

Guía de actualización en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones

INSULIN THERAPY IN TYPE 2 DIABETES

In the natural history of type 2 diabetes, pancreatic insulin secretion is progressively depleted and metabolic control worsens. Treatment of these patients usually starts with diet and exercise, with subsequent use of oral glucose-lowering drugs, finally ending with insulin therapy to achieve good metabolic control. When there is still endogenous insulin secretion, the combination of insulin and oral glucose-lowering drugs is usually preferred, using a once-daily long-acting insulin analog, premixed insulin, or NPH insulin. When the patient no longer has any endogenous insulin secretion, or when good metabolic control cannot be achieved with a once-daily regimen, treatment with several insulin doses is required. This treatment consists of a basal-bolus regimen or several doses of premixed insulin. The choice between the 2 types of treatment should be based on the patient's individual characteristics.

Key words: Insulin. Type 2 diabetes. Treatment.

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con insulina

E. SOLÁ IZQUIERDO^{a,b}, K. GARCÍA MALPARTIDA^a
Y A. HERNÁNDEZ MIJARES^{a,b}

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. España.

^bDepartamento de Medicina. Universitat de València. Valencia. España.

En la evolución natural de la diabetes mellitus tipo 2, la capacidad secretora de insulina por el páncreas se agota de forma progresiva, empeorando el control glucémico. Por ello, en la historia natural del paciente diabético tipo 2, el tratamiento suele pasar de dieta y ejercicio físico a antidiabéticos orales y, finalmente, suele ser necesario el tratamiento con insulina para lograr un buen control metabólico. Cuando aún existe reserva pancreática, la asociación de insulina a antidiabéticos orales es la mejor opción, y puede optarse por utilizar una dosis de análogo de acción lenta, de insulina premezclada o de insulina NPH. Cuando la reserva pancreática está agotada o cuando no se logra un buen control del paciente con una única dosis de insulina, se debe plantear el tratamiento con varias dosis de insulina premezclada, o bien el régimen basal-bolo. La decisión entre ambos tipos de tratamiento debe realizarse de forma individual, en función de las características individuales del paciente.

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

INTRODUCCIÓN

En la evolución natural de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la capacidad secretora de insulina por el páncreas se agota de forma progresiva, aumentando las concentraciones de glucemia y, de forma paralela, las concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). El tratamiento con insulina en un paciente con DM2 está indicado cuando no se logra un buen control metabólico con medidas higienicodietéticas y antidiabéticos orales ($\text{HbA}_{1c} > 7\%$)¹. Sin embargo, el inicio de la terapia insulínica conlleva la aparición de nuevos problemas para el paciente diabético, como ya quedó evidenciado en el estudio UKPDS². Por un lado, se incrementa el riesgo de hipoglucemias y, por otro, se produce un aumento del peso corporal, que habitualmente ya es excesivo.

CUÁNDΟ INSULINIZAR AL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

En el paciente diabético mal controlado en el que coexiste sobrepeso u obesidad, sin pérdida de peso reciente y sin cetosis, se debe insistir, aún más si cabe, en la modificación del estilo de vida, dado que fisiopatológicamente predomina la resistencia insulínica sobre la insulinopenia. No obstante, si a pesar de ello las cifras de HbA_{1c} persisten elevadas, se debe insulinizar al paciente para reducir el riesgo de aparición de complicaciones crónicas micro y macrovasculares. Por contra, en el paciente delgado o con normopeso, con pérdida de peso reciente o con cetosis, la insulinización debe ser más temprana e intensiva, pues estas alteraciones sugie-

Correspondencia: Dr. A. Hernández Mijares.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Doctor Peset.
Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia. España.
Correo electrónico: hernandez_antmij@gva.es

TABLA 1. Características farmacocinéticas de las diferentes insulinas y análogos de insulina

Tipo	Comienzo de acción	Acción máxima	Tiempo de acción
Glargina	2-4 h	No pico	20-24 h
Detemir	2-4 h	6-8 h	12-20 h
NPH	2-4 h	4-10 h	12-18 h
NPL	2-4 h	4-10 h	12-18 h
Lispro	5-15 min	30-90 min	3-6 h
Aspart	5-15 min	30-90 min	3-6 h
Regular	30-60 min	2-3 h	6-8 h

ren una falta de reserva pancreática de insulina. En los casos dudosos, la determinación de insulina y/o péptido C basales puede ser de utilidad, pues son un reflejo de la secreción pancreática.

