

Intensificación del tratamiento con insulina. Transición de pautas

Patxi Ezkurra Loiola

Médico de familia del Centro de Salud Zumaia, Gipuzkoa

Ana Piera Carbonell

Médico de familia del Centro de Salud Luanco, Asturias

RESUMEN

Niveles de glucemia basal adecuados con hemoglobina glucosilada (HbA1c) por encima de los objetivos en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tratadas con insulina basal, indican la necesidad de intensificar el tratamiento con insulina. Existen distintas alternativas para realizar la intensificación del tratamiento tras insulina basal: (1) La insulina basal con arGLP-1 u otros antidiabéticos no insulínicos (ADNIs), de manera que se podrían disminuir las dosis de insulina, mejorando el control glucémico y el riesgo cardiovascular (RCV). (2) Las insulinas premezcladas o en coformulación. (3) La pauta basal plus o basal bolo por medio de insulinas prandiales o de acción corta. Las características para considerar la intensificación del tratamiento tras la insulina basal incluyen las preferencias del paciente, la tolerabilidad, el coste, la seguridad, la eficacia glucémica, el riesgo de hipoglucemia, el potencial de pérdida de peso y la reducción del RCV.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, intensificación tratamiento insulínico, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1), insulinas premezcladas.

INTRODUCCIÓN

Una cuarta parte de las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tratadas con insulina basal tienen dificultades para alcanzar el objetivo de hemoglobina glucosilada (HbA1c) recomendado, a pesar de los niveles adecuados de glucemia plasmática basal (GB)¹.

Un análisis retrospectivo de una base de datos de atención primaria en el Reino Unido, que incluía pacientes tratados con insulina, demostró que la intensificación del tratamiento insulínico se realizó con una HbA1c del 9,2 %. Los sujetos con DM2 que intensificaron su terapia con el cambio de insulina basal a insulina prandial o premezclada obtuvieron después una HbA1c media de 8,6 % y 8,5 %, respectivamente².

En estudios en vida real de pacientes con DM2 que iniciaron el tratamiento con insulina basal en los EE. UU., el promedio de HbA1c fue del 9,1 % al inicio y disminuyó considerablemente (1,5 %) en los primeros 6 meses, sin más reducciones a partir de entonces. En conjunto, alrededor del 38 % de estos pacientes alcanzaron una HbA1c < 7 % en el primer año; solo aproximadamente un 8 % más lo hizo en el segundo año³.

¿Cuándo debemos plantearnos que el tratamiento con insulina basal no es suficiente? ¿Cuándo debe plantearse la intensificación del tratamiento tras el comienzo con insulina basal? Debe considerarse la intensificación en los siguientes supuestos:

- La dosis de insulina basal es mayor de 0,5 U/kg peso.
- Los niveles de glucosa posprandial son mayores de 180 mg/dl.
- La GB es menor de 130 mg/dl y la HbA1c no alcanza el objetivo.
- Si la diferencia entre la glucemia previa a acostarse y la glucemia basal plasmática es mayor de 50 mg/dl⁴.

Además, las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)⁵ aconsejan adicionar tratamiento con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) y/o inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT-2), independientemente de la HbA1c, en caso de enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o indicadores de alto riesgo, enfermedad renal o insuficiencia cardíaca. Por tanto, si hay que intensificar las medidas terapéuticas por alguno de estos

motivos, aun habiendo alcanzado los objetivos de control glucémico, estaríamos hablando más bien de *adecuación farmacológica* en base a los objetivos de control de cada paciente. Así pues, no se trata solo de abordar objetivos glucémicos sino también de un correcto control del riesgo cardiovascular (RCV), valorando el conjunto de condicionantes de cada persona y realizando un *ajuste dinámico* en base a tales comorbilidades cambiantes.

Existen distintas alternativas para realizar la intensificación del tratamiento tras insulina basal:

- La insulina basal con arGLP-1 u otros antidiabéticos no insulínicos (ADNIs), de manera que se podrían disminuir las dosis de insulina y mejorar el control glucémico y del RCV.
- Las insulinas premezcladas o en coformulación.
- La estrategia basal plus o basal bolo por medio de insulinas prandiales o de acción corta⁶.

