial (6).

- **Paso 3: Establecer régimen**

En caso de lograr los objetivos planteados de HbA1c en alguno de los pasos, se debe de continuar el régimen indicado y realizar valoraciones cada 3 meses. Los esquemas de insulina deben diseñarse teniendo en cuenta el estilo de vida y el horario de comidas.

Por esta razón estas recomendaciones solo pueden proporcionar las pautas básicas para el inicio y el ajuste de la insulina (6).

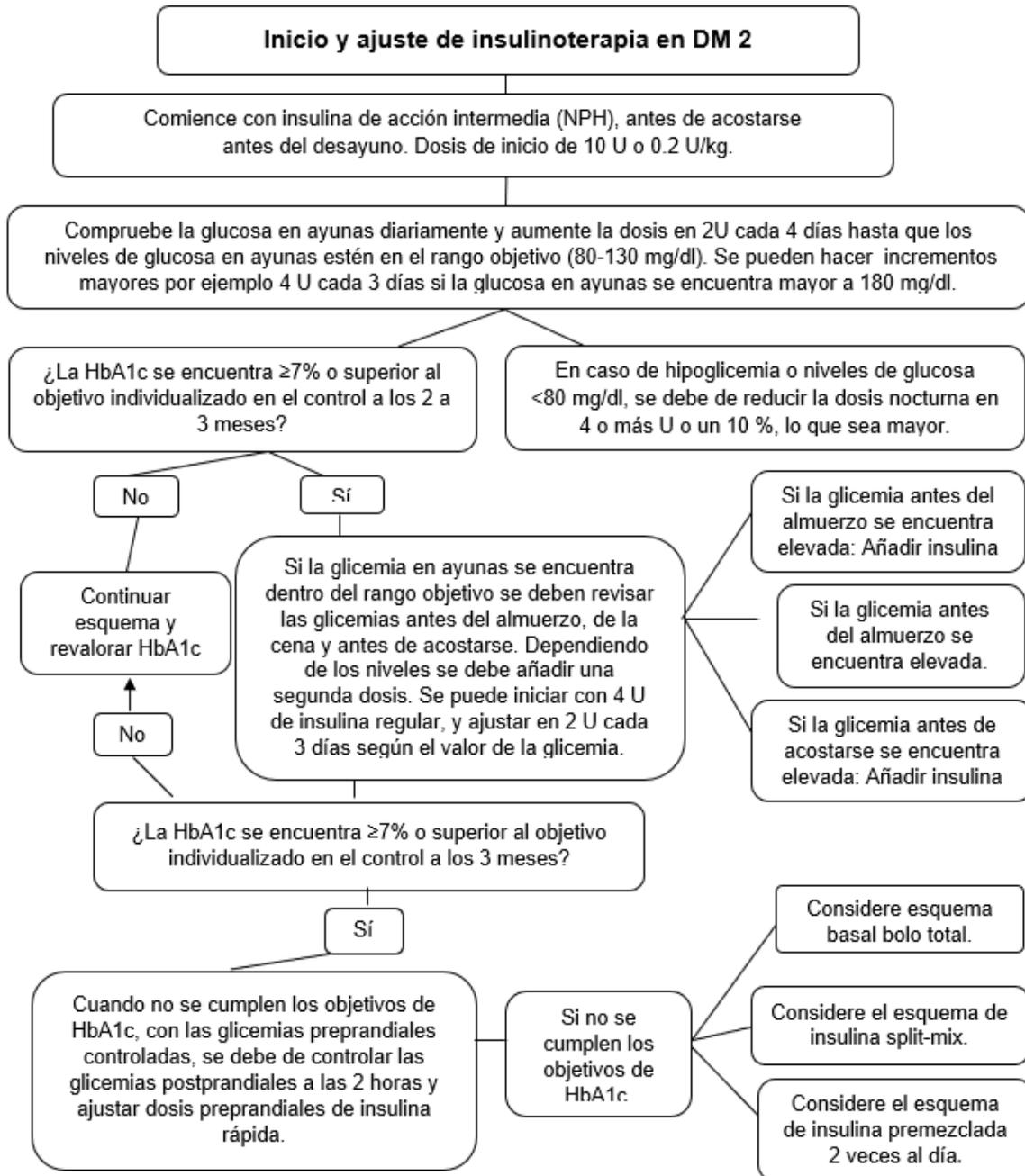
En la **FIGURA 1** se muestra un esquema práctico para el inicio y ajuste de la insulinización en un paciente con diabetes mellitus tipo 2.

## ALTERNATIVAS DE INSULINIZACIÓN

Entre los principales esquemas de insulinización disponibles en la actualidad para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se encuentran los siguientes:

- Insulina basal: suprime la producción de glucosa hepática y mantiene cerca de la normoglicemia en el estado de ayuno. Se realiza mediante la utilización de insulina NPH en una o 2 dosis, en combinación con fármacos orales (19).

**FIGURA 1.** Esquema de insulinoterapia



**Fuente:** Adaptado por Erick Blanco Naranjo, con base en Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. 2019. (6) y en Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment 2020.

