

## Tratamiento con insulina: alternativas terapéuticas y su optimización

### NON-INVASIVE ROUTES OF INSULIN ADMINISTRATION

We discuss the indications for insulin therapy for types 1 and 2 diabetes mellitus. Given the difficulties of the subcutaneous administration of fast-acting derivatives, we analyze alternative routes and conclude that inhalation is the most useful. We also carried out a study comparing the efficiency and safety of inhaled insulin versus other therapeutic alternatives and conclude that this form of insulin is just as efficient and safe as other types of insulin and, depending on the phase of the disease, can be even more so than most oral antidiabetic drugs. Approximately 40% of poorly compensated type 2 diabetics who are unwilling to administer insulin would do so if the route of administration were inhalation. The initial cost would be amply offset by the prevention of chronic complications.

*Key words:* Diabetes Mellitus types 1 and 2. Subcutaneous insulin therapy. Other routes of insulin administration. Inhaled insulin therapy. Efficiency, safety, quality of life and cost.

## Vías no invasivas para la administración de insulina

EDUARDO FAURE NOGUERAS

*Servicio Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.*

Se comentan las indicaciones de la terapia insulínica en la diabetes mellitus tipos 1 y 2. Dada la incomodidad de administración de los derivados de acción rápida por vía subcutánea, se estudian las vías alternativas y se concluye que, en el momento actual, la vía inhalada es la más útil.

Además, se lleva a cabo un estudio comparativo de eficacia y seguridad de la insulina inhalada respecto a otras alternativas terapéuticas, y se llega a la conclusión de que la eficacia y la seguridad son similares a las de los otros tipos de insulina, y superiores según el momento evolutivo a las de la mayoría de los antidiabéticos orales. Se indica que, aproximadamente, un 40% de los pacientes con diabetes tipo 2 mal compensados y que no quieren administrarse insulina lo harían si ésta pudiera utilizarse por vía inhalada. Los costes iniciales se podrían ver ampliamente compensados por la prevención de las complicaciones crónicas que la utilización de la insulina inhalada podría evitar.

*Palabras clave:* Diabetes mellitus tipos 1 y 2. Insulinoterapia subcutánea. Otras vías de administración de insulina. Insulinoterapia inhalada. Eficacia, seguridad, calidad de vida y costes.

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus se caracteriza por una hiperglucemia de intensidad suficiente como para producir complicaciones agudas y crónicas. Se admiten 4 clases clínicas: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, otros tipos específicos de diabetes y diabetes gestacional; pero la mayoría de los pacientes presentan los tipos 1 y 2, particularmente este último.

La diabetes tipo 1 es una diabetes con un componente genético ligado al sistema mayor de histocompatibilidad; son antígenos predisponentes: DQA0501-0301 y DQB0201-0302. Como consecuencia del proceso autoinmunitario se produce una pérdida rápida de las células beta, con lo que desaparecen los antígenos y los anticuerpos relacionados con ésta, y se produce una carencia de secreción de insulina prácticamente absoluta desde el momento del diagnóstico. En consecuencia, es necesaria una suplencia completa de los requerimientos de insulina, que se lleva a cabo mediante la técnica de multidosis, bien con insulinas intermedias repetidas o con análogos de acción prolongada, además de insulina humana rápida o análogos de acción rápida antes de las comidas<sup>1</sup>.

La diabetes mellitus tipo 2 también presenta un fuerte componente genético, y en la actualidad se interpreta como la coexistencia de múltiples polimorfismos desfavorables de genes implicados en el control de la glucemia; todo ello con un componente exógeno, fundamentalmente ligado a la excesiva ingesta calórica y a la falta de ejercicio físico. Como consecuencia de lo anterior, se desarrollan 2 procesos patogénicos: insulínorresistencia y defecto funcional de la célula beta<sup>2</sup>. Este último se carac-

Correspondencia: Dr. E. Faure Nogueras.  
Servicio Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.  
Avda. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza. España.  
Correo electrónico: endh@hcu-lblesa.es

