

Tipos de insulinoterapia

J. Sáez de la Fuente^a, V. Granja Berna^a, J. M. Ferrari Piquero^a, M. Á. Valero Zanuy^b
y A. Herreros de Tejada López-Coterilla^a

^aServicio de Farmacia. Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid. España.

^bServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid. España.

La diabetes es una enfermedad crónica asociada a una serie de complicaciones macro y microvasculares a largo plazo, que requiere un control terapéutico continuo. En los últimos años se han desarrollado nuevos tipos de insulina y de sistemas de administración, con el objetivo de aproximar las pautas de administración de la insulina al patrón de secreción endógena. Así, según su complejidad, podemos clasificar las pautas en terapia convencional y terapia intensiva. En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) la terapia de elección es aquella que alcance un control intensivo de la glucemia del paciente. En la diabetes mellitus tipo 2 se puede comenzar con una pauta convencional más simplificada, que podría evolucionar hacia una terapia intensiva similar a la de la DMT1. En ambos tipos de diabetes, se debe prescribir la pauta insulínica de la forma más individualizada posible en función de las necesidades y características de cada paciente.

PALABRAS CLAVE: diabetes mellitus, insulina, antidiabéticos orales, sistemas de infusión de insulina.

Sáez de la Fuente J, Granja Berna V, Ferrari Piquero JM, Valero Zanuy MÁ, Herreros de Tejada López-Coterilla A. Tipos de insulinoterapia. *Rev Clin Esp.* 2008;208(2):76-86.

Introducción

La diabetes es una enfermedad crónica asociada a una serie de complicaciones macro y microvasculares a largo plazo, que requiere un control terapéutico continuo para reducir su progresión.

Además de las complicaciones secundarias, asociadas a una importante morbimortalidad, esta enfermedad constituye una de las principales fuentes de consumo de recursos de los sistemas de salud. Se ha estimado que los pacientes diabéticos consumen, al menos, entre un 5 y un 6% del gasto sanitario en los países desarrollados y que, comparado con la población no diabética después de ajustar las diferencias por edad, sexo y raza, un paciente diabético consume 2,4 veces más recursos que el mismo paciente sin diabetes¹. Esto,

Types of insulin therapy

Diabetes mellitus is a chronic disease associated with a series of long-term microvascular and macrovascular complications that requires continuing therapeutic control. In recent years, the pharmaceutical industry has developed new types of insulin and administration systems in order to more closely mimic human insulin secretion. In this way, insulin therapy is divided into conventional and intensive regimens according to their complexity. In type 1 diabetes mellitus (T1DM) patients, the treatment of choice is the one which achieves intensive glycemic control. In type 2 diabetes mellitus, we can start with a simplified conventional regimen which could progress into an intensive one similar to that of T1DM treatment. Both types of diabetes require an individualized treatment prescription based on the needs and characteristics of each patient.

KEY WORDS: diabetes mellitus, insulin, oral antidiabetics, insulin infusion systems.

unido al aumento de la incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) secundaria a la pandemia actual de obesidad, hace necesario mejorar la eficacia del tratamiento de esta enfermedad.

Dos estudios de gran envergadura, el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) en diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) y el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) en DMT2, muestran que un control óptimo de la glucemia disminuye sustancialmente las complicaciones derivadas de la diabetes^{2,3} y, en consecuencia, el gasto global del tratamiento⁴. En cuanto a este gasto, ha de tenerse en cuenta que el mayor porcentaje corresponde al derivado de la estancia hospitalaria, seguido por el de los medicamentos no pertenecientes a la terapia antidiabética y, en último lugar, al imputable a antidiabéticos orales (ADO) e insulina⁵. En los últimos años la industria farmacéutica ha desarrollado nuevos tipos de insulina y de sistemas de administración, con el objetivo de mejorar el perfil de seguridad y eficacia. El fin de este trabajo es revisar de una manera amplia los tipos de terapia de insulina en diferentes situaciones, así como sus ventajas y desventajas.

Correspondencia: J. Sáez de la Fuente.
Farmacia del Hospital Doce de Octubre.
Avda. de Córdoba s/n.
28041 Madrid. España.
Correo electrónico: jsaez.hdoc@salud.madrid.org
Aceptado para su publicación el 1 de octubre de 2007.

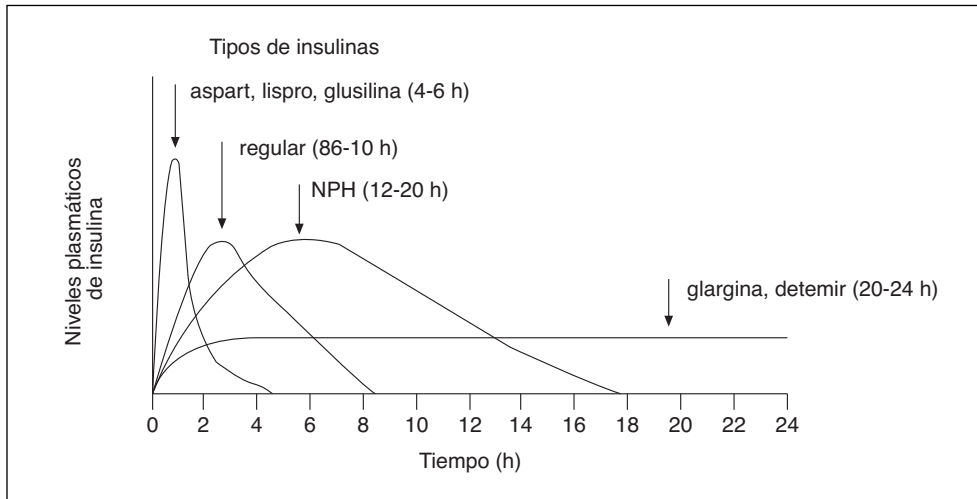


Fig. 1. Farmacocinética de los diferentes tipos de insulina.

Objetivos generales del tratamiento antidiabético

- 1) Disminuir la hemoglobina glucosilada (HbA1c), ya que niveles elevados se relacionan con un aumento de las complicaciones microvasculares a largo plazo como retinopatía, nefropatía y neuropatía^{2,6}. El nivel de la HbA1c que se debe alcanzar según las últimas recomendaciones de la ADA (*American Diabetes Association*) debe ser inferior a un 7,0%⁷, mientras que para la AACE (*American Association of Clinical Endocrinologist*) debería ser inferior al 6,5%⁸.
- 2) Mantener la glucemia plasmática en ayunas (GPA) entre 90-130 mg/dl y la glucemia plasmática posprandial (GPP) en menos de 180 mg/dl⁷. La GPA tiene una elevada correlación con los niveles de HbA1c y con el total del control glucémico⁹. Se asocia con una reducción de la glucotoxicidad tisular y sus fluctuaciones se consideran un factor predictor de mortalidad¹⁰.
- 3) Por su parte, el impacto de la GPP en el total del control glucémico es mayor cuanto más cerca se esté de los objetivos de la HbA1c (un 70% para valores menores de 7,3% y un 50% para valores entre 7,3 y 8,4%)¹¹ y su control se relaciona con una reducción en la progresión de arteriosclerosis y eventos cardiovasculares¹².
- 4) Controlar los niveles de lípidos en sangre, disminuir la tendencia a ganar peso del paciente diabético y mantener la presión sanguínea en valores inferiores a 130/80⁷. El objetivo es evitar complicaciones macrovasculares a largo plazo como la aterosclerosis coronaria y los accidentes cerebrales.