En el caso del paciente que ha requerido insulina por un proceso agudo intercurrente, ésta se debe mantener si las necesidades para lograr glucemias basales aceptables (< 120 mg/dl) superan las 15-20 unidades de insulina diarias.

TIPOS DE INSULINAS Y ANÁLOGOS DE INSULINA

Insulinas humanas

La insulina regular, la insulina NPH y sus mezclas prefijadas han constituido durante décadas el único tratamiento insulínico disponible para el paciente diabético. Sin embargo, por la farmacocinética de dichas insulinas, el tratamiento con éstas no remedia la secreción pancreática fisiológica. La insulina NPH tiene un pico de actividad de 5-6 h tras su administración (tabla 1), con el consiguiente aumento de las hipoglucemias nocturnas si se administra por la noche, y de las hipoglucemias antes de comer si se administra por la mañana. Se debe tener presente que la frecuencia de hipoglucemias en el paciente con DM2 de edad avanzada y larga evolución de la enfermedad es elevada, y sus repercusiones clínicas y económicas, importantes^{3,4}.

Por otra parte, el efecto de la insulina regular se inicia 30-45 min tras su inyección subcutánea, y tiene una duración en torno a las 8 h, excesiva para su misión de controlar el pico posprandial (tabla 1).

Análogos de insulina de acción basal

Los análogos de insulina están sustituyendo de forma progresiva las insulinas humanas, debido a su farmacocinética más fisiológica (tabla 1). Los análogos de insulina de acción basal, la insulina NPL, la insulina glargina y la insulina detemir, desarrollados mediante ingeniería genética en los últimos años, mejoran ostensiblemente la farmacocinética de la insulina NPH. Mantienen niveles estables en sangre, de manera que imitan la secreción basal continua de insulina.

La insulina NPL es el primer análogo de insulina de acción basal desarrollado. La asociación del análogo de insulina «insulina lispro» a una proteína, la protamina, es la responsable del retardo de su acción. Este método usado en la insulina NPL para retardar su perfil de acción es el mismo que se utilizó para desarrollar la insulina NPH. Por este motivo, su perfil de acción es similar.

La insulina glargina es un análogo recombinante de insulina que se produce al modificar la insulina humana, añadiendo 2 argininas en la cadena beta y sustituyendo una glicina por una asparragina en la cadena alfa. De esta manera, se produce un cambio del punto isoeléctrico de la molécula, que hace que precipite en el tejido celular subcutáneo, del cual se va liberando a la sangre de forma lenta y progresiva tras la inyección. Esta liberación continua produce unas concentraciones de insulina relativamente constantes y sin picos pronunciados a lo largo de 24 h, lo que permite su ad-

ministración como insulina basal con una única dosis diaria, y así facilita el cumplimiento terapéutico. Por otra parte, la liberación a sangre es más constante que la de la insulina NPH, lo que disminuye la variabilidad inter e intrasujeto.

La insulina detemir es un análogo de acción lenta en el cual se ha eliminado una treonina y se ha añadido ácido mirístico en la cadena beta. La velocidad de absorción desde el tejido celular subcutáneo no se encuentra retrasada, pero estos cambios moleculares hacen que se une a albúmina y no sea biológicamente activa. Poco a poco, la insulina se va liberando de la albúmina y recuperando así su actividad biológica, atravesando el capilar y ejerciendo su efecto. Esta unión a la albúmina permite también una acción sostenida y una menor variabilidad inter e intrasujeto, aunque su vida media es menor que la de la insulina glargina, y ronda las 14 h.