**TABLA 1. Estrategias para favorecer la absorción de insulina a través de los epitelios**

<p>Químicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incrementadores de la permeabilidad:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>Surfactantes</li> <li>Quelantes</li> <li>Ácidos grasos</li> <li>Complejos de inclusión</li> <li>Sales biliares</li> </ul> </li> <li>• Inhibidores enzimáticos: polímeros biodegradables</li> <li>• Encapsulación: liposomas</li> <li>• Formulaciones farmacéuticas:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>Liposomas</li> <li>Modificación de la estructura de la insulina</li> <li>Uso de moléculas bioadhesivas</li> <li>Profármacos</li> <li>Formas de dosificación: parches, nebulizadores, supositorios, etc.</li> </ul> </li> </ul> <p>Físicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iontoforesis</li> <li>• Ultrasonidos</li> <li>• Electroporación</li> </ul> <p>Terapia génica</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

teriza por una pérdida, inicialmente transitoria y posteriormente irreversible, de las fases 1 y 2 de la secreción de insulina, y se ha descrito que, durante unos años, la mejoría de la fase 1 induce un mejor funcionamiento de la fase 2, y viceversa. Con el paso del tiempo, generalmente alrededor de los 15 años, se produce una pérdida completa de la función celular beta, que requiere una suplencia similar a la descrita en los pacientes con diabetes tipo 1. Previamente, el paciente puede responder adecuadamente al empleo de insulinosensibilizadores (metformina y glitazonas), y posteriormente a una corrección de la fase 1 con secretagogos de acción rápida o insulina rápida preprandial. También puede obtenerse un control adecuado mediante insulinización de fondo con análogos de acción prolongada, que mejoran la fase 2, lo que a su vez, como ya se ha comentado, mejora también la fase 1<sup>3</sup>. Por último, hay un fracaso completo de la célula beta y se requiere una suplencia multidosis similar a la de la diabetes tipo 1.

**VÍAS ALTERNATIVAS**

Como consecuencia de lo anterior, se deduce que el tratamiento insulínico no es un fracaso terapéutico, ni mucho menos ha de suponer un castigo o una amenaza, sino la consecuencia inexorable de la evolución de la enfermedad: rápida en la diabetes tipo 1 y progresiva en la tipo 2. El desarrollo progresivo de regímenes insulínicos más complejos, con la pretensión de conseguir la normoglucemia para prevenir las complicaciones crónicas, supone un esfuerzo notable por parte del paciente, por lo que, durante muchos años, se ha desarrollado una tecnología que permite una administración más confortable. Para promover la absorción de insulina a través de las superficies epiteliales, se han desarrollado una serie de estrategias que se exponen en la tabla 1, y que son aplicables a las diversas vías de administración<sup>4</sup>.

— *Vía oral*: buena superficie de absorción (100-200 cm<sup>2</sup>), bien vascularizada y sin enzimas digestivas. Tolera bien los amplificadores y los bioadhesivos, así como los liposomas; sin embargo, la estructura multicapa y el flujo de saliva hacen muy irregular la absorción.

— *Vía intestinal*: gran superficie de absorción y bien vascularizada; sin embargo, el vaciamiento gástrico y la pre-

sencia de enzimas digestivas junto con el flujo del contenido intestinal hacen muy irregular la absorción.

— *Vía transdermal*: gran superficie, pero multicapa. Se ha intentado vencer mediante técnicas de iontoforesis, ultrasonidos, transportadores, liposomas, transferosomas, etc. De momento, sigue siendo una vía alejada de la práctica clínica.

— *Vía intranasal*: buena superficie (150 cm<sup>2</sup>), sin enzimas proteolíticas, pero con estructura multicapa. En general, los amplificadores no son bien tolerados, y los picos de absorción son muy breves, con una biodisponibilidad muy variable y una mala tolerancia.

— *Vía pulmonar*: excelente superficie de difusión (140 m<sup>2</sup>), ausencia de retención gástrica con estructura monocapa y gran vascularización. La estructura monocapa permite la transcitosis y el paso a través de los poros formados en las conjunciones entre 2 o 3 células. No hay saliva ni aclaramiento mucociliar.

Todo lo anterior ha permitido el estudio intensivo de esta vía como la más adecuada y se han obtenido resultados muy interesantes. Es fundamental el tamaño particular de 1 a 3 µm; las partículas de mayor tamaño quedan retenidas antes de llegar al lecho alveolar y las menores de 1 µm se exhalan.