Tipos de insulina

Desde su descubrimiento por Banting y Best en 1921, la industria farmacéutica ha desarrollado diferentes estrategias para alargar o disminuir la duración de la acción de la insulina, intentando imitar de la forma más precisa el patrón de secreción endógena. Este sigue un modelo bifásico:

- 1) Una secreción basal pulsátil, que proporciona niveles constantes en ausencia de un estímulo secretor y cuyo objetivo es reducir la liberación hepática de glucosa.
- 2) Una secreción prandial, secundaria a la presencia de un estímulo secretor, que produce un pico en los niveles de insulina para estimular el consumo periférico de glucosa^{13,14}.

Según intenten reproducir la secreción basal o prandial, las insulinas se clasifican, en función de su velocidad y su duración de acción, en insulinas de acción rápida, intermedia y prolongada (fig. 1).

En los últimos años se han desarrollado análogos de insulina de acción rápida (lispro, aspart y glulisina) y prolongada (glargina y detemir), que cuentan con un perfil farmacocinético mejorado, pero que incrementan los costes del tratamiento, sin que exista una evidencia concluyente sobre sus ventajas clínicas reales^{12,15-18}, y sobre las posibles diferencias entre ellos¹⁹. La ventaja fundamental de los análogos de acción rápida sería la mejora de la calidad de vida del paciente, gracias a su rápido inicio de acción (15 minutos frente a los 30 de la regular), que permite administrarse justo antes o incluso después de las comidas (tabla 1)²⁰.

Los análogos de la insulina de acción prolongada se caracterizan por tener una mayor duración de acción y una mayor reproducibilidad de efecto gracias a un perfil farmacodinámico carente de los picos y valles característicos de insulinas como la NPH²¹. Sin embargo, al com-

TABLA 1
Tipos de insulina

Tipo de insulina	Inicio de la acción	Pico de la acción	Duración de la acción
Lispro	5-10 min	1-2 h	3-4 h
Aspart	5-10 min	1-2 h	3-4 h
Glulisina	5-10 min	1-2 h	3-4 h
Regular	30-60 min	2-4 h	6-8 h
NPH	1-3 h	5-7 h	13-16 h
Lenta	1-3 h	4-8 h	13-20 h
Ultralenta	2-4 h	8-14 h	menos de 20 h
Detemir	2-4 h	Variable	18-24 h
Glargina	2-4 h	Variable	20-24 h

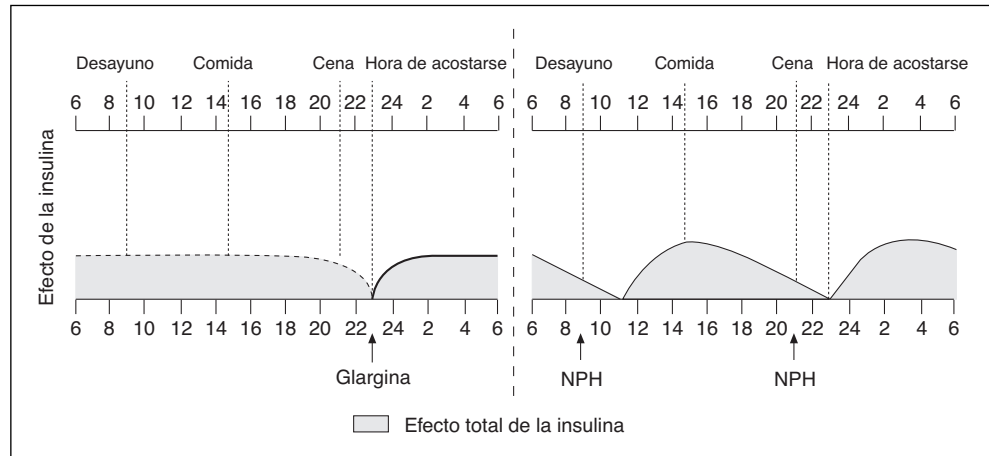


Fig. 2. Terapia convencional. Pautas no fisiológicas.

parar la glargina (primer análogo de acción prolongada comercializado) con la NPH, en numerosos ensayos controlados randomizados abiertos^{22,24}, no se encuentran diferencias en cuanto a los niveles de HbA1c alcanzados, aunque en alguno aparecen reducciones mínimas (0,1-0,5%) a favor del análogo. Otros estudios muestran una menor incidencia de episodios hipoglucémicos en el grupo tratado con análogos de acción prolongada^{22,29}, con un control más estrecho de la glucemia en ayunas^{25,30}. La mayor ventaja de la glargina sería poder administrarse una vez al día, aunque en ciertas ocasiones es preciso emplear dos dosis. La glargina puede ser una alternativa a la NPH, ya que disminuye los episodios hipoglucémicos y la ganancia de peso. Sin embargo, aumenta el coste de la terapia y por el momento no ha demostrado conseguir una mayor reducción de los niveles de HbA1c. Además, desconocemos sus efectos adversos a largo plazo³¹. El último análogo de acción prolongada comercializado es la insulina detemir. Tiene una duración de acción ligeramente menor que la de la insulina glargina, y algún estudio señala como ventajas frente a esta una menor variabilidad interindividual y un menor aumento de peso³². Por otra parte, aunque en el estudio de Home

et al es superior el detemir frente a la NPH³³, se ha cuestionado el diseño y la interpretación de los resultados de este trabajo³⁴. La mayoría de los estudios comparativos con NPH únicamente le atribuyen una disminución de la variabilidad, del número de episodios hipoglucémicos y de la ganancia de peso³⁵⁻⁴⁰, aunque muchos de ellos han sido asimismo criticados en cuanto a metodología y resultados. En cualquier caso, al utilizar cualquier tipo de análogo de insulina de acción prolongada, se debe tener en cuenta que no existen estudios de seguridad a largo plazo, por lo que se recomienda cautela, sobre todo en poblaciones especiales como en la diabética gestante³¹.

Tipos de insulinoterapia

La clasificación de los tipos de regímenes de insulina viene determinada por la complejidad y el grado de semejanza al patrón de secreción endógena de la insulina. De esta forma, las pautas de insulina se agrupan en terapia convencional y terapia intensiva.

Terapia convencional

Engloba los regímenes más simples de la insulina. Dentro de estos, las pautas se asemejan en mayor o menor grado al patrón de secreción endógena de la insulina. 1) Las pautas no fisiológicas únicamente suplen las necesidades basales de insulina con una o dos dosis al día de una insulina de acción intermedia/prolongada (NPH, glargina, etc.) (fig. 2). 2) Las fisiológicas cubren tanto los niveles basales como los picos prandiales, con insulinas de acción intermedia/prolongada como NPH e insulinas de acción rápida como la regular o análogos rápidos, mezcladas *in situ* en la misma jeringa o premezcladas en forma de insulinas bifásicas (fig. 3). De esta forma, al administrar insulina regular y NPH cada 12 horas, la regular, con un comienzo de acción a los 30 minutos, cubre las necesidades del desayuno y la cena, mientras que la NPH comienza a actuar a las 2 horas y cubre las necesidades basales y el pico

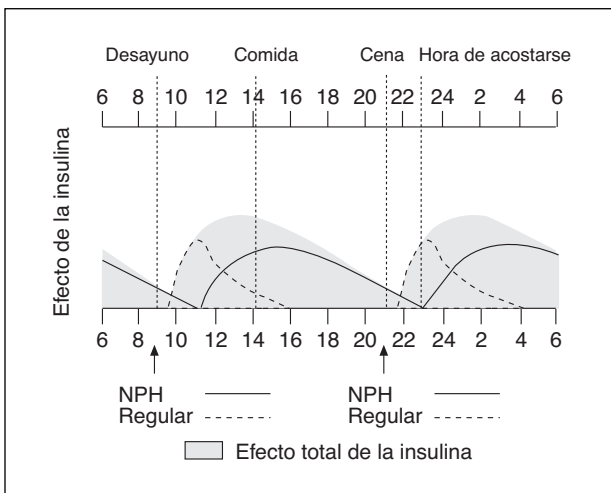


Fig. 3. Terapia convencional. Pauta fisiológica.