Multitud de estudios (tabla 2) que han comparado la insulina glargina con la NPH han demostrado una reducción del número de hipoglucemias nocturnas y totales en pacientes con DM2. Un metaanálisis ha demostrado, asimismo, una frecuencia de hipoglucemias graves menor⁵. Los estudios realizados con insulina detemir en pacientes con DM2 han mostrado de forma menos consistente una reducción de las hipoglucemias, al compararla con la insulina NPH, aunque destaca el menor aumento de peso con este análogo de acción lenta frente a la NPH. La mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios llevaba 2 dosis diarias de detemir. Los estudios realizados en pacientes con DM2 con ambos análogos de acción lenta no han logrado, por lo general, evidenciar una mejoría del control metabólico determinado por la HbA_{1c}, aunque se debe tener en cuenta que las condiciones de los ensayos clínicos no siempre reflejan la práctica clínica habitual, y que los ajustes de insulina NPH pueden ser más difíciles para el paciente, dadas las hipoglucemias que ocurren con frecuencia al aumentar la dosis para alcanzar el objetivo de glucemia.

Análogos de insulina de acción rápida

Los análogos de acción rápida lispro y aspartato tienen una acción más rápida y breve que la insulina regular, y se asemejan en mayor medida que ésta a la secreción de insulina en respuesta a la ingesta. Así, con estos análogos se logra un mejor control de la glucemia posprandial, aunque tampoco han logrado demostrar en los pacientes con DM2 un mejor control metabólico determinado por la HbA_{1c} ni una reducción de las hipoglucemias⁶. En poco tiempo, se comercializará en España un nuevo análogo de acción rápida, la insulina glulisina.

Mezclas prefijadas de insulina

Las mezclas prefijadas de insulina administran un porcentaje fijo de insulina NPH, NPL o NPA, y de insulina regular o de análogo basal y rápido. Presentan la ventaja de la mayor comodidad, intentando cubrir en una misma inyección insulinemia basal y posprandial, pero no median los inconve-

TABLA 2. Resumen de los principales estudios realizados con análogos de acción lenta

Insulina glargina					
Autor, n, duración del estudio	Tratamiento previo	Grupos de tratamiento	Reducción de hipoglucemias	Control metabólico	Ganancia de peso
Yki-Jarvinen et al ¹² , n = 426, 1 año	ADO (SU ± metformina)	1. NPH noche + ADO 2. Gl noche + ADO	Gl: reducción 21% totales y 58% nocturnas	Similar	Similar
Rosenstock et al ⁵ , n = 518, 28 semanas	Insulina (NPH ± regular)	1. 1-2 NPH ± regular 2. Gl ± regular	Gl: reducción 25% nocturnas	Similar	Gl: 1 kg menos
Frische et al ¹⁴ , n = 695, 28 semanas	ADO (SU)	1. NPH noche + SU 2. Gl noche + SU 3. Gl mañana + SU	Gl noche: reducción 40% nocturnas Gl mañana: reducción 55% nocturnas	Mejor con Gl mañana (HbA _{1c} 0,4% inferior)	Similar
Riddle et al ¹³ , n = 756, 24 semanas	ADO (SU ± metformina ± glitazona)	1. NPH noche + ADO 2. Gl noche + ADO	Gl: reducción 21% totales y 42% nocturnas	Similar	Similar
Massi-Benedetti et al ¹⁵ , n = 570, 52 semanas	ADO (SU ± metformina ± acarbosa)	1. NPH noche + ADO 2. Gl noche + ADO	Gl: reducción 50% nocturnas	Similar	Similar
Rosenstock et al ¹⁹ , n = 2.304 (metaanálisis), 24-52 semanas	ADO o insulina	1. NPH noche + ADO o regular 2. Gl noche + ADO o regular	Gl: reducción 11% totales, 26% nocturnas, 46% graves	Similar	No valorado
Insulina detemir					
Raslova et al ²¹ , n = 395, 22 semanas	Insulina ± ADO	1. 1-2 NPH + regular 2. 1-2 Dm + aspart	Similar	Similar	Dm: 0,6 kg menos
Haak et al ²⁰ , n = 505, 26 semanas	Insulina	1. 1-2 NPH + aspart 2. 1-2 Dm + aspart	Similar	Similar	Dm: 0,8 kg menos
Hermansen et al ¹⁷ , n = 476, 26 semanas	ADO (metformina, secretagogo o acarbosa)	1. 2 NPH + ADO 2. 2 Dm + ADO	Dm: reducción 47% totales y 55% nocturnas	Similar	Dm: 1,6 kg menos

