

Tratamiento con insulina: alternativas terapéuticas y su optimización

Propuesta de algoritmo terapéutico de la diabetes mellitus. Papel de la insulina

IGNACIO CONGET, MARGA GIMÉNEZ Y RAMÓN GOMIS

Servicio de Endocrinología y Diabetes. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Universitat de Barcelona. IDIBAPS. Barcelona. España.

A PROPOSED THERAPEUTIC ALGORITHM FOR DIABETES MELLITUS. THE ROLE OF INSULIN

Currently, except when there are contraindications, the treatment of type 1 diabetes is based on intensive insulin therapy. This modality includes the use of rapid action insulin (including analogs) to control postprandial hyperglycaemic peaks and intermediate and long-acting insulin (including analogs) to provide basal insulin levels (basal/bolus regimen). This type of therapeutic modality is known to decrease the chronic micro- and macrovascular complications of the disease. The decrease produced in the last few years in HbA1c levels with the aim of achieving tight control in patients with type 2 diabetes mellitus to prevent both types of complications has revealed the lack of effectiveness of oral antidiabetic agents and the strategies used to date. This decrease also indicates that, if a high percentage of patients are to achieve the objectives of glycemic control, treatment should be «aggressive» from the initial phases of the disease and may require the use of combined drugs, including insulin and even multiple-dose insulin. The use of inhaled insulin as preprandial insulin in patients with diabetes mellitus type 1 and type 2 has been demonstrated to be as effective as regular insulin in improving metabolic control with a similar number of hypoglycemic events and better patient satisfaction. Nevertheless, the data available to date and the cost of inhaled insulin do not allow this route of administration to be recommended for routine use; rather, it should be reserved for specific patients.

Key words: Insulin. Diabetes mellitus type 1. Diabetes mellitus type 2.

Actualmente, salvo contraindicaciones, el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se basa en lo que conocemos por tratamiento intensivo con insulina. Esta modalidad incluye la utilización de insulinas de acción rápida (incluyendo análogos) con el fin de controlar los picos hiperglucémicos posprandiales e insulinas de acción intermedia o lenta (incluyendo análogos) con el objetivo de aportar unos valores basales de insulina (terapia tipo bolo/basal). Sabemos que este tipo de modalidad terapéutica va asociada a una disminución en las complicaciones crónicas micro y macrovasculares asociadas a la enfermedad.

El sucesivo descenso que se ha producido en los últimos años de las cifras de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) como objetivo de control en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con el fin de prevenir ambos tipos de complicaciones, ha puesto en evidencia la falta de eficacia de los antidiabéticos orales y de las estrategias utilizadas hasta la fecha. Además, nos indica que si queremos conseguir que un alto porcentaje de nuestros pacientes esté dentro de los objetivos de control glucémico, el tratamiento debe ser «agresivo» desde las fases iniciales de la enfermedad y puede requerir la utilización combinada de fármacos, incluyendo la insulina e incluso de esta última en múltiples dosis. La utilización de insulina inhalada como insulina preprandial en pacientes con DM1 y 2 ha demostrado ser tan eficaz como la insulina regular a la hora de mejorar el control metabólico con un número similar de eventos hipoglucémicos y una mejor percepción y satisfacción con el tratamiento por parte del paciente. Sin embargo, los datos de los que disponemos hasta la fecha y el coste de la insulina inhalada no hacen recomendable el uso de forma rutinaria de esta vía de administración y debería reservarse para casos específicos.

Palabras clave: Insulina. Diabetes mellitus tipo 1. Diabetes mellitus tipo 2.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, superado hace años el objetivo de la mera supervivencia, el tratamiento mediante insulina de los pacientes con diabetes mellitus (DM) pretende remediar con la mayor fiabilidad posible la secreción normal de la hormona en situaciones fisiológicas. Esta imitación obviamente va ganando en eficacia conforme se superan las limitaciones inherentes a la farmacocinética y farmacodinamia de las insulinas de administración exógena incluyendo aquellas que impone la administración subcutánea de la hormona. Actualmente, salvo contraindicaciones, el tratamiento de la

Correspondencia: Dr. I. Conget.