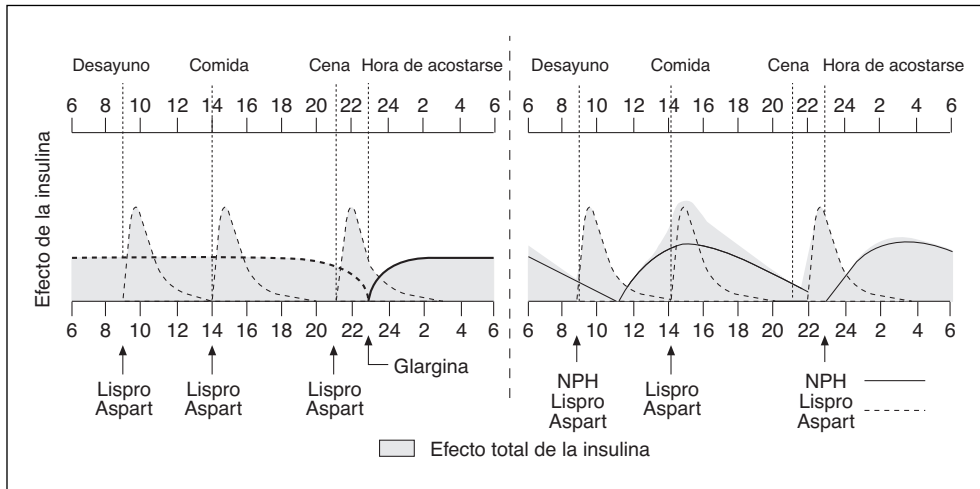


Fig. 4. Terapia intensiva.

posprandial de la comida. No hay que confundir este tipo de pautas con la terapia intensiva, ya que mientras que en la convencional las necesidades basales y prandiales no están separadas, en la intensiva sí.

La principal ventaja de la terapia convencional es la simplicidad de los regímenes (menos controles de la glucemia al día, variaciones de dosis menos frecuentes y menos administraciones de insulina), mejorando de esta forma el aprendizaje y cumplimiento por parte del paciente. Por el contrario, consigue un peor control glucémico y exige un control estricto de los horarios insulina-comida-ejercicio. Además, al superponerse el efecto de insulina regular y NPH, muchos pacientes pueden requerir suplementos de glucosa a media mañana o a media tarde para prevenir las hipoglucemias. En la actualidad, no se considera el tratamiento de elección, utilizándose en pacientes con pocas necesidades de insulina, malos cumplidores y pacientes en los que no se requiere un control estricto como, por ejemplo, mayores de 80 años, pacientes terminales, etc. Una modificación de este tipo de terapia, consistente en administrar la insulina regular en la cena y NPH antes de acostarse, disminuye la incidencia de hipoglucemia nocturna⁴¹. En caso de una mayor necesidad de insulina, es necesario un régimen de terapia intensiva⁴².

Terapia intensiva

Se define como una terapia de insulina basal-prandial que trata de reproducir el patrón de secreción endógena de insulina de una forma más precisa que la terapia convencional. Separa las necesidades basales de insulina de los requerimientos prandiales.

Existen dos tipos de terapia intensiva: la multidosis subcutánea de insulina (MDI) y la infusión continua subcutánea de insulina (ICSI). Según se utilice uno u otro, los requerimientos de insulina se cubren en cada caso mediante la siguiente dosificación:

1) En la MDI (fig. 4), el componente basal se cubre con inyecciones de insulina de acción prolongada administradas cada 12 o 24 horas y el componente posprandial con inyecciones múltiples de insulina de acción rápida.

2) En ICSI, el componente basal se cubre con una infusión continua de insulina rápida administrada con bomba y el componente posprandial con bolos extra de insulina rápida según necesidad.

El requisito fundamental para este tipo de terapia es la capacidad de autocontrol de la glucemia por parte del paciente, un factor básico para el éxito del cuidado diabético^{7,43,44}. Tanto en la MDI como en la ICSI, el médico debe definir los objetivos a alcanzar, proponer el régimen intensivo más adecuado e instruir al paciente para que modifique su dosis de insulina en función de los autocontroles de glucemia capilar, de su actividad física y de la alimentación diaria⁴⁵. El médico debe implicarse en el control glucémico del paciente, evitando marcar objetivos inalcanzables⁴⁶. Por su parte, el paciente debe tener una gran motivación, aceptación de su enfermedad, implicación en su tratamiento y contar con la educación diabética apropiada.

Las ventajas de este tipo de terapia frente a la convencional son múltiples:

1) Alcanzar valores medios más bajos de HbA1c, lo cual se asocia a una reducción de las complicaciones microvasculares, tanto en pacientes con DMT1^{2,47-49} como en pacientes con DMT2^{3,50}. Los niveles de HbA1c son del 7,2% con terapia intensiva frente al 9,1% con terapia convencional en el estudio DCCT², y del 7% frente al 7,9% en el UKPDS³.

2) Control más estrecho de la GPA y GPP, que explica la menor incidencia de complicaciones con la terapia intensiva. Tras el estudio inicial del DCCT se han publicado datos que indican una menor incidencia, en proporción, de las complicaciones en la terapia intensiva a cualquier nivel de HbA1c, al compararla con la terapia convencional al mismo nivel⁵¹. A partir de ello se estableció una teoría que relaciona el menor número de complicaciones con la disminución de las oscilaciones de la glucemia, debido a una asociación entre hiperglucemia, estrés oxidativo y una mayor producción de radicales libres⁵².

3) La posible disminución de las complicaciones vasculares, aunque los datos no son concluyentes al proceder de estudios observacionales^{2,3,6,7,50,53-60}.

4) Un estilo de vida más flexible en relación con la dieta, horarios y actividad física⁶¹⁻⁶³.

En cambio sus desventajas serían:

1) Aumento del riesgo de hipoglucemia, ya que el control intensivo de la glucosa en sangre tiende a alcanzar niveles más bajos^{64,65}. Existe una relación inversa entre el control glucémico y el riesgo de hipoglucemia grave. En el estudio DCCT, la tasa global de hipoglucemias graves por paciente/año fue de 0,61 en el grupo de terapia intensiva, frente al 0,19 en el de terapia convencional, con un riesgo relativo (RR) de 3,28⁶⁶. En el UKPDS se pasó de una tasa del 0,7% con tratamiento convencional a un 1,8% con intensivo³. Un metaanálisis que incluyó 2.067 pacientes encontró un 7,9% de episodios de hipoglucemia en el grupo de terapia intensiva, comparados con un 4,6% del de terapia convencional⁶⁵.

2) Aumento de peso asociado a la insulinoterapia de 2,4 a 4,75 kg según datos del UKPDS³ y del DCCT^{53,67}. La causa más probable son las hipoglucemias intermitentes debidas al control más estrecho de la glucemia, que aumentan la sensación de hambre y la ingesta calórica⁴². Aun así, este aumento de peso no supone un aumento de masa grasa, ya que se reparte por igual entre el tejido adiposo y la masa magra⁶⁷.