ADO: antidiabéticos orales; Dm: detemir; GB: glucemia basal; Gl: glargina; n: tamaño de la muestra; SU: sulfonilureas.

nientes de la farmacocinética de las insulinas humanas ni permiten optimizar la dosis de insulina de acción rápida en función de la glucemia o de la ingesta de hidratos de carbono.

Insulina inhalada

En breve, en España se comercializará la insulina inhalada. El inicio de su acción es comparable al de los análogos de acción rápida, y su duración, similar a la de la insulina regular⁷. Esta insulina en la DM2 ha demostrado un control glucémico comparable al que se logra con el tratamiento insulínico subcutáneo, tanto en monoterapia⁸ como asociada a antidiabéticos orales⁹ o al tratamiento basal-bolo^{10,11}.

REGÍMENES DE INSULINIZACIÓN

Insulina asociada a antidiabéticos orales

La asociación con antidiabéticos orales se reserva para los pacientes con reserva insulínica, determinada mediante péptido C, o bien sugerida por una corta evolución de la enfermedad o un peso elevado. Desde el punto de vista clínico, en múltiples estudios aleatorizados y controlados, la insulina glargina ha demostrado presentar un menor riesgo de hipoglucemias que la insulina NPH, cuando se utiliza en combinación con antidiabéticos orales¹²⁻¹⁵, con un control metabólico similar o incluso mejor. Por otra parte, al administrarse en una única dosis diaria, la titulación de dosis es más sencilla, lo que permite que pueda realizarla el propio

paciente, y se ha demostrado que este hecho permite alcanzar con mayor frecuencia los objetivos de control metabólico propuestos¹⁶. La insulina detemir ha demostrado en un estudio una reducción en el número de hipoglucemias en pacientes con DM2 en tratamiento con antidiabéticos orales (metformina, secretagogos o inhibidores de la alfaglucosidasa), a los que se asociaba 2 dosis de insulina NPH o 2 dosis de insulina detemir¹⁷. Asimismo, se observó una menor ganancia de peso con detemir que con NPH (1,2 frente a 2,8 kg).

— Combinación con metformina. Se puede utilizar en pacientes sin contraindicaciones para ésta, como procesos infecciosos o isquémicos agudos, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, cirrosis hepática o isquemia arterial. La edad no es, por sí misma, una contraindicación para su uso.

— Combinación con sulfonilureas o glinidas (repaglinida). Se puede utilizar en pacientes sin contraindicaciones para éstas, como la insuficiencia renal o hepática. Parece más apropiada la combinación con repaglinida para lograr un buen control posprandial¹⁸.

— Combinación con metformina y sulfonilureas/glinidas. La combinación con repaglinida y metformina parece la asociación fisiopatológica más completa, dado que se actúa sobre la glucemia basal, la glucemia posprandial y la resistencia insulínica. Sin embargo, por el momento no existen estudios que hayan evidenciado las teóricas ventajas de esta asociación.

— Combinación con glitazonas (pioglitazona).

La dosis inicial de insulina cuando se combina con anti-diabéticos orales es de 0,2-0,3 U/kg/día, y los ajustes de dosis domiciliarios por parte del paciente son fundamentales para lograr una dosis eficaz y, por tanto, un buen control metabólico en un plazo corto de tiempo. Los ajustes de dosis para la insulina glargina se realizan en función de la media de glucemia digital en ayunas durante 3 días, y habitualmente se recomienda subir 2 unidades cada 3 días si la media de glucemia digital en ayunas es superior a 100 mg/dl, siempre que no acontezcan hipoglucemias¹⁶. El estudio publicado con 2 dosis de insulina detemir y antidiabéticos orales recomendaba el ajuste de dosis en función de la glucemia media anterior a la inyección (desayuno/cena)¹⁷.