Las características para considerar la intensificación del tratamiento tras la insulina basal incluyen las preferencias del paciente, la tolerabilidad, el coste, la seguridad, la eficacia glucémica, el riesgo de hipoglucemia, el potencial de pérdida de peso y la reducción del RCV⁴. El esquema terapéutico debe reevaluarse a intervalos regulares (cada 3 a 6 meses), evitando toda inercia, y ajustarse al conjunto de condicionantes de cada paciente, de forma individualizada.

TRATAMIENTO INYECTABLE COMBINADO CON arGLP-1 Y/U OTROS ADNIs

Tratamiento combinado con arGLP-1

La adición de arGLP-1 a la insulina basal puede suponer una disminución de peso y un menor requerimiento de insulina, así como una menor tasa de hipoglucemias, con una reducción de la HbA1c y de la glucemia posprandial igual o ligeramente más eficaz que otros regímenes de insulina intensificados⁶.

En la mayoría de los pacientes, se debe considerar como primera opción un arGLP-1 antes de comenzar con insulina basal y también como terapia complementaria en pacientes que necesitan intensificación del tratamiento más allá de la insulina basal, por objetivo de control glucémico y/o por objetivo de control del RCV. Algunas sociedades como la ADA y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) lo recomiendan⁵.

Esta pauta con arGLP-1 añadida a insulina basal sería de elección en pacientes con limitaciones para pautas con varias dosis de insulina, tales como:

- Personas con obesidad (IMC > 30 kg/m²), en los que debemos abordar dicho factor de riesgo para disminuir RCV, sabiendo qué pautas con más dosis de insulina podrían incrementar el peso.
- Personas con enfermedad cardiovascular establecida y/o enfermedad renal, por el beneficio cardiorrenal que confieren.
- Personas con antecedentes de hipoglucemias o alto riesgo de sufrirlas.
- Personas que no quieren o tienen dificultades para manejar pautas con múltiples dosis de insulina.

Los arGLP-1 de acción prolongada (semanal), como exenatida semanal, dulaglutida y semaglutida, redujeron de manera más eficaz tanto la HbA1c como la glucosa plasmática en ayunas y el peso corporal, así como elevaron la proporción de pacientes que logran un objetivo de HbA1c < 7,0 % en comparación con los de acción corta. La proporción de pacientes que informaron hipoglucemia sintomática, pero no hipoglucemia grave, fue menor con arGLP-1 de acción prolongada que con los de acción corta añadidos a la insulina. Además, una menor proporción de pacientes refirió náuseas o vómitos con arGLP-1 de acción prolongada⁶.

Al introducir un arGLP-1 en pacientes tratados con insulina basal, o bien durante el escalado de dosis de arGLP-1, puede ser necesaria una titulación a la baja de la insulina (por ejemplo, una reducción del 20 % de la dosis en pacientes con HbA1c < 8,0 %), con titulación posterior de la insulina una vez que se ha alcanzado la dosis de mantenimiento del arGLP-1⁷.

Esta alternativa de intensificación puede resultar más cara que la intensificación con insulina, especialmente si se compara con insulina humana en términos de coste de tratamiento, pero es más conveniente para los pacientes y ha mostrado ventajas en la reducción de morbimortalidad cardiovascular⁸.

Las coformulaciones (combinaciones de relación fija) titulables de una insulina basal y un arGLP-1, aun no estando comercializadas, presentan una alternativa de intensificación plausible y próxima. Tras suspender la insulina basal previa se comenzaría con dosis de 10-15 unidades una vez al día tanto en la combinación de insulina glargina + lixisenatida (IGlarLixi) como en la combinación de insulina degludec + liraglutida (IDegLira).

Los ajustes deben realizarse en función de la glucemia basal, titulando la dosis al alza en 2 unidades cada 3-4 días. Si deben titularse más de 60 unidades de cualquiera de estas coformulaciones, deberá comenzarse con el tratamiento de ambos componentes por separado.