3) Mayor esfuerzo por parte del paciente en relación con un incremento en el número de administraciones de insulina y de controles diarios de glucemia capilar, que requiere una educación diabetológica más exhaustiva⁶⁸.

4) Coste alrededor de tres veces superior⁶⁹.

Las mayores dificultades a la hora de alcanzar un control óptimo con este tipo de terapia están relacionadas con problemas psicológicos, como dificultades en la auto-monitorización de la glucosa, negación de la enfermedad y miedo a la hipoglucemia. El aumento de peso asociado al uso de insulina supone un problema, sobre todo en la población femenina. En dos estudios realizados en mujeres diabéticas, un 31% omiten dosis y un 8,8% lo hacen intencionadamente para evitar ganar peso^{70,71}.

Insulinoterapia en la diabetes mellitus tipo 1

La terapia de elección es la terapia intensiva, ya sea en ICSI o en MDI. Las terapias convencionales deben evitarse^{72,73}, ya que estos pacientes requieren un control estrecho de la glucemia debido a una mayor prevalencia de desarrollo de retinopatía y nefropatía en DMT1^{74,75}. Además, parece que la terapia intensiva promueve la preservación de células beta, enlenteciendo la progresión de la enfermedad^{2,76,77}.

Multidosis subcutánea de insulina

La MDI consiste en 4-5 inyecciones al día, combinando insulina de acción rápida y de acción prolongada. El régimen de dosificación se basa en las necesidades de insulina del paciente, así como en el peso, en las costumbres alimentarias y en la actividad física.

La dosis de insulina total está relacionada con el peso corporal. En la DMT1 la reposición total de la dosis en pacientes con sensibilidad normal a la insulina es aproximadamente de 0,7 U/kg⁷⁸. A partir de estas necesidades totales se calculan las basales y las prandiales. Los ajustes se hacen según la auto-monitorización de la glucemia sanguínea por parte del paciente, que incluye tanto GPA como GPP, sobre todo al inicio y al hacer ajustes de dosis⁷⁹. Se recomiendan tres o más controles diarios, así como un control trimestral de la hemoglobina glucosilada⁷.

Las necesidades basales corresponden al 50% de la dosis total de insulina. Cuando se inicia con un régimen intensivo con componente basal y prandial, los pacientes deben disminuir en un 20% la dosis basal calculada, para evitar hipoglucemias. Con este cálculo un tercio de los pacientes lograrán recibir la dosis adecuada, un tercio necesitará más y otro tercio menos⁸⁰. Los ajustes de la dosis se hacen tras observar una glucemia mantenida en el tiempo fuera del rango objetivo, como por ejemplo una reducción de dosis antes de dormir por episodios de hipoglucemia nocturna. Los ajustes de dosis basales son más sencillos con insulinas con un componente basal exclusivo que con aquellas que, como la NPH, tienen una cierta actividad bifásica.

Las necesidades prandiales son dosis preestablecidas de insulina rápida. Como vimos anteriormente, el momento en el que se administran depende del tipo de insulina utilizado (análogos o insulina regular). Los ajustes se hacen en función de la glucemia preprandial (aumento de 1 UI por cada 50 mg/ml por encima del nivel objetivo de glucemia), de la ingesta (por ejemplo, 1 UI por cada 15 g de carbohidratos) y de la actividad física^{42,81,82}.

Sistemas de infusión continua subcutánea de insulina

Son sistemas externos de bombeo, conectados al tejido subcutáneo del abdomen por un catéter. Permiten administrar una ICSI y bolos de dosis extras, con lo que cubren tanto las necesidades basales como las prandiales. Las insulinas administradas con este sistema son la regular y sus análogos (lispro y aspart).

Hay pocos ensayos que comparen las ventajas de utilizar una u otra y, generalmente, sus resultados difieren. Algún estudio no encuentra diferencias significativas en cuanto a hemoglobina glucosilada y episodios de hipoglucemia, pero sí un mejor control de la GPP en el grupo de análogos⁸³; otros hallan una ligera, aunque significativa, mejoría en el nivel de HbA1c⁸⁴⁻⁸⁶. La ADA, en sus recomendaciones sobre la ICSI, concluye que hay una mejora en la GPP con los análogos de insulina rápida⁸⁷.

La ventaja principal de la ICSI es que la infusión basal es programable, a diferencia de la MDI, en la que al administrar la insulina basal de acción larga no se puede modificar su efecto hasta que se elimina del organismo⁸⁸. Además, disminuye la variabilidad interindividual de la acción de la insulina (el efecto farmacológico

de la insulina puede oscilar entre un 25-50%⁸⁹), debido a que:

- 1) Se forma un depósito subcutáneo de menor tamaño en comparación con insulinas de acción intermedia/prolongada, ya que la bomba dispone de un depósito externo e infunde cantidades pequeñas de forma constante⁹⁰.
- 2) Utiliza insulinas de acción rápida que tienen una menor variabilidad en la absorción⁹¹.

Diferencias entre la multidosis subcutánea de insulina y la infusión continua subcutánea

En cuanto a la mejora en el control de la glucemia y de la HbA1c, en estudios que comparan la ICSI con un régimen de MDI de insulina NPH se obtienen valores ligeramente más bajos (0,5%) de HbA1c con la ICSI⁹². Con los análogos de insulina de acción prolongada, en teoría los resultados deberían mejorar en cuanto al valor de HbA1c con la MDI, ya que el perfil farmacocinético de insulina glargina se aproximaría más al de reposición basal de la ICSI⁹³. Pero, aunque la mayoría de las publicaciones coincide en encontrar una menor variabilidad de los niveles de glucosa plasmática⁹³⁻⁹⁵ y una reducción de los requerimientos totales de insulina con ICSI^{93,95,96}, existen discrepancias en cuanto a la disminución de los episodios hipoglucémicos⁹³⁻⁹⁶, de los niveles de HbA1c⁹⁵⁻⁹⁸ y del aumento de peso^{93,96}. En general, la mayoría de estos estudios tienen poca potencia y un diseño deficiente (agrupando pacientes con DMT1 y DMT2 de diferentes rangos de edad), y muchos de ellos podrían considerarse influenciados por intereses externos. Por todo esto, son necesarios ensayos clínicos que comparen la MDI con análogos de acción prolongada, con la ICSI con insulina regular o análogos de acción rápida.

Los inconvenientes de la ICSI son: un coste superior a la MDI, mayor ganancia de peso y un posible mayor riesgo de infecciones y cetoacidosis, aunque en la actualidad estos aspectos no están totalmente confirmados⁹³. Por todo ello, las bombas de insulina subcutánea serían una opción de tratamiento útil en pacientes con problemas específicos que requieran un control estricto, como la mujer diabética gestante, la diabetes inestable, el fracaso de regímenes de MDI, la población pediátrica con dificultades con el tratamiento convencional, etc. Aun así, y debido al elevado coste de los dispositivos, esta opción queda relegada a un pequeño porcentaje de pacientes en la práctica clínica⁹⁹.

Insulinoterapia en la diabetes mellitus tipo 2

El tratamiento de la DMT2 debe ser escalonado para alcanzar un adecuado control de la enfermedad y prevenir posibles complicaciones a largo plazo. Tradicionalmente, el paciente con DMT2 se trata, en principio, sólo con medidas dietéticas y ejercicio físico, añadiendo posteriormente ADO en mono, doble o hasta triple terapia. La utilización de insulina está indicada en pacientes con fracaso terapéutico al ADO o en

aquellos con nula actividad de las células beta pancreáticas, así como en el embarazo, períodos de estrés y en enfermedades renales o hepáticas que contraindican el uso de dichos agentes⁷⁸.