La insulina técnicamente se presenta en 2 variedades: como polvo, que da lugar a una nebulización en una cámara adecuada, de la que respira el paciente, y como líquido, en el que el propio sistema genera un aerosol que administra directamente la mezcla. La forma de polvo tiene el inconveniente de la hidratación y la forma líquida, la contaminación, pero ambas dan un resultado correcto si son manejadas de forma adecuada. También se han desarrollado tecnoesferas, que consisten en una matriz enrejada que alberga insulina en forma de polvo y que permite una liberación más rápida y, con una biodisponibilidad del 26%. Los sistemas de administración de insulina inhalada se exponen en la tabla 2<sup>5</sup>.

**TRATAMIENTO CON EXUBERA®**

Es la forma de tratamiento con insulina en forma de polvo (comercializada por Laboratorios Pfizer)<sup>6</sup> de la que se tiene más experiencia hasta el momento. Se presenta en blísters que contienen uno o 3 mg de polvo equivalentes a 3 y 8 unidades de insulina subcutánea. Dada la cinética de administración, 3 blísters de 1 mg suponen una posología superior a un blíster de 3 mg. Sólo alcanza el pulmón central en torno a poco más del 10% de insulina administrada. Desde un punto de vista farmacodinámico, tiene un comienzo de acción y un pico similares a los de la insulina lispro/aspartato y una duración algo superior. La insulina regular tiene un pico más tardío, así como una duración más prolongada (fig. 1).

La biodisponibilidad es aproximadamente el 10% del de la insulina subcutánea y se ve modificada fundamentalmente por el ejercicio físico y no por la presencia de cuadros catarrales.

El tabaquismo, las enfermedades respiratorias, como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (3 y 4 de Gold) y los fármacos beta-2-adrenérgicos modifican la biodisponibilidad.

**Eficacia de Exubera® en pacientes con diabetes tipo 1**

Se han llevado a cabo varios estudios, entre los que destaca el de Quattrin et al<sup>7</sup>, donde se compara la insulina inhalada más la Ultralente frente a 2-3 inyecciones de insulina regular y NPH. También destaca el estudio de Heise et al<sup>8</sup>, donde se compara Exubera® más 2 inyecciones de NPH frente a 2 inyecciones de NPH más insulina regular con

**TABLA 2. Sistemas de administración de insulina inhalada**

Sistema de liberación	Compañía	Formulación	Estado de desarrollo
Exubera®	Pfizer, Aventis, Néctar	Polvo seco	Aprobada en Estados Unidos y Europa
Tecnoesferas	Mannkind Corporation	Matriz soporte de polvo seco	Fase II
AERxIDMS	Novonordisk, Aradigm	Líquido	Fase III
AIR	Lilly, Alkermes	Matriz soporte de polvo seco	Fase III
Aerodose	Aherogen	Líquido	Fase II
Spirogen	Dura Pharm	Seco	Fase I
Microdosis DPI	Microdosis Technology	Seco	Fase I

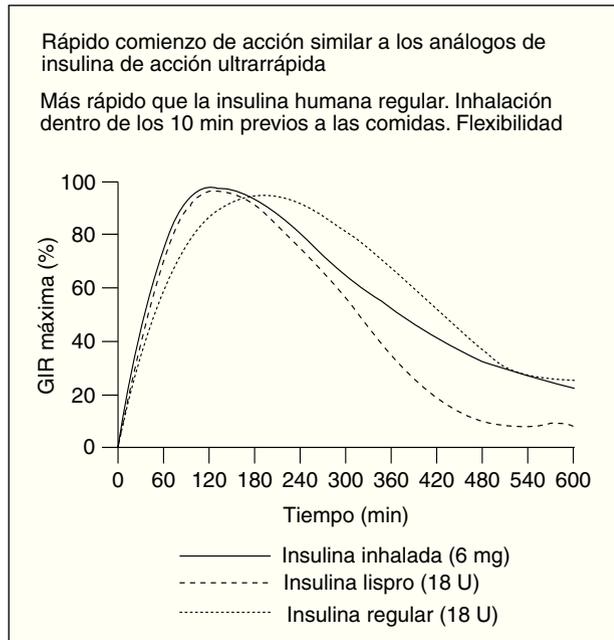


Fig. 1. Glucocinética comparativa de la insulina inhalada respecto a la insulina Lispro y la insulina regular. GIR: glucose infusión rate.

carácter intensivo. Sin embargo, el estudio más destacable, dada su duración (2 años), es el estudio de Skyler et al<sup>9</sup>, cuyo diseño es similar al anterior y cuyos resultados figuran en la tabla 3.