Servicio de Endocrinología y Diabetes. ICMDiM (Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques). Hospital Clínic i Universitari de Barcelona, IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer). Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.

Correo electrónico: iconget@clinic.ub.es.

DM1 se basa en lo que conocemos por tratamiento intensivo con insulina¹. Esta modalidad incluye la utilización de insulinas de acción rápida (incluyendo análogos) con el fin de controlar los picos hiperglucémicos posprandiales e insulinas de acción intermedia o lenta (incluyendo análogos) con el objetivo de aportar unos valores basales de insulina (terapia tipo bolo/basal). Sabemos que este tipo de modalidad terapéutica va asociada a una disminución en las complicaciones crónicas asociadas a la enfermedad²⁻⁶.

Las cifras que caracterizan a la DM2, la convierten hoy día en un problema sanitario y socioeconómico de primera magnitud. Nos encontramos frente a una enfermedad potencialmente grave, desconocida por el paciente en la mayoría de los casos, que con frecuencia ya viene acompañada al diagnóstico por la presencia de complicaciones crónicas (micro y macrovasculares)⁷. Además, hoy sabemos que, en el mejor de los casos, el tratamiento actual de la enfermedad previene o enlentece la aparición de éstas últimas sólo en algunos casos⁸. A falta de la aparición del antidiabético oral seguro y eficaz por excelencia (sólo o en combinación) y conforme los objetivos de control glucémico van descendiendo progresivamente, la utilización de insulina sola o en combinación con antidiabéticos orales en pacientes con DM2 se debe contemplar como una alternativa de tratamiento de uso cada vez más frecuente⁹.

Tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 1

El tratamiento de la DM1 se basa en lo que conocemos por tratamiento intensivo con insulina, administrado en for-

ma de múltiples dosis de la hormona (tratamiento convencional) o mediante el uso de sistemas de infusión subcutánea continua. Esta modalidad de tratamiento incluye la utilización de insulinas de acción rápida (insulina regular o análogos) con el fin de controlar los picos hiperglucémicos debidos a la ingesta e insulinas de acción intermedia o lenta (incluyendo análogos) con el objetivo de aportar unos valores basales suficientes de insulina (terapia tipo bolo/basal)¹⁰⁻¹². Evidentemente, esta modalidad presupone que los pacientes así tratados estén directamente involucrados en el autocontrol de sus valores glucémicos, es decir, que estén plenamente capacitados para modificar la insulina, la dieta y la actividad física según lo que requiera cada situación. Los candidatos a la modalidad de tratamiento intensivo con insulina deben demostrar una motivación plena y estar técnicamente preparados para llevar a cabo la monitorización de sus glucemias capilares y la administración de insulina de manera correcta y segura¹³. Asimismo, deben estar capacitados para analizar sus perfiles glucémicos y, en función de éstos, optar por la alternativa más adecuada con el fin de mantenerlos dentro de unos valores adecuados. Es tan importante el concepto de tratamiento intensificado que nadie duda a la hora de afirmar que, por encima de cualquier avance técnico, la medida más eficaz para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con DM1 sería la implantación correcta de esta modalidad terapéutica en el mayor número posible de pacientes (fig. 1).

La utilización de insulina inhalada como insulina preprandial en pacientes con DM1 ha demostrado ser tan eficaz como la insulina regular a la hora de mejorar el control me-