No existen diferencias entre las combinaciones fijas o el tratamiento concomitante (sin coformulación) con arGLP-1 e insulina basal respecto al tratamiento intensificado de insulinización⁹. En un estudio comparativo de IDegLira *vs* IGlarLixi, la primera parece tener una mayor disminución en la HbA1c y glucemia basal plasmática¹⁰.

En pacientes con diabetes no controlados que reciben iGlar U100 y metformina, IDegLira provocó reducciones de HbA1c comparables al régimen de basal bolo, con tasas de hipoglucemia estadísticamente inferiores y un menor aumento de peso¹¹. También IGlarLixi presentó mejores reducciones de HbA1c, con menor aumento de peso e hipoglucemias, frente al régimen de insulinas premezcladas, y fue similar a la pauta basal bolo¹².

En una revisión sistemática que compara el régimen con basal plus y basal bolo frente a combinaciones de insulina/arGLP-1, estas últimas se asociaron con una reducción similar de HbA1c, mayor pérdida de peso y menor incidencia de episodios hipoglucémicos, con menor dosis diaria de insulina¹³.

Finalmente, un estudio prospectivo basado en la práctica clínica habitual en Reino Unido, asocia la adición de arGLP-1 a la terapia con insulina con una reducción en el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas, aunque un riesgo no significativamente mayor de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con sobrepeso¹⁴.

Tratamiento combinado con iSGLT-2

Los iSGLT-2 son otra alternativa terapéutica a la hora de intensificar el tratamiento con insulina basal, puesto que actúan por un mecanismo independiente de la insulina y, por tanto, complementan su acción. La mejora de la HbA1c se acompaña de pérdida ponderal y reducciones de presión arterial, sin incremento del riesgo de hipoglucemia y con disminución sustancial de las dosis de insulina¹⁵. Son de elección en pacientes con obesidad y con altas dosis de insulina o enfermedad renal crónica o con enfermedad cardiovascular establecida.

La adición de un iSGLT-2 en pacientes insulinizados tratados con pioglitazona podría reducir la retención hidrosalina y, por tanto, el riesgo de edemas y hospitalización por insuficiencia cardíaca asociados a la combinación de insulina y pioglitazona.

Un metaanálisis que incluye catorce ensayos controlados aleatorios mostró que los iSGLT-2 lograron un mejor control glucémico y una mayor reducción de peso que los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) sin aumentar el riesgo de hipoglucemia en pacientes con DM2 que no se controlan adecuadamente con insulina¹⁶.

Tratamiento combinado con otros ADNIs

Se deben valorar otros ADNIs, siempre que no los hayamos introducido previamente o en pacientes con diabetes con enfermedad renal con ajuste de dosis según filtrado glomerular (FG). En el caso de no poder utilizar los arGLP-1 una alternativa podría ser añadir un iDPP-4, ya que, frente a placebo, se asocia a la reducción de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas con menos dosis diarias de insulina y sin diferencias en el aumento de peso, con un riesgo de hipoglucemia similar¹⁷ y una eficacia de la combinación igual a la de la insulina premezcla¹⁸.

Pioglitazona podría ser de especial utilidad en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica, con interesante asociación con iSGLT-2 ya que permite una fuerte disminución de la HbA1c (-1,4 %) con una importante reducción en la dosis diaria de insulina, sin incremento de cetonemia ni riesgo de hipoglucemias¹⁹.

La adición de repaglinida para control posprandial ha resultado de interés, sobre todo, en la enfermedad renal avanzada, con menor tasa de hipoglucemias frente a sulfonilureas. Las glinidas muestran un menor riesgo de hipoglucemia y un mayor efecto sobre la hiperglucemia posprandial, y pueden ser de utilidad en pacientes ancianos con DM2²⁰.