Como puede objetivarse, los resultados globales son muy similares, con una mejoría de la glucemia basal con insulina inhalada; con insulina subcutánea, las hipoglucemias graves y el aumento de peso son ligeramente superiores. La disminu-

ción de los parámetros de función pulmonar fue prácticamente despreciable y éstos se estabilizaron a partir de los 3 meses; además, se objetivaron disminuciones mayores del 15% del volumen espiratorio forzado (FEV) en el 1,3% de los pacientes. Hay un estudio que compara insulina inhalada 3/día más glargina con insulina humana 3/día más glargina obteniéndose una eficacia similar así como el patrón de seguridad<sup>10</sup>.

**Eficacia de Exubera® en pacientes con diabetes tipo 2**

Exubera® ha demostrado su superioridad, tanto al inicio del tratamiento cuando fracasan las medidas de carácter higienicodietético, en relación con la rosiglitazona<sup>11</sup>, como tras el fracaso de las sulfonilureas y la metformina<sup>12-13</sup>, y se han obtenido resultados similares a los de la insulino terapia<sup>14</sup>, como queda reflejado en la tabla 4. Es destacable la mejoría de la glucemia basal, por causa no evidente, que es persistente en los estudios de larga duración, como en el estudio de Rosenstock et al<sup>14</sup> (el último que figura en la tabla), con una duración superior a 2 años.

Es necesaria la realización de más ensayos que comparen la insulina Exubera® con un tercer fármaco oral y, en cualquier caso, la comparación de la insulina Exubera® con los análogos modernos de acción lenta o ultrarrápida.

Por otra parte, también es preciso un estudio comparativo de la eficacia de mejorar la fase 1 de secreción insulínica con 3 dosis de Exubera® inhalada en comparación con mejorar la fase 2 con un análogo de acción prolongada, como en el ensayo Apollo<sup>15</sup>, con insulina administrada por vía subcutánea. En caso de que se obtengan resultados similares, la vía inhalada es mucho más factible que las 3 dosis de insulina subcutánea de acción rápida.

**Efectos secundarios**

El incremento ponderal es ligeramente inferior al obtenido con insulina subcutánea y algo superior en relación con los antidiabéticos orales. Las alteraciones de la función pulmonar ocurren en todos los grupos de tratamiento en los pri-

**TABLA 3. Comparación del tratamiento con insulina subcutánea e inhalada en diabéticos tipo 1**

	Inhalada	Subcutánea
Número de pacientes	291	291
HbA <sub>1c</sub>	-0,1%	-0,2%
GB (mg/dl)	156	172
GP	=	=
Hipoglucemias (pacientes/mes)	4	3,8
Hipoglucemias graves (100 pacientes/mes)	2,8	4,1
Incremento de peso (kg)	0,	2,04
FEV <sub>1</sub>	-1% con respecto a subcutánea en los primeros 3 meses; luego, estabilización.	
DLCO	-2% a los 3 meses; luego, estabilización	

DLCO: difusión pulmonar de monóxido de carbono; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; GB: glucemia basal; GP: glucemia posprandial; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada. Tomada de Skyler et al<sup>9</sup>.

TABLA 4. Eficacia de la insulina inhalada en diabéticos tipo 2 frente a los antidiabéticos orales (ADO) e insulina

	HbA <sub>1c</sub> inicial (%)	Incremento HbA <sub>1c</sub> (%)	GB (mg/dl)	PPG (mg/dl)	Hipoglucemia (100 pacientes/mes)	Hipoglucemia grave (100 pacientes/mes)	Incremento de peso (kg)
INH <sup>a</sup>		-2,3	-64	-92	0,7	-	1,9
ROS		-1,6	-56	-92	0,05	-	0,80
SU + MET <sup>b</sup>	> 9,5	-1,79	-	-	0,15	-	3
SU + INH	> 9,5	-2,17	-	-	0,33	-	0,1
SU + MET	< 9,5	1,84	-	-	0,15	-	3
SU + INH	< 9,5	1,94	-	-	0,33	-	0,1
2 ADO <sup>c</sup>	-	-0,2	1	3	0,1	-	0
INH	-	-1,4	-23	-66	1,3	-	2,9
2 ADO + INH	-	-1,90	-53	-79	1,7	-	2,7
INH <sup>d</sup>		-0,4	-16	-	0,8	0,4	0,8
Subcutánea		-0,5	-11	-	1	0,6	2

<sup>a</sup>De Fronzo et al<sup>11</sup>. <sup>b</sup>Barnett et al<sup>12</sup>. <sup>c</sup>Rosenstock et al<sup>13</sup>. <sup>d</sup>Rosenstock et al<sup>14</sup>.