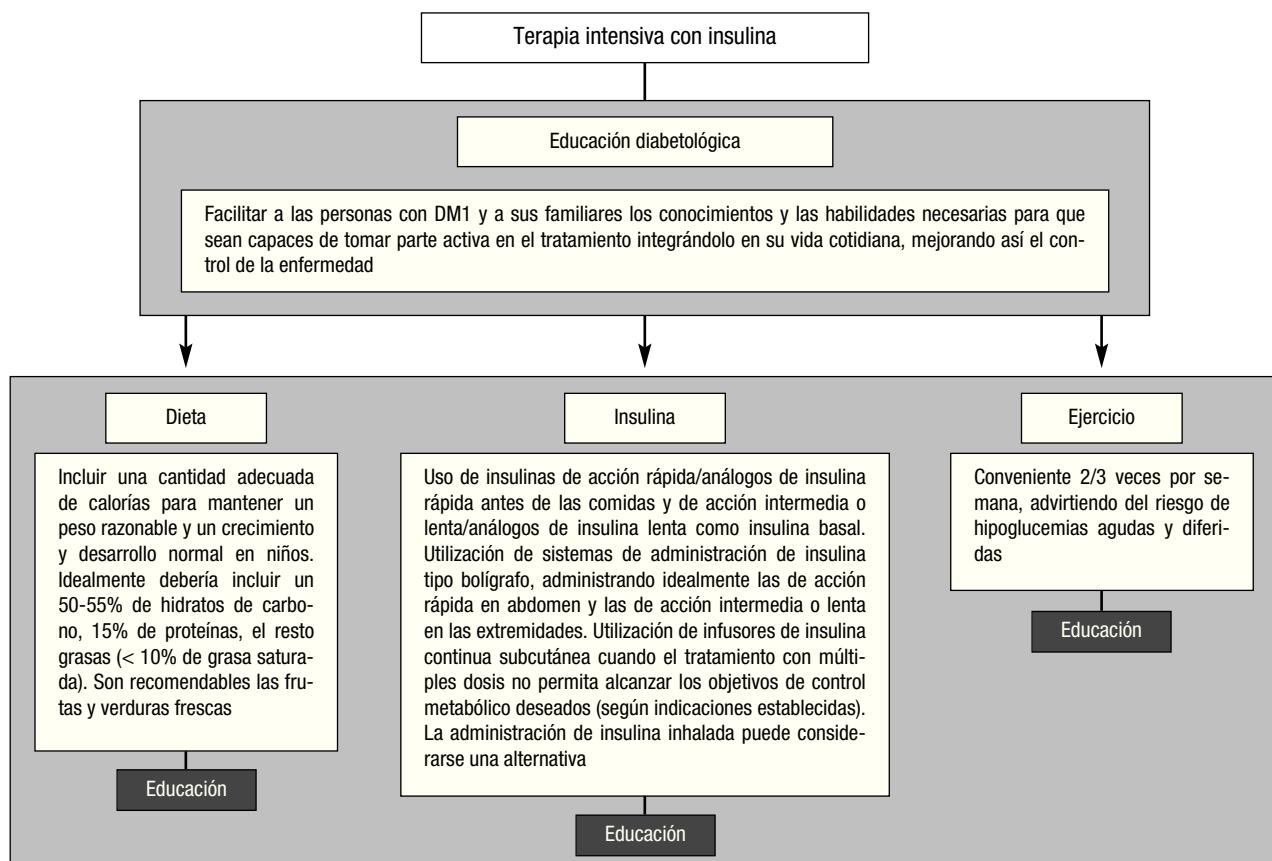


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1.

tabólico ($\text{HbA}_{1c} < 7\%$), con un número similar de eventos hipoglucémicos y una mejor percepción y satisfacción con el tratamiento por parte del paciente¹⁴⁻¹⁶. Los datos de los que disponemos hasta la fecha y el coste de la insulina inhalada no hacen recomendable el uso de forma rutinaria de esta vía de administración y debería reservarse para casos específicos^{17,18}. Entre ellos podríamos mencionar a aquellos pacientes que presentan mal control metabólico a pesar del tratamiento con insulina dada su incapacidad para intensificar el tratamiento preprandial por miedo/fobia a las inyecciones subcutáneas o bien porque presentan problemas locales de importancia en las zonas de inyección (p. ej., lipohipertrofias o lipoatrofias). En cuanto a la duración del tratamiento con insulina inhalada, éste no debería mantenerse (más allá de 6-12 meses) si no se ha observado una mejoría sostenida en las cifras de HbA_{1c} . Hasta la fecha ningún estudio ha comparado el uso de insulina inhalada con el tratamiento intensificado con la utilización de análogos de insulina rápida o sistemas de infusión subcutánea continua de insulina.