Un metaanálisis que compara iDPP-4, arGLP-1, iSGLT-2 y pioglitazona como tratamiento adyuvante en pacientes mal controlados en tratamiento con insulina, mostró arGLP-1 como la opción con mayor efecto reductor de HbA1c, seguido de pioglitazona, iSGLT-2 e iDPP-4. Los iSGLT-2 manifestaron la mayor reducción de glucosa plasmática en ayunas. Los arGLP-1 e iSGLT-2 mostraron una mayor reducción de peso corporal, mientras que pioglitazona aumentó el peso corporal, aunque fue la más eficaz en términos de reducción de la dosis de insulina²¹.

TRATAMIENTO CON INSULINAS PREMEZCLADAS

El uso de insulinas premezcladas directamente puede plantearse en pacientes que parten de niveles elevados de HbA1c ($\geq 9\%$) previos a la insulinización, o en aquellos casos en los que ya se ha optimizado la dosis de insulina basal y se requiere además un control prandial.

Podríamos considerarlo como alternativa al régimen basal plus o basal bolo en sujetos candidatos a un tratamiento menos complejo, con pautas fijas, pero, en cualquier caso, es imprescindible hacerlo en el contexto de un adecuado programa educativo de modificaciones del estilo de vida.

Aunque el tratamiento con insulinas premezcladas se considera un régimen menos flexible, puede ser de utilidad en pacientes con horarios fijos de comidas, en pacientes con glucemias en ayunas o preprandiales relativamente bajas (<150 mg/dl) y HbA1c elevadas, en pacientes en los que es difícil conseguir una buena adherencia a un tratamiento más complejo como es el régimen basal bolo, y en pacientes en los que el autoajuste del tratamiento no es posible.

Dos revisiones sistemáticas recientes muestran que los regímenes de insulinización con mezclas o basal bolo fueron igualmente efectivos en la reducción de la HbA1c²²⁻²³: las necesidades diarias de insulina y el peso se incrementaron con ambos regímenes, mientras que las tasas de hipoglucemia fueron comparables entre los dos regímenes.

Para iniciar la insulinización con insulina premezclada, una de las estrategias más utilizadas es el uso de la premezcla con análogos o humana al 30/70 o 25/75 administrada antes de desayuno y cena. Puede comenzarse con 10 U antes de dichas comidas o bien calcular la dosis a partir del peso (iniciando con 0,2-0,3 U/kg/día) y repartirla un 50-60 % antes del desayuno y un 40-50 % antes de la cena.

Las recomendaciones para pasar de una insulina basal a un régimen de dos inyecciones de insulina premezclada son:

- Administrar el 50-60 % de la dosis diaria total de insulina como insulina premezclada antes del desayuno y el 40-50 % como insulina premezclada antes de la cena.
- El nuevo régimen posológico puede iniciarse entre 18 y 24 horas después de administrarse la última dosis de insulina basal (glargina o detemir) y a las 12 horas de la última dosis de NPH.
- El ajuste de la insulina debe basarse en la dieta y los datos de control de la glucemia.
- Puede ser necesaria una mayor cantidad de insulina para la comida más abundante. Se puede aumentar la dosis de la mañana si la comida más abundante es la del mediodía y la dosis de la noche si es la cena.
- En el caso de episodios recurrentes de hipoglucemia, debe reducirse en un 20 % la dosis previa al evento responsable de las hipoglucemias.

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

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

Estos ajustes dependerán de los objetivos glucémicos que se pretendan obtener en función de las características del paciente.

En el caso de mezclas con alta proporción de análogo rápido (50/50), con frecuencia habrá que tener en cuenta también la glucemia posprandial.

En caso de glucemias preprandiales altas antes de la cena, a pesar de los ajustes, o en los casos en que no se consigan los objetivos de HbA1c propuestos, se sugiere añadir una tercera dosis de insulina premezclada antes de la comida del mediodía, comenzando con 4 U o el 10 % de la dosis diaria total de insulina.

PAUTA BASAL PLUS HASTA BASAL BOLO

Agregar a la insulina basal un bolo de insulina prandial, regular o análogo de acción rápida antes de la comida principal o en aquella que presenta un aumento mayor de la glucemia posprandial, se denomina pauta basal plus.