ADO: antidiabéticos orales; GB: glucemia basal; GP: glucemia posprandial; INH: insulina inhalada; MET: metformina; ROS: rosiglitazona; SU: sulfanilureas; SUBC: insulina subcutánea.

meros 6 meses, aunque son de dimensiones muy pequeñas, posteriormente se estabilizan y son reversibles una vez se ha interrumpido el tratamiento<sup>9-14</sup>. Los hallazgos han sido los siguientes: disminuciones mayores del 15% en el 1,3% de la población de pacientes con diabetes tipo 1 y un 1% en su población control, y del 5% en diabéticos tipo 2 y el 3,4% en sus respectivos controles.

Es frecuente la aparición de tos que sucede segundos o minutos tras la inhalación, que raramente es productiva y permite el descanso nocturno. No se asocia con las alteraciones funcionales; inicialmente puede ser frecuente (un 25% de los pacientes) y se estabiliza (en torno al 5%) a partir de los 3-6 meses.

En relación con el hipotético desarrollo de fenómenos proliferativos, hay estudios de hasta 6 meses en primates y ratas, sin que se hayan hallado cambios objetivos, con las dosis máximas toleradas. En la comparación de las tasas de incidencia de cáncer de pulmón ajustado por tiempo de exposición, evaluado en los ensayos clínicos de Exubera, en comparación con la tasa observada en el estudio observacional llevado a cabo en pacientes con diabetes, por la aseguradora Kaiser permanente, no se ha demostrado un número de casos observados superior al de los esperados en un tiempo de exposición en torno a los 8 años<sup>16</sup>.

Se han comunicado precordalgias ocasionales, generalmente leves o moderadas, que no presentan relación alguna con enfermedad coronaria.

### Inmunogenicidad

En los pacientes con diabetes tanto tipo 1 como 2, tras la administración de insulina inhalada se ha detectado una elevación de los anticuerpos antiinsulina<sup>8,17</sup>. Sin embargo, esta elevación no supone ninguna influencia en el control glucémico, los requerimientos de insulina, la aparición de hipoglucemias ni el deterioro de la función pulmonar. Los anticuerpos son mayoritariamente del tipo IgG y disminuyen después de la interrupción del tratamiento.

### Calidad de vida

La insulina inhalada fue preferida por los pacientes con diabetes tanto tipo 1 como 2, en relación con otros tipos de insulinoterapia<sup>7</sup>. En pacientes tratados con antidiabéticos orales y con mal control metabólico, el empleo de insulina inhalada incrementó la satisfacción, en función de la consecución de objetivos. Como consecuencia de lo anterior, un 42,3% del total de los pacientes que no han recibido insulinoterapia convencional optaría por la utilización de la insulina inhalada<sup>18</sup>. Podría deducirse que el uso de insulina inha-

lada podría generar un incremento notable de los costes; sin embargo, según el estudio CODE, el gasto mayor generado por la diabetes mellitus (55%) corresponde a la hospitalización, fundamentalmente por las complicaciones crónicas (nefropatía, retinopatía y episodios macrovasculares), mientras que el gasto debido al tratamiento ambulatorio supone sólo el 7%. En consecuencia, si los pacientes mal controlados sin insulinoterapia, en virtud del posible rechazo a ésta, fueran insulinizados con insulina inhalada y, en consecuencia, controlados de forma adecuada a medio plazo, el ahorro económico sería extraordinario en estos pacientes<sup>19</sup>.