Muy recientemente el Sistema Nacional de Salud español ha redactado las condiciones de prescripción y financiación de la insulina inhalada. El uso de ésta puede contemplarse en pacientes con DM1 de más de 18 años y sin las contraindicaciones señaladas en la ficha técnica. La prescripción del fármaco y el seguimiento del tratamiento, según las especificaciones descritas para el mismo, se realizará en el ámbito de la atención especializada.

Hoy sabemos que el control de los valores glucémicos es un determinante mayor y está íntimamente relacionado con el desarrollo y progresión de las complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la DM1. Además, en su conjunto todos los ensayos clínicos realizados apuntan hacia el hecho de que la reducción de los valores de HbA_{1c} , sea cual sea el valor inicial de ésta, produce efectos beneficiosos en la aparición o en progresión de las complicaciones crónicas¹⁹⁻²². Sin embargo, no debemos olvidar que el tratamiento intensivo no está exento de contrapartidas que no podemos dejar de tener en cuenta. La más importante es sin duda que esta modalidad terapéutica se asocia indefectiblemente con un aumento en la aparición de hipoglucemias del orden de 2 a 3 veces según los estudios^{23,24}. Además, dentro de éstas, las de tipo grave se asocian con un mayor grado de disminución de la HbA_{1c} . No obstante, tras este mensaje principal, no debemos olvidar que la indicación del tratamiento intensivo con insulina también tiene sus limitaciones: *a*) su utilización debe reconsiderarse en aquellos pacientes que no estén capacitados o no deseen participar activamente en el manejo de su control glucémico, es decir, en el autocontrol de la enfermedad; *b*) su indicación es discutible en niños menores de 2 años y si se indica en aquellos entre 2-7 años, debe hacerse extremando las precauciones; *c*) puede estar contraindicado en aquellos pacientes que desafortunadamente ya presentan complicaciones crónicas en una situación avanzada, y *d*) también en aquellas personas de edad avanzada, con enfermedades asociadas (aterosclerosis y sus consecuencias) de carácter muy limitante. Asimismo, en los años alrededor de la pubertad y en aquellos casos extraordinarios de pacientes con más de 20-25 años de evolución de la DM1 sin presencia de complicaciones, la intensificación del control glucémico puede no ser forzosa.