Cuando así no se logra el adecuado control puede ser preciso pasar de una pauta basal plus a una pauta basal bolo, esto es, agregar a la dosis de insulina basal dos o más bolos de insulina prandial. Este tipo de pauta basal bolo es preferente en personas jóvenes, personas con trabajos que requieren gran movilidad o que tienen horarios variables de las comidas, así como personas que prefieren o requieren un control exhaustivo de su perfil glucémico; supone adquirir unos conocimientos avanzados de educación diabetológica para un adecuado control metabólico sin riesgo de hipoglucemias graves.

En la estrategia basal plus se comienza con una dosis inicial fija de 4 U o un 10 % de la dosis de insulina basal previa, antes de la comida más copiosa, y se controlará con los valores de glucemia posprandial a las 2 horas, en especial cuando utilicemos insulinas análogas de acción rápida.

Para los ajustes se añadirá 1 o 2 U cada 3 días, si los valores de glucemia posprandial sobrepasan los 180 mg/dl.

En caso de no conseguir los objetivos de HbA1c propuestos, se añadiría una sucesiva dosis de insulina rápida antes de otra ingesta (desayuno o cena), preferiblemente la que tenga una mayor glucemia posprandial, llegando de esta manera a la pauta basal bolo con 3 dosis de insulina prandial añadidas a la basal.

Desafortunadamente, aunque el régimen basal bolo es el régimen propuesto unánimemente como la opción más potente y el escalón final en los algoritmos de intensificación del tratamiento para la DM2, no se han hecho ensayos clínicos prospectivos con un diseño robusto que demuestren claramente su superioridad frente a otras opciones, y que, como ya hemos mencionado, no confirmaron una mayor potencia hipoglucemiante frente al régimen de insulinas premezcladas o en coformulación, o tratamientos combinados de insulina basal con arGLP-1.

Algunas recomendaciones para el inicio de terapia basal bolo son las siguientes:

- La dosis de inicio se comenzará con 0,3-0,5 U kg/peso. Esta se repartirá en 50 % de insulina basal y 50 % de insulina prandial. La dosis de insulina rápida/prandial se dividirá en 3, para su administración antes de las 3 comidas.
- El ajuste de la glucemia basal se realizará, si es > 130 mg/dl, aumentando en 2 U la insulina basal cada 3 días. En caso de una glucemia basal < 70 mg/dl se reducirá 2 U para evitar el riesgo de hipoglucemias.
- La insulina rápida se ajustará con la glucemia posprandial de cada comida; si esta es > 180 mg/dl, se aumentará la insulina rápida de esa comida en 1-2 U, hasta ajustar la glucemia.
- Siempre que sea posible, es aconsejable usar pautas de autoajuste por el propio paciente, ya que son seguras y estimulan la participación activa de los pacientes con diabetes en su tratamiento. La titulación de las dosis de insulina por el paciente es igual o más efectiva que la realizada por el profesional sanitario y reduce el número de visitas presenciales.

TRANSICIÓN DE PAUTAS

Pueden realizarse transiciones de una pauta de insulina a otra de mayor complejidad. La estrategia más habitual es comenzar con la pauta basal plus y terminar con la basal bolo. También puede requerirse el paso de 2 dosis de premezcla a basal bolo en personas con DM2 más jóvenes o que tienen un mayor manejo de las pautas de monitorización de glucemia.

Cambio de una dosis de insulina basal a 2 dosis de insulina premezclada

Seguir indicaciones apartado premezcla.

Cambio de 2 dosis de premezcla a basal bolo con glargina, detemir o degludec

Se debe disminuir la dosis total previa de la fracción NPH de la mezcla en 20-30 %, que se administrará como análogo lento. Hay que repartir la dosis de insulina rápida o ultrarrápida en las 3 comidas y ajustar posteriormente.

Cambio de insulina basal a basal bolo

Equivaldría a intensificar la insulinización con insulina rápida o análogo ultrarrápido. Habitualmente, como ya hemos indicado, se suele comenzar por la pauta basal plus, o bien, en caso necesario, añadir directamente insulina prandial en las tres ingestas principales (habitualmente 4 U). La insulina basal se ajustará en función de la glucemia en ayunas y la prandial en función de la glucemia posprandial (2 horas tras la ingesta).