El estudio UKPDS⁵⁰ ha demostrado que, aunque el empeoramiento del control metabólico y la aparición de complicaciones se dan en todos los grupos de tratamiento, es menor en el grupo de terapia intensiva. Muchos pacientes necesitan varios fármacos para conseguir un adecuado control metabólico. En el UKPDS¹⁰⁰, a los tres años de seguimiento sólo un 50% de los pacientes logran niveles de HbA1c inferiores al 7% en monoterapia, y a los 9 años el porcentaje disminuye al 25%.

Por esta razón, en los 10 últimos años ha habido un cambio significativo en la forma de manejar al paciente con DMT2, con una tendencia clara hacia el empleo de tratamientos más agresivos en las fases tempranas de la enfermedad¹⁰¹. Se debe comenzar con dieta y ejercicio, luego se continúa con regímenes escalonados de ADO y se finaliza, en la mayoría de los casos³, añadiendo de forma secuencial diferentes pautas de insulina de diversa complejidad.

Una primera opción, en relación con el uso de insulina en la DMT2, es utilizar un ADO e insulina en terapia convencional (basal), administrada una vez al día para una mayor comodidad del paciente, siempre que esté preservada la secreción endógena de insulina. Al perder la capacidad de secreción endógena o al alcanzar niveles de HbA1c superiores al 10% utilizando la dosis máxima de ADO se debe cambiar a pautas de terapia intensiva insulínica (basal y prandial), al igual que en DMT1¹⁰².

Una segunda opción menos extendida es administrar un régimen intensivo inicial de insulina de 2 a 4 semanas de duración, tanto en pacientes en fracaso terapéutico con ADO¹⁰³ como en aquellos recién diagnosticados¹⁰⁴. Su objetivo es alcanzar la normoglicemia con este régimen intensivo, para disminuir la resistencia tisular a la acción de la insulina y aumentar su secreción endógena. De esta forma se busca alcanzar períodos de remisión de la terapia farmacológica, en los que se pueda controlar al paciente únicamente con la dieta¹⁰⁵.

Aunque existen documentos de consenso sobre el inicio de la terapia insulínica¹⁰⁶, aún hay discrepancias sobre cuál es el mejor momento para introducir la insulina en el paciente con DMT2. Sí están claros los beneficios del inicio temprano de regímenes de insulina antes del fallo de las células beta pancreáticas: revertir la glucotoxicidad y mejorar el control glucémico aproximándose a valores de HbA1c inferiores al 7%, con la consiguiente reducción de complicaciones microvasculares¹⁰¹.

La mayor barrera para la utilización de insulina en la DMT2 es la reticencia del paciente a la hora de comenzar el tratamiento con esta. Las causas fundamentales son el número de inyecciones, la complejidad del tratamiento, el miedo al aumento de peso y al riesgo de hipoglucemias. Para muchos pacientes el iniciar un tratamiento con insulina equivale a admitir la progresión de su enfermedad y el fracaso del tratamiento ante-

rior, con la barrera psicológica que esto supone¹⁰⁷. En cambio, una vez superadas esas barreras, varias publicaciones indican que existe un aumento de la calidad de vida y de la satisfacción, en general, en aquellos pacientes que cambian de ADO a insulina, fundamentalmente en los peor controlados^{3,108,109}. Por lo tanto, es fundamental una buena selección de los pacientes, atendiendo a aspectos como calidad de vida, eficacia farmacológica y coste generado, para así asegurar un uso adecuado y alcanzar el éxito del tratamiento.

¿Qué hacer con los antidiabéticos orales?

Muchos ensayos clínicos han demostrado las ventajas de suplementar la terapia con ADO con regímenes simples de insulina basal, lo que supone un aumento del éxito del tratamiento^{110,111}, frente a la opción de suspender el antidiabético e iniciar la administración de insulina en monoterapia^{27,110,112-119}. Los mismos resultados aparecen en un metaanálisis¹²⁰ en el que se comparan regímenes de terapia combinada con ADO (sulfonilureas [SU] o metformina) y NPH con monoterapia de insulina (NPH o mezclas bifásicas) cada 24 o 12 horas. Una explicación a este fenómeno es que la inyección de insulina de acción prolongada basal aumenta el control de la glucemia nocturna, permitiendo a los ADO modular la secreción de insulina durante las comidas¹²¹. Otra ventaja añadida a la hora de combinar ambos fármacos es la disminución de la dosis total de insulina, del número de inyecciones diarias²⁰ y del aumento de peso que acompaña a su administración^{122,123}.

La elección del ADO utilizado en combinación con la insulina debe atender a la eficacia, a las posibles reacciones adversas y al aumento de peso que produce cada fármaco. No hay consenso sobre qué agente utilizar. La metformina, SU y tiazolidindionas (TZD) son los fármacos que producen una mayor reducción de los niveles de HbA1c (1-2%)¹²⁴.

La metformina es el ADO utilizado como primera elección en el tratamiento combinado con insulina, fundamentalmente en pacientes obesos, debido a que se asocia a la pérdida o no ganancia de peso¹²⁰, a un menor número de episodios hipoglucémicos y a la mejoría del perfil lipídico^{125,126}.

Las SU se utilizan cuando se trata de pacientes con niveles elevados de HbA1c (superiores al 8%), ya que producen una mejora más rápida del control glucémico¹²⁷. Pueden alcanzar reducciones de hasta un 43% de la dosis de insulina necesaria¹²⁰, aunque se asocian a un aumento de peso de 3 a 5 kg^{3,128}, a un mayor riesgo de hipoglucemias^{129,130} y a un incremento del coste, en comparación con el uso de metformina.

Como tercera opción se utilizarían las TZD que, aunque tienen un posible efecto protector cardiovascular¹³¹ y la misma eficacia en cuanto a reducción de la dosis de insulina y de los niveles de HbA1c que la metformina y las SU¹³²⁻¹³⁴, producen un incremento en el coste y en el número de episodios hipoglucémicos, así como un aumento de peso igual o superior al alcanzado con las SU¹³⁵. Por ello, las TZD deben usarse con precaución, ya que, además, su administración en com-

binación con insulina se asocia a un mayor riesgo de edemas, insuficiencia cardíaca y descompensación hídrica¹³⁶⁻¹³⁹.

Por otra parte, un metaanálisis¹⁴⁰ recientemente publicado atribuye un posible incremento del efecto de la rosiglitazona sobre el riesgo de infarto de miocardio y muerte por causas cardiovasculares. Este estudio ha sido criticado por algunos autores por la heterogeneidad de los ensayos incluidos para aumentar la potencia estadística del metaanálisis, por lo que dicha hipótesis debería confirmarse mediante ensayos clínicos específicamente diseñados para ello¹⁴¹⁻¹⁴³. Ha de tenerse en cuenta, también, el aumento en la incidencia de fracturas en mujeres con DMT2 tratadas con pioglitazona y rosiglitazona, que recoge una alerta de farmacovigilancia tras el análisis de los resultados de ensayos clínicos¹⁴⁴.

En último lugar, se encuentran los inhibidores de la alfa glucosidasa y las glinidas, que son los menos eficaces en la disminución de los niveles de HbA1c (del 0,5 al 1%)^{145,146}.

¿Insulina basal o prandial?