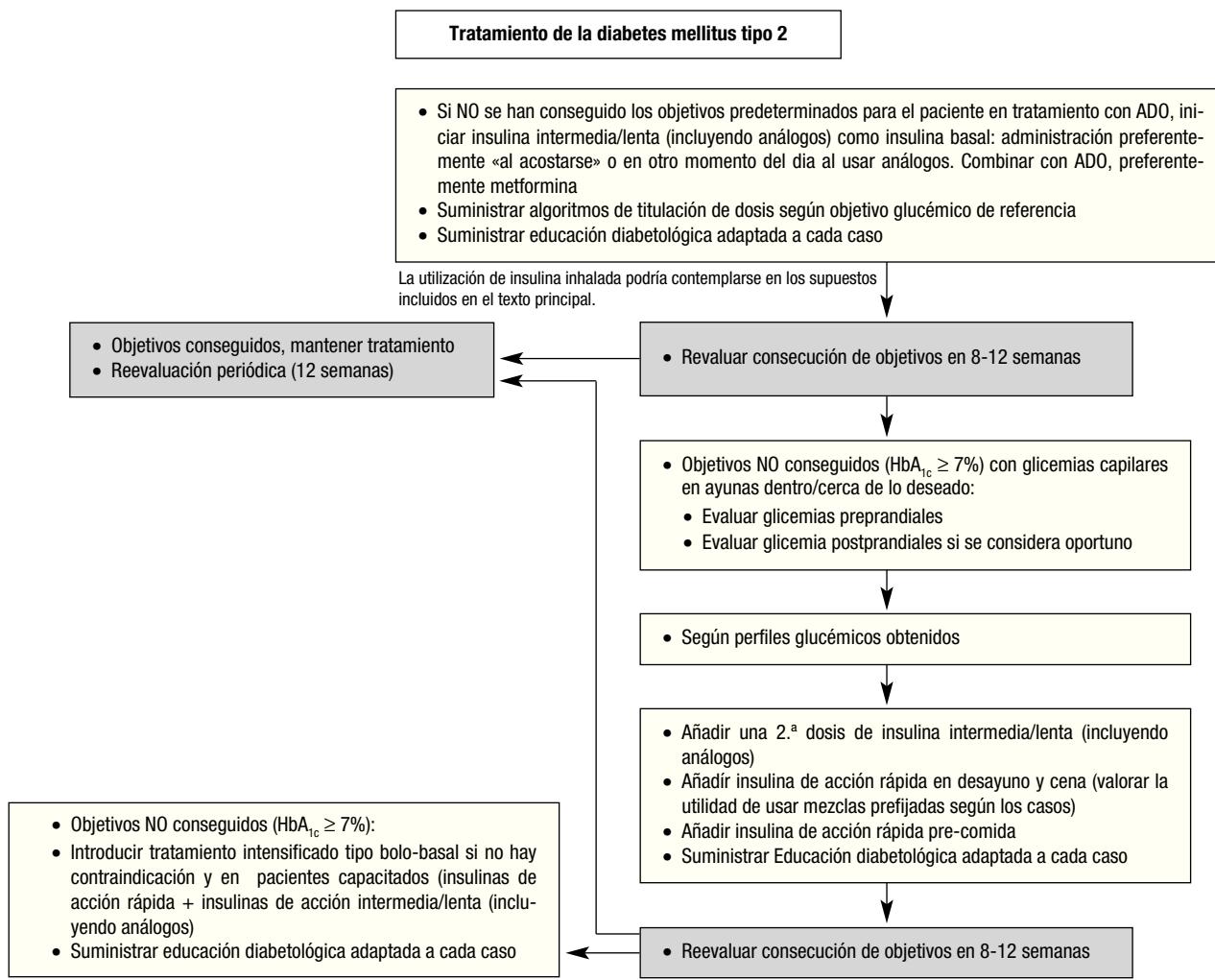
El tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2. Utilización de la insulina

El beneficio inherente a toda mejoría del control del perfil glucémico sobre las complicaciones microvasculares de la DM2 es un hecho indiscutible. Los datos del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) revelaron

que por cada descenso de el 1% en las cifras de HbA_{1c} se obtiene una reducción del 37% del riesgo de aparición de este tipo de complicaciones²⁵⁻²⁷. La asociación entre las cifras de glucemia y la enfermedad macrovascular también parece clara, pero hasta la fecha no existe una evidencia fehaciente de que la disminución, hasta donde podemos, de las cifras de HbA_{1c} tenga efectos significativamente beneficiosos sobre la misma²⁷⁻²⁹. Esta falta de un efecto favorable sobre los eventos cardiovasculares del control glucémico probablemente refleja el hecho de que la relación cuantitativa entre las cifras de glucemia y las complicaciones micro y macrovasculares es cuantitativamente diferente. Mientras que con cifras de HbA_{1c} inferiores al 7% la posibilidad de aparición del primer tipo de complicaciones puede considerarse ínfima, con cifras muy inferiores aún sigue existiendo un riesgo significativo de que se presenten complicaciones macrovasculares. Desgraciadamente, esas cifras de HbA_{1c} están fuera del alcance de muchos pacientes en la actualidad. Este preámbulo nos sirve para señalar que el sucesivo descenso que se ha producido en los últimos años de las cifras de HbA_{1c} , como objetivo de control en aquellos pacientes con DM2 con el fin de prevenir ambos tipos de complicaciones, ha puesto en evidencia la falta de eficacia de los fármacos antidiabéticos y de las estrategias utilizadas hasta la fecha. Nos indica además, que si queremos conseguir que un alto porcentaje de nuestros pacientes esté dentro de los objetivos (American Diabetes Association [ADA], $\text{HbA}_{1c} < 7\%$, en aquellos sujetos en los que se pueda el objetivo debería ser una $\text{HbA}_{1c} < 6\%$; European Union-International Diabetes Federation [EU-IDF], $\text{HbA}_{1c} < 6,5\%$), el tratamiento sería «agresivo» desde las fases iniciales de la enfermedad y requeriría la utilización combinada de fármacos, entre ellos la insulina⁹.