- Basal plus: consiste en la adición progresiva de dosis de insulina regular o análogo prandial manteniendo la insulina basal, comenzando con aquella ingesta que tenga mayor repercusión en la glicemia posprandial (16).
- Basal bolo: es el que más se asemeja a la secreción fisiológica de insulina y tiene

mayor flexibilidad con respecto al tipo de alimentos y a la ingesta. Consiste en el uso de insulina basal, asociado a 3 dosis de insulinas rápidas en cada comida; sin embargo, tiene como desventaja la aplicación de múltiples inyecciones de insulina que requieren mucha dedicación y motivación (20).

- Insulinas premezcladas: consisten en una combinación fija de una insulina intermedia con insulina regular o con un análogo rápido. Tradicionalmente se administran 2 veces al día, antes de desayuno y cena; si bien pueden administrarse en las 3 comidas principales (16).
- Régimen intensivo de insulina: se realiza mediante una bomba de infusión subcutánea continua de insulina. La bomba permite programar cantidades basales de insulina y también añadir bolus o aumentos puntuales de dosis mediante pulsos que pueden ser regulados por el propio paciente (12).

## COMPARACIÓN ENTRE ESQUEMAS PARA INSULINOTERAPIA

Para los pacientes que están iniciando terapia insulínica, se recomienda iniciar la insulina basal en lugar de prandial. Esto se debe principalmente a una mayor satisfacción del paciente y menos hipoglicemia. Además, la insulina basal tiene la ventaja de conveniencia y simplicidad para los pacientes que usan insulina por primera vez (6).

La terapia de insulina basal se asocia con una disminución de la HbA1c y la glucosa en sangre en ayunas y una mejor satisfacción del tratamiento, por lo tanto, la mayoría de los pacientes cumplen con las instrucciones de los médicos. El tratamiento es

generalmente bien tolerado por pacientes con diabetes tipo 2 (21).

Se han realizado estudios que comparan la efectividad entre distintos esquemas de insulina. Una comparación demostró que el esquema basal plus, puede llegar a ser tan efectivo como el basal bolo, pero siendo este más práctico. Cuando las circunstancias lo permitan, es ideal iniciar este régimen en asociación con un algoritmo simple dirigido por el paciente que incorpore objetivos de glucosa preprandiales (22).

Sobre las estrategias de iniciación e intensificación en el manejo, cuando se comparan los regímenes premezcla y basal plus se ha demostrado que ambos tienen una eficacia y seguridad similares, tanto en los contextos de iniciación como de intensificación de insulina. El enfoque centrado en el paciente adquiere una mayor importancia dentro del tratamiento (23).

## CONCLUSIONES

La diabetes mellitus tipo 2 representa una enfermedad crónica frecuente, que puede llevar a múltiples complicaciones para los pacientes que la presentan. Muchas personas que padecen diabetes tipo 2 necesitarán insulina ya que su función pancreática disminuye con el tiempo.

Durante la revisión bibliográfica, se logra determinar que el esquema de insulina basal, seguido de la introducción de insulina prandial con la comida más grande y en otras comidas según se requiera, tiene mayor ventaja y simplicidad en pacientes que usan insulina por primera vez, además este esquema es el que ha demostrado mayor reducción de los niveles glicémicos y menor riesgo de hipoglicemia.

Por otra parte, se demostró que el uso de insulinas humanas recombinantes representa una opción efectiva, segura y

mucho más accesible respecto a los análogos de la insulina.

Es importante recordar que las metas del tratamiento requieren que los pacientes cumplan con medidas terapéuticas basadas en criterios estrictos. Las instrucciones sobre

nutrición, patrones de alimentación, actividad física, optimización del control metabólico y prevención de complicaciones son el pilar fundamental en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2.