BIBLIOGRAFÍA

- Mata-Cases M, Mauricio D, Franch-Nadal J. Clinical characteristics of type 2 diabetic patients on basal insulin therapy with adequate fasting glucose control that do not achieve glycosylated hemoglobin targets. *J Diabetes* 2017;9:34-44.
- Khunti K, Millar-Jones D. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: a focused literature review. *Primary Care Diabetes* 2017;11:3-12.
- 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*. 2018; 9(3):1347-1358.
- Cowart K. Overbasalization: addressing hesitancy in treatment intensification beyond basal insulin. *Clin Diabetes* 2020;38:304-10.
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S111-S124.
- Ghosh S, Unnikrishnan AG, Saboo B, Kesavadev J, Aravind SR, Bajaj S, et al. Evidence-based recommendations for insulin intensification strategies after basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Nov; 11(Suppl 1):S507-S521.
- 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 Sep; 43(9):2303-2312.
- Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, Liakos A, Matthews DR, Bekiari E. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 18;173(4):278- 86.
- Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, Longo M, Esposito K, Giugliano D. Free and fixed-ratio combinations of basal insulin and GLP-1 receptor agonists versus basal insulin intensification in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Sep; 20(9):2309-2313.
- Home PD, Aroda VR, Blonde L, et al. Efficacy and safety of IGLarLixi versus IDegLira in adults with type 2 diabetes inadequately controlled by glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(11):2170-2178.
- Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(5):1009-1016.
- Home P, Blonde L, Kalra S, et al. Insulin glargine/lixisenatide fixed combination (IGlarLixi) compared to premix or addition of meal-time insulin to basal insulin in people with type 2 diabetes: A systematic review and Bayesian network meta-analysis *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(11):2179-2188.
- Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, et al. GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *DiabetesMetab Res Rev*. 2019;35(1):e3082.
- Anyanwagu U, Mamza J, Donnelly R, Idris I. Effect of adding GLP-1RA on mortality, cardiovascular events, and metabolic outcomes among insulin-treated patients with type 2 diabetes: A large retrospective UK cohort study. *Am Heart J*. 2018 Feb;196:18-27.
- Yang Y, Chen S, Pan H, Zou Y, Wang B, Wang G, Zhu H. Safety and efficiency of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(21):e6944. Erratum in: *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun 30;96(26):e7458.
- Min SH, Yoon JH, Hahn S, Cho YM. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Jan;33(1). doi: 10.1002/dmrr.2818. Epub 2016 Jun 8.
- Kim YG, Min SH, Hahn S, Oh TJ, Park KS, Cho YM. 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 Jun;116:86-95.
- Cao Y, Gao F, Zhang Q, Xu L, Wan Q, Li W, Li J, Wang L, Xue Y. Efficacy and safety of coadministration of sitagliptin with insulin glargine in type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2017 May; 9(5):502-09.
- Abdul-Ghani M, Migahid O, Megahed A, Singh R, Fawaz M, DeFronzo RA, Jayyousi A. Pioglitazone prevents the increase in plasma ketone concentration associated with dapagliflozin in insulin-treated T2DM patients: Results from the Qatar Study. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Mar;21(3):705-09.
- Omori K, Nomoto H, Nakamura A, Takase T, Cho KY, Ono K, Manda N, Kurihara Y, Aoki S, Atsumi T, Miyoshi H. Reduction in glucose fluctuations in elderly patients with type 2 diabetes using repaglinide: A randomized controlled trial of repaglinide vs sulfonylurea. *J Diabetes Investig*. 2019 Mar; 10(2):367-74.
- Yoon JH, Min SH, Ahn CH, Cho YM, Hahn S. Comparison of non-insulin antidiabetic agents as an add-on drug to insulin therapy in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Sci Rep*. 2018 Mar 6;8(1):4095.
- Wang C, Mamza J, Idris I. Biphasic vs basal bolus insulin regimen in Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet. Med*.2015; 32(5),585-59.
- Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2016;51:417-428.