La DM2 es una enfermedad de carácter dinámico. Desde el diagnóstico conlleva inexorablemente un deterioro progresivo en aquellas alteraciones que justifican su fisiopatología. El tratamiento de un paciente con DM2 en nuestro medio va a variar en función del tiempo de evolución de la enfermedad, de la edad del paciente, de la presencia de comorbilidades asociadas y de complicaciones crónicas de la enfermedad y de su fenotipo, entre otros factores. Si exceptuamos el uso de insulinoterapia desde el diagnóstico de la DM2 en pacientes muy sintomáticos (pérdida de peso acusada, poliuria, presencia de cetonuria), en pacientes durante la gestación y en situaciones de enfermedad intercurrente, la situación más frecuente en que se requiere el empleo de insulina en este tipo de pacientes es la falta de consecución de los objetivos glucémicos mediante el uso del tratamiento con antidiabéticos orales. La insulina es sin duda el hipoglucemiantre más potente, no existe en general un límite de dosis, puede considerarse un fármaco barato si se usa la de origen humano y, en general, su uso va asociado a una mejoría en el perfil lipídico de los pacientes. Sin embargo, su uso requiere la administración mediante inyecciones subcutáneas, se aconseja la automonitorización de la glucemia capilar, se asocia a ganancia de peso y puede producir hipoglucemia³⁰⁻³².

Si la utilización de dieta y cambios en el estilo de vida, metformina y un segundo fármaco no consigue los objetivos mencionados, puede considerarse la utilización de un tercer fármaco sobre todo en aquellos pacientes reacios a la utilización de insulina o en los que se prevé una utilización difícil de la misma. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la utilización de una insulina de acción intermedia a la hora de acostarse o de una insulina de acción prolongada (incluyendo los nuevos análogos de insulina lenta, insulina glargina o detemir) en ese o en otro momento del día en combinación con metformina, puede considerarse una alter-



La utilización de insulina inhalada podría contemplarse en los supuestos incluidos en el texto principal.

Fig. 2. Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. El papel de la insulina inhalada está incluido en el texto. ADO: antidiabéticos orales.

nativa de elección eficaz y segura^{9,33-35}. Cabe señalar que, con el fin de sacar el máximo rendimiento a este tipo de tratamiento, a aquellos pacientes capacitados para ello se les deberá adiestrar en la titulación de la dosis de insulina en función de los objetivos de glucemias capilares³⁶. Existen diferentes propuestas de inicio de dosis y de pautas de modificación para las insulinas humanas y los análogos que pueden encontrarse en otras revisiones publicadas sobre el tema³⁷. En todo caso, la introducción de la insulina en el tratamiento de los pacientes obligará al adiestramiento específico en el manejo del dispositivo de administración elegido en cada caso y en la automonitorización de la glucemia capilar, a una individualización mayor del tratamiento haciendo hincapié en el manejo de las posibles hipoglucemias y a una mayor dedicación por parte del equipo médico y de enfermería.