### Pautas de dosificación

Se hace referencia a éstas en las tablas 5 y 6. Se establecen en función de 4 determinaciones diarias de glucemia capilar: basal, precomida, precena y al acostarse, tal y como se expone en las tablas<sup>13</sup>. El rango del objetivo para las glucemias «pre» es de 80-140 mg/dl. El paciente modificará la dosis de acuerdo con el promedio semanal de cada uno de los indicadores, generalmente con ascensos de 1 en 1 mg. El paciente también puede recibir, además de los ajustes anteriores, suplementos ocasionales, como la inhalación de 1 mg como anticipación a una comida más importante o 1 mg menos, en el caso de que vaya a realizar ejercicio. También puede recibir suplementos ocasionales en el caso de desviaciones llamativas de los objetivos deseados en ese momento, si la glucemia al acostarse está por encima de 180 mg/dl, y lo contrario, si está por debajo de 80 mg/dl. Ocasionalmente, puede ser aconsejable analizar las glucemias 2 h posprandiales, no son deseables excursiones superiores a los 60 mg/dl respecto a la precomida. Si la glucemia basal es inadecuada, será necesario añadir un análogo de insulina de acción prolongada.

### Protocolo de estudio de la función pulmonar en pacientes tratados con insulina inhalada

A todos los pacientes se les llevará a cabo un examen basal y un examen de seguimiento tras los primeros 6 meses. Si a los 6 meses se observa una discreta disminución del FEV<sub>1</sub>, la espirometría debe repetirse al año de tratamiento y después anualmente. Si a los 6 meses se observa una disminución de más del 15-20% o de más de 500 ml respecto al examen basal, la espirometría deberá repetirse a los 3 meses.

En los pacientes en los que se haya confirmado, al menos en 2 pruebas, que el FEV<sub>1</sub> disminuye más de un 20% sin causa aparente, el tratamiento con Exubera<sup>®</sup> debe interrumpirse<sup>9</sup>.

TABLA 5. Dosis inicial recomendada de insulina inhalada

Dosis inicial recomendada: peso corporal (kg) x 0,15 = dosis (mg) total diaria (en 3 dosis)				
Peso del paciente (kg)	Dosis inicial (mg), por comida	Dosis (UI) aproximada	Número de blísters de 1 mg por dosis	Número de blísters de 3 mg por dosis
30-39,9	1	3	1	—
40-59,9	2	6	2	—
60-79,9	3	8	—	1
80-99,9	4	11	1	1
100-119,9	5	14	2	1
120-139,9	6	16	—	2

TABLA 6. Recomendaciones para la titulación de la dosis de insulina inhalada

Glucosa plasmática promedio fuera de objetivos	Objetivo (mg/dl)	Insulina ajustada
Precomida	80-140	Predeayuno
Precena	80-140	Precomida
Acostarse	100-160	Precena

## CONCLUSIONES

En estudios epidemiológicos de solvencia se ha demostrado que el control estricto de la glucemia previene las complicaciones microangiopáticas y neuropáticas, y se ha objetivado una tendencia en la prevención de la enfermedad macrovascular pendiente de confirmarse y probablemente condicionada a la obtención de objetivos de control más estrictos.

Para la consecución de estos objetivos en los pacientes con diabetes tipo 1, es necesario desde el principio la terapia bolo basal. En el paciente con diabetes tipo 2, la insulino-terapia termina siendo necesaria no como expresión de una mala evolución, sino por la evolución natural de la enfermedad. En estados intermedios, mientras persiste la función de la célula beta, se puede obtener un buen control mediante la corrección de la fase 1 de la secreción insulínica, con 3 dosis de insulina rápida, o de la fase 2, con una dosis de análogo de acción lenta. Finalmente, se suele terminar en las pautas de bolo basal similares a las de los pacientes con diabetes tipo 1.

Un porcentaje muy alto de los pacientes con diabetes tipo 2 que requieren insulinización para la consecución de sus objetivos rechazan su administración por vía subcutánea, mientras que estarían dispuestos a que les fuera suministrada por vía pulmonar, aproximadamente un 45%.

La insulina inhalada se muestra tan eficaz como las insulinas rápidas en pauta convencional o intensiva, con un grado de hipoglucemias similares. Quedan pendientes más estudios comparativos con nuevos análogos de la insulina. Los efectos secundarios son de escasa frecuencia y relevancia, como tos y dolor torácico. La repercusión en la función pulmonar es leve e inicial, y no es progresiva; además, es reversible tras la supresión del tratamiento.

Durante el tratamiento con insulina inhalada se detecta una elevación de los anticuerpos antiinsulina que no tiene ninguna repercusión en la glucemia ni en la función pulmonar.