En la DMT2 existen datos a favor tanto de utilizar insulina basal administrada una o dos veces al día para incrementar el control de la GPA¹⁴⁷, como prandial de acción rápida tres veces al día marcando como objetivo la GPP¹⁴⁸. Las opciones más comunes para iniciar el tratamiento con insulina incluyen insulinas de acción intermedia/prolongada de forma basal¹⁴⁷ o formulaciones bifásicas con un componente basal y otro de acción rápida¹⁴⁹.

En un principio, la transición de un régimen de ADO a ADO más insulina comienza con la adición de una insulina basal^{101,147}. Una posible estrategia es comenzar con 10 UI al día, ajustando la dosis semanalmente según los autocontroles del paciente de la GPA, siguiendo una escala de dosificación con un objetivo de GPA previamente definido (por ejemplo 100 mg/dl)¹⁴⁷.

Si se utiliza insulina NPH una vez al día se pautará por la noche, ya que parece ser más eficaz que por la mañana. En cambio, con la glargina parece que se obtiene un mejor control metabólico por la mañana que por la noche¹⁵⁰. No existen estudios que comparen diferentes horarios de administración del detemir, pero se recomienda su administración por la noche^{151,152}. En el caso de requerir una dosis superior de insulina para alcanzar el control de la glucemia en ayunas se puede repartir la dosis de insulina basal en dos tomas al día.

En el caso de un mal control de los niveles de HbA1c se añadirá una dosis extra de insulina rápida en la comida^{153,154}. Es más fácil cubrir las necesidades basales que las prandiales. Hay varias estrategias para dosificar la insulina prandial en función de la ingesta. La más frecuente es contar los carbohidratos ingeridos mediante tablas con la composición de los diferentes alimentos. Para pacientes con dificultades en el recuento se utilizan rangos de insulina para cada tipo de comida (6-12 UI según sea una comida normal o excesiva)¹⁰². Después, la dosis se optimiza en función de la GPP,

calculando una UI por cada 30 mg/dl por encima del objetivo marcado⁴².

Cuando la enfermedad se agudiza una única dosis no suele ser eficaz¹⁵⁵ y es necesario añadir progresivamente una o dos más, para acabar finalmente con una dosis en cada una de las tres comidas principales del día¹⁵⁴. Los regímenes intensivos de inyecciones múltiples de insulina de acción rápida incrementan la disminución de niveles de HbA1c^{148,156}, aunque no son recomendables como terapia inicial por su complejidad en cuanto al número de inyecciones y el test de glucemia, así como por el aumento de peso y del riesgo de hipoglucemias que producen^{31,153}. En cuanto a aspectos económicos, la terapia intensiva en pacientes con DMT2, aunque incrementa los gastos del tratamiento, aumenta sustancialmente el tiempo libre de complicaciones y reduce el coste de las mismas¹⁵⁷.

Para el paciente puede ser más cómodo utilizar insulinas bifásicas premezcladas en pautas de insulina basal-prandial. Frente a las pautas basales, varios estudios atribuyen un control glucémico superior a las bifásicas en pacientes tratados por primera vez con insulina^{153,158}, pero estas diferencias sólo son significativas al tratar a pacientes con niveles basales de HbA1c superiores al 8,5%¹⁵⁹. Además, el inconveniente principal de estas preparaciones es que, al tener proporciones fijas, no favorecen la individualización de la dosis para el control de la glucemia posprandial, por lo que se asocian a un incremento del riesgo de hipoglucemias y a un mayor aumento de peso que con los regímenes de insulina basal¹⁶⁰. Por todo ello, puede considerarse una opción en pacientes con grandes dificultades para desenvolverse con una terapia intensiva, pero únicamente tras una correcta selección de los mismos.

Finalmente, hay que elegir un sistema de administración cómodo que mejore el cumplimiento de la terapia. El mejor aceptado por los pacientes son las plumas precargadas, frente a los viales¹⁶⁰⁻¹⁶³. Otra opción posible son las bombas de infusión continua en aquellos pacientes con DMT2 que requieran una terapia intensiva de insulina. En dos ensayos clínicos randomizados se compara la utilización de la ICSI frente a la MDI en la DMT2. En ambos ensayos se alcanza un control glucémico y una incidencia de complicaciones similar en los dos grupos de tratamiento, utilizando en uno insulina NPH/aspart¹⁶⁴ y glargina/lispro en el otro¹⁶⁵. En cambio, a la hora de cuantificar el nivel de satisfacción del paciente, mientras que en el ensayo que utiliza glargina es la misma para los dos grupos, en el estudio con NPH es mayor para la administración en infusión continua. De esta forma, aunque relegado a un segundo plano a diferencia de en la DMT1, los ICSI son una posible opción terapéutica, tras una correcta selección de los pacientes y teniendo en cuenta el incremento que supone en el coste del tratamiento.

Conclusiones

Debido a sus graves consecuencias a corto y largo plazo, es primordial el control exhaustivo de la diabetes melli-

tus por el impacto que esta enfermedad tiene tanto a nivel sanitario como económico. La insulina ha demostrado ser la herramienta más eficaz en el control de la diabetes. Aunque en la DMT1 no hay dudas en cuanto a su utilización, en la DMT2 se debe hacer una correcta selección de los pacientes. En pacientes con DMT1 la terapia de elección es aquella que alcance un control intensivo de la glucemia del paciente. En la DMT2 se puede comenzar con una pauta convencional más simplificada, que a lo largo del curso de la enfermedad del paciente podría evolucionar hacia una terapia intensiva similar a la de la DMT1. En ambos tipos de diabetes, se debe prescribir la pauta insulínica de la forma más individualizada posible, en función de las necesidades y características de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2002. *Diabetes Care*. 2003;26:917-32.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
4. Stephens JM, Botteman MF, Hay JW. Economic impact of antidiabetic medications and glycemic control on managed care organizations: a review of the literature. *J Manag Care Pharm*. 2006;12:130-42.
5. Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care*. 2004;27:2616-21.
6. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000;342:381-9.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29Suppl1:S4-42.
8. American College of Endocrinology. American College of Endocrinology Consensus Statement on Guidelines for Glycemic Control. *Endocr Pract*. 2002;8Suppl1:5-11.
9. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: Analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2002;25:275-8.
10. Muggeo M, Zoppini G, Bonora E, Brun E, Bonadonna RC, Moghetti P, et al. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2000;23:45-50.
11. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26:881-5.
12. Leiter LA, Ceriello A, Davidson JA, Hanefeld M, Monnier L, Owens DR, et al. International Prandial Glucose Regulation Study Group. Postprandial glucose regulation: new data and new implications. *Clin Ther*. 2005;27Suppl B:S42-56.
13. Henquin JC, Ishiyama N, Nenquin M, Ravier MA, Jonas JC. Signals and pools underlying biphasic insulin secretion. *Diabetes*. 2002;51Suppl1: S60-7.
14. Holleman F, Hoekstra J. Insulin lispro. *N Engl J Med*. 1997;337:176-83.
15. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19:CD003287.
16. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Horvath K, Sawicki PT, Beck P, et al. Meta-analysis of shortacting insulin analogues in adult patients with type 1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy. *Diabetologia*. 2004;47:1895-905.
17. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:583-8.
18. Arrieta FJ, Calvo MJ, Pérez A, Saavedra P, Cordobés FJ, Cabral R, et al. Prevalence and consumption of medication in diabetes mellitus in Madrid (1996-2002). *Rev Clin Esp*. 2006;206:117-21.
19. Plank J, Wutte A, Brunner G, Siebenhofer A, Semlitsch B, Sommer R, et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:2053-7.
20. American Diabetes Association. Insulin administration (Position Statement). *Diabetes Care*. 2002;25Suppl1: S112-5.
21. Scholtz HE, Pretorius SG, Wessels DH, Becker RHA. Pharmacokinetic and glucodynamic variability: assessment of insulin glargine, NPH insulin and