Insulina en terapia basal-bolo

La asociación de un análogo de acción lenta y varias dosis de insulina de acción rápida estaría indicada en pacientes con DM2 y marcada deficiencia de insulina (larga evolución de la enfermedad, presencia de cetosis, delgadez o pérdida de peso reciente), para evitar la aparición de complicaciones crónicas, siempre que el paciente tenga una esperanza de vida aceptable y presente habilidad técnica suficiente para el tratamiento con múltiples dosis de insulina. De forma similar a su uso con antidiabéticos orales, la insulina glargina en sistema basal-bolo ha demostrado menos hipoglucemias que la insulina NPH, con un mismo grado de control metabólico¹⁹. Dicho estudio demostró, igualmente, un menor aumento de peso que el que acontece con la insulina NPH (0,3 frente a 1,4 kg). El tratamiento en régimen basal-bolo con insulina detemir en pacientes con DM2 no ha demostrado un menor riesgo de hipoglucemias comparado con insulina NPH; sin embargo, la ganancia de peso fue menor con insulina detemir (0,6-0,8 kg menos)^{20,21}.

En el caso del tratamiento basal-bolo, la dosis inicial de análogo de acción lenta debe ser del 60% de la dosis total de insulina, comenzando por 0,4 U/kg/día. La dosis de análogo de acción rápida debe ser de 0,2 U/kg/día, repartida en 3 dosis. Los ajustes de dosis de análogo de acción lenta son similares a los explicados con anterioridad para la combinación con antidiabéticos orales. La dosis de análogo de acción rápida debe ajustarse en función de la glucemia posprandial.

Mezclas prefijadas de insulina

Las mezclas prefijadas de insulina se pueden utilizar en el paciente con DM2, tanto asociadas a antidiabéticos orales como de forma aislada. Existe discrepancia en cuanto al grado de control metabólico obtenido al comparar este tratamiento con los análogos de acción lenta asociados a antidiabéticos orales, dado que los estudios que se han realizado presentan diseños muy diferentes²²⁻²⁵. La dosis inicial que se debe utilizar es de 0,2-0,3 U/kg/día, cuando se emplea una única dosis asociada a antidiabéticos orales. Dicha inyección se suele administrar antes de la cena, dado que la neoglucogénesis hepática es predominantemente nocturna. Cuando se emplean varias dosis de mezcla prefijada, la dosis inicial es de 0,3-0,5 U/kg/día repartidas en 2 dosis (un 60% en el desayuno y un 40% en la cena) o en 3 dosis.

Análogo de acción lenta como único tratamiento antidiabético

Se puede utilizar únicamente un análogo de acción lenta sin antidiabéticos orales, ni insulina de acción rápida asociados²⁶, en pacientes en los que tengamos como único objetivo la prevención de complicaciones agudas, como des-

compensación hiperglucémica hiperosmolar. En estos casos, la titulación de dosis debe ser menos agresiva, con objetivos de glucemia basal en torno a 150 mg/dl. Un ejemplo sería su utilización en pacientes con insuficiencia renal terminal en los que los antidiabéticos orales se encuentran contraindicados y que no sean subsidiarios de tratamiento intensivo de su diabetes mellitus.