El mayor coste a corto plazo sería ampliamente compensado si, mediante la consecución de los objetivos de control, se previnieran las complicaciones crónicas, motivo fundamental del gasto en el paciente diabético.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Faure E, Pie A, Calvo F. Diabetes mellitus. Clasificación y aspectos etiopatogénicos. *Medicine*. 1997;7:2057-63.
2. Festa A, Williams K, D'Agostino R Jr, Wagenknecht E, Haffner S. The natural course of beta-cell function in nondiabetic and diabetic individuals. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2006;55:1114-20.
3. Poulsen MK, Henriksen JE, Hother-Nielsen O, Beck-Nielsen H. The combined effect of triple therapy with rosiglitazone, metformin, and insulin aspart in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26:3273-9.
4. Owens DR, Zinman B, Bollit G. Alternative routes of insulin delivery. *Diabet Med*. 2003;20:886-98.
5. Cefalu WT. Concept, strategies, and feasibility of noninvasive insulin delivery. *Diabetes Care*. 2004;27:239-46.
6. Dunn C, Curran M. Inhaled human insulin (Exubera). A review of its use in adult patients with diabetes mellitus. *Drugs*. 2006;66:1013-32.
7. Quattrin T, Belanger A, Bohannon NJV, Schwartz SL. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: results of a 6 month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*. 2004;27:2622-7.
8. Heise T, Bott S, Tusek C, Stephan JA, Kawabata T, Finco-Kent D, et al. The effect of insulin antibodies on the metabolic action of inhaled and subcutaneous insulin: a prospective randomized pharmacodynamic study. *Diabetes Care*. 2005;28:2161-9.
9. Skyler JS, Jovanovic L, Klioze S, Reis J, Duggan W. Inhaled human insulin type 1 diabetes study group. *Diabetes Care*. 2007;30:579-85.
10. Garg S, Rosenstock J, Silverman BL, Sun B, Konkoy CS, de la Pena A, et al. Efficacy and safety of preprandial human insulin inhalation powder versus injectable insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49:891-9.
11. De Fronzo R, Bergenstal R, Cefalu W, Pullman J, Lerman S, Bode B, et al. Efficacy of inhaled insulin in patients with type 2 diabetes not controlled with diet and exercise. *Diabetes Care*. 2005;28:1922-8.
12. Barnett A, Dreyer M, Lange P, Serdarevic-Pehar M. An open, randomized, parallel-group study to compare the efficacy and safety profile of inhaled human insulin (Exubera) with metformin as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes poorly controlled on a sulfonylurea. *Diabetes Care*. 2006;29:1282-7.
13. Rosenstock J, Zinman B, Murphy L, Clement S, Moore P, Bowering K, et al. Inhaled insulin improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2005;143:549-58.
14. Rosenstock J, Foyt H, Klioze S, Ogawa M, Staubin L, Duggan W. Inhaled human insulin (Exubera) therapy shows sustained efficacy and is well tolerated over a 2 year period in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes*. 2006;Suppl 1:A26.
15. Bretzel R, Nuber U, El-haschimi K, Linn T, Apollo Study Group. Equivalence of basal insulin glargine versus prandial insulin lispro for glucose control in type 2 diabetes patients on oral agents — Results of the Apollo Study. *Diabetologia*. 2006;Suppl 1:93.
16. Karter AJ, Moffet HH, Liu J, Parker MM, Ahmed AT, Ferrara A, et al. Achieving good glycemic control: initiation of new antihyperglycemic therapies in patients with type 2 diabetes from the Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry. *Am J Manag Care*. 2005;11:262-70.
17. Fineberg SE, Kawabata T, Finco-Kent D, Liu C, Krasner A. Antibody response to inhaled insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes. An analysis of initial phase II and III inhaled insulin (Exubera) trials and a two year extension trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3287-94.
18. Dreyer M. Efficacy and two year pulmonary safety of inhaled insulin as adjunctive therapy with metformin or gli-benclamide in type 2 diabetes patients poorly controlled with oral monotherapy. *Diabetologia*. 2004;47 Suppl 1:A114.
19. Jonsson B: CODE-2 Advisory Board. Revealing the cost of type 2 diabetes in Europe. *Diabetologia*. 2002;45:S5-12.