## REFERENCIAS

1. Mora G, Martín D, Moreno I, Jerez B, Puerto M, Cabral R. Insulinización temprana como una herramienta eficaz para mejorar el control metabólico del paciente diabético. ¿Cuándo? ¿Cómo? ¿Con qué?. *Diabetes Práctica RedGDPS*. 2017;8(Supl Extr 4): 1-24. <https://doi.org/10.26322/2013.7923.1505400426.03>
2. Lagunes R, Galindo I, Castillo A, Romero C, Rosas F. ¿Por qué los médicos no utilizan en forma temprana la insulinización en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?: Un estudio cualitativo en una ciudad mexicana. *Salud Colectiva*. 2017;13(4):693. <https://doi.org/10.18294/sc.2017.1341>
3. Alemán J, Artola S, Ávila L, Barrot J, Barutell L, Benito B et al. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos. Recomendaciones de la redGDPS [Internet]. 2018 [cited 8 February 2020];(1). Available from: <https://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos>
4. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Supplement 1):S14-S31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
5. Díaz Naya, L., & Delgado Álvarez, E. (2016). Diabetes mellitus. Criterios diagnósticos y clasificación. *Epidemiología. Etiopatogenia. Evaluación inicial del paciente con diabetes. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(17), 935–946. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.09.001>
6. Wexler D. Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. UpToDate Inc [Internet]. 2019 [cited 3 March 2020];. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/insulin-therapy-in-type-2-diabetes-mellitus>
7. Aguirre J, Hidalgo A, Mene M, Enguix D, Benayas A, García M. Grado de control cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 de acuerdo con objetivos individualizados: Estudio “CONCARDIA”. *Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia*. 2018;7(4):140-145 <http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2018.050>
8. American Diabetes Association. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S66–S76 <https://doi.org/10.2337/dc20-S006>
9. McCulloch D, Hayward R. Screening for type 2 diabetes mellitus. UpToDate Inc [Internet]. 2019 [cited 3 March 2020];. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-type-2-diabetes-mellitus>
10. Rodríguez-Lay E, Michahelles C. Análogos de insulina de acción prolongada versus insulina NPH en diabetes mellitus. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2018;31(2):104-109. [http://medicinainterna.net.pe/sites/default/files/revista\\_vol\\_23\\_3/SPMI%202018-3%20Analogos%20de%20insulina%20de%20accion%20prolongada%20vs%20insulina%20NPH%20en%20diabetes.pdf](http://medicinainterna.net.pe/sites/default/files/revista_vol_23_3/SPMI%202018-3%20Analogos%20de%20insulina%20de%20accion%20prolongada%20vs%20insulina%20NPH%20en%20diabetes.pdf)
11. Mata M. Tipos de insulina. *Diabetes Práctica RedGDPS*. 2017;8(Supl Extr 4):1-24. <https://doi.org/10.26322/2013.7923.1505400426.03>

12. INFAC. Actualización de insulina. Boletín INFAC [Internet]. 2017 [cited 3 March 2020];25(3):22-30. Available from: <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/actualizacion-de-insulinas-44559>
13. Lipska K, Parker M, Moffet H, Huang E, Karter A. Association of Initiation of Basal Insulin Analogs vs Neutral Protamine Hagedorn Insulin With Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits or Hospital Admissions and With Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. JAMA. 2018;320(1):53. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.7993>
14. Lipska K, Hirsch I, Riddle M. Human Insulin for Type 2 Diabetes. JAMA. 2017;318(1):23. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.6939>
15. Machado J, Medina D, Echeverri L. Comparison of medication adherence in diabetes mellitus patients on human versus analogue insulins. Expert Opinion on Drug Safety. 2016;1(1):1-5. <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2017.1273346>
16. Girbés J, Escalada J, Mata M, Gomez F, Artola S, Fernández D et al. Consenso sobre tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2. Endocrinología, Diabetes y Nutrición. 2018;65(1):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.01.002>
17. Gomez F, Escalada F, Menéndez E, Mata M, Ferrer J, Ezkurra P et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018. Endocrinología, Diabetes y Nutrición. 2018;65(10):611-624. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.08.004>
18. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care. 2019;43(Supplement 1):S98-S110. <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>
19. McCulloch D. General principles of insulin therapy in diabetes mellitus. UpToDate Inc [Internet]. 2019 [cited 3 March 2020];. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-insulin-therapy-in-diabetes-mellitus>
20. Fuente G, Sinay I, Costa J, Puchulu F, Dieuzeide G, Rodriguez M et al. Insulinización en la diabetes mellitus tipo 2: Alternativas de intensificación. Medicina (Buenos Aires) [Internet]. 2016 [cited 29 February 2020];76(1):173 - 179. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/317532245\\_Insulinizacion\\_en\\_la\\_diabetes\\_mellitus\\_tipo\\_2\\_Alternativas\\_de\\_intensificacion](https://www.researchgate.net/publication/317532245_Insulinizacion_en_la_diabetes_mellitus_tipo_2_Alternativas_de_intensificacion)
21. Chien M, Chen Y, Hung Y, Wang S, Lu W, Chen C et al. Glycemic control and adherence to basal insulin therapy in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Investigation. 2016;7(6):881-888. <https://doi.org/10.1111/jdi.12532>
22. Chacón F, Agobian G, Ramos M, Rangel L, Alvarado J, Adamek P et al. Eficacia del esquema de terapia de insulina basal/bolo vs basal/plus en pacientes diabéticos tipo 2. ResearchGate [Internet]. 2016 [cited 3 March 2020];32(1):2-7. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/314078004\\_EFICACIA\\_DEL\\_ESQUEMA\\_DE\\_TERAPIA\\_DE\\_INSULINA\\_A\\_BASALBOLO\\_VS\\_BASALPLUS\\_EN\\_PACIENTES\\_DIABETICOS\\_TIPO\\_2](https://www.researchgate.net/publication/314078004_EFICACIA_DEL_ESQUEMA_DE_TERAPIA_DE_INSULINA_A_BASALBOLO_VS_BASALPLUS_EN_PACIENTES_DIABETICOS_TIPO_2)
23. Downie M, Kilov G, Wong J. Initiation and Intensification Strategies in Type 2 Diabetes Management: A Comparison of Basal Plus and Premix Regimens. Diabetes Therapy. 2016;7(4):641-657. <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0199-2>