Si mediante el esquema de tratamiento mencionado al cabo de 2-3 meses las cifras de HbA_{1c} están fuera de los objetivos prefijados y las glucemias en situación de ayuno están en niveles normales, debe suponerse que las cifras de glucemia en otros momentos del día permanecen significativamente elevadas. Así, puede necesitarse una segunda dosis de insulina de acción intermedia o lenta (insulina glargina o

detemir) en el desayuno. En aquellos casos en los que las glucemias postprandiales del desayuno y la cena sean particularmente elevadas, puede recurrirse a la administración de insulinas premezcladas de acción intermedia y de acción rápida en el desayuno y la cena. Si mediante este tipo de tratamiento, y en aquellos pacientes en los que no existe contraindicación para ello, los objetivos siguen sin conseguirse, puede recurrirse al tratamiento intensificado tipo bolo/basal mediante el diseño de pautas similares a las descritas para los pacientes con DM1^{12,38-40} (fig. 2).

La utilización de insulina inhalada como insulina preprandial en pacientes con DM2 ha demostrado ser tan eficaz como la insulina regular a la hora de mejorar el control glucémico (HbA_{1c} < 7%). En relación al número de hipoglucemias graves, los estudios realizados en DM2 han demostrado resultados similares al observado con insulina subcutánea^{16,41}. Al igual que en los pacientes con DM1, en los pacientes con DM2 el uso de insulina inhalada se consideró más satisfactorio y preferido al compararlo con el uso de insulina subcutánea⁴²⁻⁴⁴. Como en el caso de la DM1, los datos de los que disponemos hasta la fecha en pacientes con DM2 y su coste, hacen que no pueda recomendarse el uso

de forma rutinaria de esta vía de administración y debería reservarse para casos específicos^{17,45-48}. El uso de insulina inhalada podría contemplarse en aquellos pacientes con DM2 que presentan mal control metabólico a pesar del tratamiento con insulina administrada de manera subcutánea dada su incapacidad para intensificar el tratamiento pre-prandial por miedo/fobia a las inyecciones. Podría contemplarse asimismo en aquellos pacientes que rechazan por el mismo motivo y de pleno la insulinización de cualquier tipo cuando ésta se considera indispensable tras el fracaso de la terapia oral. El uso de insulina inhalada podría también estar indicado en aquellos pacientes que presentan problemas locales de importancia en las zonas de inyección (por ejemplo, lipohipertrofias y lipoatrofias). En cuanto a la duración del tratamiento con insulina inhalada, éste no debería mantenerse (más allá de 6-12 meses) si no se ha observado una mejoría sostenida en las cifras de HbA_{1c}.

Cabe señalar, que muy recientemente el Sistema Nacional de Salud español ha redactado las condiciones de prescripción y financiación de la insulina inhalada. El uso de ésta puede contemplarse en pacientes con DM2 de más de 18 años y sin las contraindicaciones señaladas en la ficha técnica, que presenten: a) lipodistrofia grave en los puntos de inyección o b) que incumplan ampliamente el tratamiento, debido a presentar una fobia insalvable (sin respuesta a terapia) a la administración subcutánea de insulina. La prescripción del fármaco y el seguimiento del tratamiento, según las especificaciones descritas para el mismo, se realizará en el ámbito de la atención especializada.