- insulin ultralente in healthy volunteers using a euglycaemic clamp technique. *Diabetologia*. 2005;48:1988-95.
22. Chase HP, Dixon B, Pearson J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G, et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine hagedorn insulin. *J Pediatr*. 2003;143:737-40.
 23. Garg SK, Gottlieb PA, Hisatomi ME, D'Souza A, Walker AJ, Izuora KE, et al. Improved glycemic control without an increase in severe hypoglycemic episodes in intensively treated patients with type 1 diabetes receiving morning, evening, or split dose insulin glargine. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;66:49-56.
 24. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:639-43.
 25. Pieber TR, Eugene-Jolchine IE, Derobert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:157-62.
 26. Rosenstock J, Schwartz S, Clark C, Park G, Donley D, Edwards M. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care*. 2001;24:631-6.
 27. Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2003;35:189-96.
 28. 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.
 29. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M, for the HOE 901/300s Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:1130-6.
 30. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. *Diabetes Care*. 2000;23:1137-42.
 31. Insulin in type 2 diabetes: a useful alternative despite limited assessment based on surrogate endpoints. *Prescrire Int*. 2005;14:187-93.
 32. Heise T, Nosek L, Romm BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53:1614-20.
 33. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-BROUTIN H, Heeg JE, et al. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1081-7.
 34. Kiess W, Raile K, Galler A, Kapellen T. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2567-8.
 35. Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Azelsen M. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care*. 2001;24:296-301.
 36. Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw I, Elte JW, Haahr H, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin Aspart. *Diabetes Care*. 2003;26:590-6.
 37. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Sunyum 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.
 38. Valensi P, Cosson E. Is insulin detemir able to favor a lower variability in the action of injected insulin in diabetic subjects? *Diabetes Metab*. 2005;31(4 Pt 2):4S34-9.
 39. Stand LE, Lang H, Roberts A. The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6:579-88.
 40. Goldman-Levine JD, Lee KW. Insulin detemir a new basal insulin analog. *Ann Pharmacother*. 2005;39:502-7.
 41. Fanelli CG, Pampanelli S, Porcellati F, Rossetti P, Brunetti P, Bolli GB. Administration of neutral protamine Hagedorn insulin at bedtime versus with dinner in type 1 diabetes mellitus to avoid nocturnal hypoglycemia and improve control. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002;136:504-14.
 42. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA*. 2003;289:2254-64.
 43. Canadian Diabetes Association 2003. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diab*. 2003;27(Suppl2):S21-3.
 44. Bui H, Perlman K, Daneman D. Glucose monitoring: future directions. Self-monitoring of blood glucose in children and teens with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2005;6:50-62.
 45. Hanaire-BROUTIN H. Insulin therapy and self-monitoring of blood glucose: therapeutic management and recommendations. *Diabetes Metab*. 2003;29(2Pt2):S21-5.
 46. Jacqueminet S, Masseboeuf N, Rolland M, Grimaldi A, Sachon C. Limitations of the so-called «intensified» insulin therapy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2005;31(4Pt2):4S45-50.
 47. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1996;19:324-7.
 48. Rudolph JW, Hirsch IB. Assessment of therapy with continuous subcutaneous insulin infusion in an academic diabetes clinic. *Endocrine Practice*. 2002;8:401-5.
 49. The Diabetes control and complications trial research group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: diabetes control and complications trial. *J Pediatr*. 1994;125:177-88.
 50. 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.
 51. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1995;44:968-83.
 52. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414:813-20.
 53. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure. Results from the DCCT. *JAMA*. 1998;280:140-6.
 54. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al; The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-53.
 55. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:813-9.
 56. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999;48:937-42.
 57. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type II diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia*. 2001;44:2107-14.
 58. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
 59. Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 1999;22(Suppl2):B35-9.
 60. 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.
 61. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, D'Agostino RB Jr, Ferrara A, Liu J, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Am J Med*. 2001;111:1-9.
 62. Evans JM, Newton RW, Ruta DA, MacDonald TM, Stevenson RJ, Morris AD. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycaemic control: observational study with diabetes database. *BMJ*. 1999;319:83-6.
 63. Haller MJ, Stalvey MS, Silverstein JH. Predictors of control of diabetes: monitoring may be the key. *J Pediatr*. 2004;144:660-1.
 64. Davis S, Alonso MD. Hypoglycemia as a barrier to glycemic control. *J Diabetes Complications*. 2004;18:60-8.
 65. Intensive insulin therapy for type 1 diabetes mellitus increases risk for severe hypoglycemia, and pump therapy increases ketoacidosis. *ACP Journal Club*. 1998;128:31.
 66. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. Hypoglycemia in the diabetes control and complication trial research group. *Diabetes*. 1997;46:271-86.
 67. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Influence of Intensive Diabetes Treatment on Body Weight and Composition of Adults with Type 1 Diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2001;24:1711-21.
 68. Skyler JS. Tactics for type 1 diabetes. En: Hirsch IB, Riddler C, editors. *Current Therapies for Diabetes*. Endocrinol Metab Clin North Am. 1997;26:647-56.
 69. The Diabetes control and Complication Trial Research Group. Lifetime benefits and cost of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complications trial. *JAMA*. 1996;276:1409-15.
 70. Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, Aponte JE, Jacobson AM, Cole CF. Insulin omission in women with IDDM. *Diabetes Care*. 1994;17:1178-85.
 71. Biggs M, Basco MR, Patterson G, Raskin P. Insulin withholding for weight control in women with diabetes. *Diabetes Care*. 1994;17:1186-9.
 72. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001;358:221-9.
 73. Hernández Rodríguez R, Conget Donlo I. Glycemic control and new prospects on insulinotherapy in diabetes mellitus type 1. *Rev Clin Esp*. 2005;205:290-6.
 74. American Diabetes Association. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(Suppl1):S84-7.
 75. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(Suppl1):S79-83.
 76. Linn T, Ortac K, Laube H, Federlin K. Intensive therapy in adult insulin-dependent diabetes mellitus is associated with improved insulin sensitivity and reserve. *Metabolism*. 1996;45:1508-13.