CONCLUSIÓN

La insulinización en el paciente con DM2 debe realizarse cuando no se consiguen los objetivos de control metabólico a pesar de medidas higienicodietéticas y antidiabéticos orales adecuados a dosis máximas o submáximas. Existen diversas alternativas a la hora de insulinizar a estos pacientes, en función del estadio de la enfermedad en el que se encuentren. La asociación de insulina a antidiabéticos orales es la mejor opción cuando aún existe reserva pancreática. En este caso puede optarse por utilizar una dosis de análogo de acción lenta, de insulina premezclada o de insulina NPH. El análogo de acción lenta presenta la ventaja de un menor riesgo de hipoglucemias, mientras que las mezclas prefijadas pueden lograr un mejor control posprandial. Cuando la reserva pancreática está agotada, o cuando no se logra un buen control del paciente con una única dosis de insulina, se debe plantear el tratamiento con varias dosis de insulina premezclada, o bien el régimen basal-bolo. La decisión entre ambos tipos de tratamiento debe realizarse de forma individual en función del control metabólico, de las habilidades técnicas del paciente para la intensificación del tratamiento, y del riesgo de hipoglucemias.

BIBLIOGRAFÍA

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2007. *Diabetes Care*. 2007;30:S4-41.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
- Hepburn DA, MacLeod KM, Pell AC, Scougal IJ, Frier BM. Frequency and symptoms of hypoglycaemia experienced by patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Diabet Med*. 1993;10:231-7.
- Zammit NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care*. 2005;28:2948-61.
- Rosenstock J, Dailey G, Maiz-Benedetti M, Fristche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargin: a meta-analysis comparing insulin glargin with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:950-5.
- Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005;165:1337-44.
- McMahon GT, Arky RA. Inhaled insulin for diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007;356:497-502.
- DeFronzo RA, Bergenfelz RM, Cefalu WT, Pullman J, Lerman S, Bode BW, et al. Exubera Phase III Study Group. Efficacy of inhaled insulin in patients with type 2 diabetes not controlled with diet and exercise: a 12-week, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*. 2005;28:1922-8.
- Rosenstock J, Zinman B, Murphy LJ, Clement SC, Moore P, Bowering CK, et al. Inhaled insulin improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2005;143:549-58.
- Hollander PA, Blonde L, Rowe R, Mehta AE, Milburn JL, Hershon KS, et al. Efficacy and safety of inhaled insulin (exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*. 2004;27:2356-62.
- Hermansen K, Ronnemaa T, Petersen AH, Bellaire S, Adamson U. Intensive therapy with inhaled insulin via the AERx insulin diabetes management system: a 12-week proof-of-concept trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:162-7.
- Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemen M. HOE 901/3002 Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargin compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:1130-6.

13. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; and the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. 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.
14. Fritzsche A, Schweitzer MA, Haring HU, 4001 Study Group. Glimepiride combined with morning insulin glargin, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargin in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003;138:952-9.
15. Massi-Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemen M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargin with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2003;35:189-96.
16. Davies M, Storme F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R, for the AT.LANTUS Study Group. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargin. *Diabetes Care.* 2005;28:1282-8.
17. Hermansen K, Davies M, Derezninski T, Martínez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1269-74.
18. Yoshihara T, Kumashiro N, Kanazawa Y, Mita T, Sakurai Y, Kawai J, et al. Therapeutic efficacy of meglitinide combined with once daily insulin glargin after switching from multiple daily insulin regimen of aspart insulin and glargin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol J.* 2006;53:67-72.
19. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargin (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care.* 2001;24:631-6.
20. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7:56-64.
21. Raslova K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hanuc N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;66:193-201.
22. Malone JK, Bai S, Campagne BN, Reviriego J, Augendre-Ferrante B. Twice-daily pre-mixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2005;22:374-81.
23. Malone JK, Kerr LF, Campagne BN, Sachson RA, Holcombe JH; and the Lispro Mixture-Glargine Study Group. Combined therapy with insulin lispro Mix 75/25 plus metformin or insulin glargin plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Clin Ther.* 2004;26:2034-44.
24. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, et al, and the INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care.* 2005; 28:260-5.
25. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Jarvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:254-9.
26. Gerstein HC, Yale JF, Harris SB, Issa M, Stewart JA, Dempsey E. A randomized trial of adding insulin glargin vs. avoidance of insulin in people with type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargin for Hyperglycaemia Treatment) Study. *Diabet Med.* 2006;23:736-42.