BIBLIOGRAFÍA

- American Diabetes Association. Implications of the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S25-7.
- Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int*. 1995;47:1703-20.
- Rubin RR, Peyrot M. Implications of the DCCT. Looking beyond tight control. *Diabetes Care*. 1994;17:235-6.
- Chrisholm DJ. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). A milestone in diabetes management. *Med J Aust*. 1993;159:721-3.
- Worrall G. Results of the DCCT trial. Implications for managing our patients with diabetes. *Can Fam Physician*. 1994;40:1955-60.
- Canton A, Fernandez CM, Conget I, Carreras G, Castell C, Tresserras R. Type 1 diabetes mellitus in Catalonia: chronic complications and metabolic control ten years after onset. *Med Sci Monit*. 2004;10:CR185-90.
- Conget I. Diagnosis, classification and pathogenesis of diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:528-35.
- Intensive diabetes management: implications of the DCCT and UKPDS. *Diabetes Educ*. 2002;28:735-40.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1963-72.
- Conget I, Janss M, Vidal M, Vidal J, Manzanares JM, Gomis R. Effects of an individual intensive educational control program for insulin-dependent diabetic subjects with poor metabolic control. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;27:189-92.
- Recasens M, Aguilera E, Morinigo R, Casamitjana R, Nicoletti F, Gomis R et al. Insulin lispro is as effective as regular insulin in optimising metabolic control and preserving beta-cell function at onset of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;60:153-9.
- DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA*. 2003;289:2254-64.
- Grey M, Boland EA, Davidson M, Li J, Tamborlane WV. Coping skills training for youth with diabetes mellitus has long-lasting effects on metabolic control and quality of life. *J Pediatr*. 2000;137:107-13.
- Heine RJ. Unlocking the opportunity of tight glycaemic control. Promise ahead: the role of inhaled insulin in clinical practice. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7 Suppl 1:S19-23.
- Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, Yale JF, Barrett E, Gerich JE et al. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects: a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*. 2005;28:1630-5.
- Fineberg SE. Diabetes therapy trials with inhaled insulin. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006;15:743-62.
- Freemantle N. NICE says no to inhaled insulin: what lessons should we learn? *Pharmacoeconomics*. 2006;24:627-9.
- Alberti H. Inhaled insulin: evidence based or industry driven medicine? *BMJ*. 2006;332:1273.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
- Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type 1 diabetes. *Lancet*. 1993;341:1306-9.
- Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2003;348:2294-303.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-53.
- Fanelli CG, Porcellati F, Pamparini S, Bolli GB. Insulin therapy and hypoglycaemia: the size of the problem. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20 Suppl 2:S32-42.
- Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes*. 1997;46:271-86.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:854-65.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:837-53.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999;22:233-40.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141:421-31.
- Bell DS. Insulin as initial therapy for type 2 diabetes is not in the patient's best interest. *Endocr Pract*. 2004;10:208-12.
- Cohen O. Initiating insulin in type 2 diabetes mellitus: the earlier the better. *Isr Med Assoc J*. 2004;6:292-4.
- Cohen Y. Initiating insulin in type 2 diabetes mellitus: there's no rush. *Isr Med Assoc J*. 2004;6:294-5.
- Vivian EM, Olarte SV, Gutierrez AM. Insulin strategies for type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1916-23.
- Yki-Jarvinen H. Combination therapy with insulin and oral agents: optimizing glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18 Suppl 3:S77-81.
- Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:758-67.
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargin or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26:3080-6.
- Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG. Narrative review: a rational approach to starting insulin therapy. *Ann Intern Med*. 2006;145:125-34.
- Karl DM. The use of bolus insulin and advancing insulin therapy in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2004;4:352-7.
- Dills DG. New aspects of insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2001;1:112-8.
- Dinneen SF, Rand DA. Changing to insulin in type 2 diabetes. *Practitioner*. 2000;244:986-9.
- De Galan BE, Simsek S, Tack CJ, Heine RJ. Efficacy and safety of inhaled insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Neth J Med*. 2006; 64:319-25.
- Roberts SS. Inhaled insulin preferred. *Diabetes Forecast*. 2005;58:96-8.
- Rosenstock J, Cappelleri JC, Bolinder B, Gerber RA. Patient satisfaction and glycemic control after 1 year with inhaled insulin (Exubera) in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1318-23.
- Cappelleri JC, Cefalu WT, Rosenstock J, Kourides IA, Gerber RA. Treatment satisfaction in type 2 diabetes: a comparison between an inhaled insulin regimen and a subcutaneous insulin regimen. *Clin Ther*. 2002; 24:552-64.
- Barnett AH. Exubera inhaled insulin: a review. *Int J Clin Pract*. 2004; 58:394-401.
- Mastrandrea LD, Quattrin T. Clinical evaluation of inhaled insulin. *Adv Drug Deliv Rev*. 2006;58:1061-75.
- Mayor S. Inhaled insulin no longer recommended as routine diabetes treatment. *BMJ*. 2006;333:14.
- Nathan DM. Inhaled insulin for type 2 diabetes: solution or distraction? *Ann Intern Med*. 2001;134:242-4.