77. Juneja R, Hirsch IB, Naik RG, Brooks-Worrell BM, Greenbaum CJ, Palmer JP. Islet cell antibodies and glutamic acid decarboxylase antibodies, but not the clinical phenotype, help to identify type 1(1/2)diabetes in patients presenting with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2001;50:1008-13.
78. Kelley DB. Medical management of type 2 diabetes. 4^a ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 1998. p. 53-72.
79. Leahy JL. Intensive insulin therapy in type 1 diabetes mellitus. En: Leahy JL, Cefalu WT, editors. *Insulin therapy*. NY: Marcel Dekker; 2002. p. 87-112.
80. Kelly JL, Trencle DL, Hirsch IB. Rapid decrease in clinically significant hypoglycemia with insulin glargine. *Diabetes*. 2002;51Suppl2:123-4.
81. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL. Guidelines for pre-meal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralentelispro). *Diabetes Care*. 2001;24:625-30.
82. Tuominen JA, Karonen SL, Malamies L, Bolli G, Koivisto VA. Exercise-induced hypoglycaemia in IDDM patients treated with a short-acting insulin analogue. *Diabetologia*. 1995;38:106-11.
83. Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, Raskin P, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion. A randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:439-44.
84. Radermecker RP, Scheen AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20:178-88.
85. Raskin P, Holcombe JH, Tamborlane WV, Malone JI, Strowig S, Ahern JA, et al. A comparison of insulin lispro and buffered regular human insulin administered via continuous subcutaneous insulin infusion pump. *J Diabetes Complications*. 2001;15:295-300.
86. Tsui E, Barnie A, Ross S, Parkes R, Zinman B. Intensive insulin therapy with insulin lispro: a randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. *Diabetes Care*. 2001;24:1722-7.
87. American Diabetes Association. Continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care*. 2004;27Suppl1:S110.
88. Schade DS, Valentine V. To pump or not to pump. *Diabetes Care*. 2002;25:2100-2.
89. Heinemann L. Variability of insulin absorption and insulin action. *Diabetes Technol Ther*. 2002;4:673-82.
90. Lauritzen T, Pramming S, Deckert T, Binder C. Pharmacokinetics of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetologia*. 1983;24:326-9.
91. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2002;324:705-10.
92. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes*. 2000;49:2142-8.
93. Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26:1079-87.
94. Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, et al. Insulin Aspart CSII/MDI Comparison Study Group. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. *Diabetes Care*. 2005;28:533-8.
95. Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Trevisan R. Effect of continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily insulin injection with glargine as basal insulin: an open parallel long-term study. *Diabetes Nutr Metab*. 2004;17:84-9.
96. Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Trevisan R. Both continuous subcutaneous insulin infusion and a multiple daily insulin injection regimen with glargine as basal insulin are equally better than traditional multiple daily insulin injection treatment. *Diabetes Care*. 2003;26:1321-2.
97. Fahlen M, Eliasson B, Oden A. Optimization of basal insulin delivery in Type 1 diabetes: a retrospective study on the use of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin glargine. *Diabet Med*. 2005;22:382-6.
98. Doyle EA, Weinzierl SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care*. 2004;27:1554-8.
99. Colquitt JL, Green C, Sidhu MK, Hartwell D, Waugh N. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technol Assess*. 2004; 8:iii, 1-171.
100. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999;281:2005-12.
101. Dailey G. New strategies for basal insulin treatment in type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2004;26:889-901.
102. Hirsch IB. Intensifying insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2005;118Suppl5A:S21-6.
103. Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, Hamman RF, Kolterman OG. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes*. 1985;34:222-34.
104. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care*. 2004;27:2597-602.
105. Brekke HK, Jansson PA, Lenner RA. Long-term (1- and 2-year) effects of lifestyle intervention in type 2 diabetes relatives. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;70:225-34.
106. 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.
107. Hunt LM, Valenzuela MA, Pugh JA. NIDDM patients' fears and hopes about insulin therapy: The basis of patient reluctance. *Diabetes Care*. 1997;20:292-8.
108. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000;23Suppl2:B21-9.
109. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28:103-17.
110. Wright A, Burden ACF, Paisley RB, Cull CA, Holman RR, for the UK Prospective Diabetes Study Group. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care*. 2002;25:330-6.
111. Riddle MC, Schneider J, for the Glimepiride Combination Group. Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glimepiride versus insulin alone. *Diabetes Care*. 1998;21:1052-7.
112. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;130:389-96.
113. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992;327:1426-33.
114. Kreider M, Gerich J, Wittlin S. Bedtime insulin in noninsulin dependent diabetes mellitus: rationale, safety, efficacy and recommendations. *Diabetes Nutr Metab*. 1997;10:82-93.
115. Peters AL. Insulin plus a sulfonylurea agent for treating type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 1991;115:45-53.
116. Pugh JA, Wagner ML, Sawyer J, Ramirez G, Tuley M, Friedberg SJ. Is combination sulfonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients? *Diabetes Care*. 1992;15:953-9.
117. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. *Arch Intern Med*. 1996;156:259-64.
118. Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:758-67.
119. Shank ML, Del Prato S, De Fronzo RA. Bedtime insulin/daytime glipizide: effective therapy for sulfonylurea failures in NIDDM. *Diabetes*. 1995;44:165-72.
120. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, Stolk RP, Valk GD. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD003418.
121. Riddle MC. Timely addition of insulin to oral therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:395-6.
122. Wulfele MG, Kooy A, Leher P, Bets D, Ogterop JC, Borger van der Burg B, et al. Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:2133-40.
123. Strowig SM, Avilés-Santa ML, Raskin P. Improved glycemic control without weight gain using triple therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1577-83.
124. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA*. 2002;287:360-72.
125. Fritsche A, Schmulling RM, Haring HU, Stumvoll M. Intensive insulin therapy combined with metformin in obese type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol*. 2000;37:13-8.
126. Ponssen HH, Elte JW, Wheat P, Schouten JP, Bets D. Combined metformin and insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2000;22:709-18.
127. Riddle MC. Glycemic management of type 2 diabetes: an emerging strategy with oral agents, insulins, and combinations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34:77-98.
128. Zimmerman BR. Sulfonylureas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997;26:511-21.
129. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996;334:574-9.
130. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM: meta-analysis. *Diabetes Care*. 1999;22:33-7.
131. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A; PROactive Study Group. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care*. 2004;27:1647-53.
132. Phillips LS, Grunberger G, Miller E, Patwardhan R, Rappaport EB, Salzman A. The Rosiglitazone Clinical Trials Study Group: once- and twice-dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:308-15.
133. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI. The Rosiglitazone Clinical Trials Study Group: rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:280-8.
134. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control

- in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study: the Pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care*. 2000;23:1605-11.
135. Strowig SM, Aviles-Santa ML, Raskin P. Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and troglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:1691-8.
 136. Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Kosiborod M, Foody JM, Setaro JF, et al. Insulin-sensitizing antihyperglycemic drugs and mortality after acute myocardial infarction: insights from the National Heart Care Project. *Diabetes Care*. 2005;28:1680-9.
 137. Hartung DM, Touchette DR, Bultemeier NC, Haxby DG. Risk of hospitalization for heart failure associated with thiazolidinedione therapy: a medicare claims-based case-control study. *Pharmacotherapy*. 2005;25:1329-36.
 138. Delea T, Hagiwara M, Edelsberg J, Oster G. Exposure to glitazone anti-diabetics and risk of heart failure among persons with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39SupplA:184A.
 139. Huang A, Raskin P. Thiazolidinediones and insulin: rationale for use and role of combination therapy in type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol*. 2005;4:205-20.
 140. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71.
 141. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes. An interim analysis. *N Engl J Med*. 2007;357:28-38.
 142. Kazi D. Rosiglitazone and implications for pharmacovigilance. *BMJ*. 2007;334:1233-4.
 143. Krall RL. Cardiovascular safety of rosiglitazone. *Lancet*. 2007;369:1995-6.
 144. AEMPS. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Nota informativa 2007/05: Rosiglitazona y pioglitazona: Incremento de riesgo de fracturas en mujeres.
 145. Hasche H, Mertes G, Bruns C, Englert R, Genthner P, Heim D, et al. Effects of acarbose treatment in Type 2 diabetic patients under dietary training: a multicentre, double-blind, placebo-controlled, 2-year study. *Diabetes Nutr Metab*. 1999;12:277-85.
 146. Furlong NJ, Hulme SA, O'Brien SV, Hardy KJ. Repaglinide versus metformin in combination with bedtime NPH insulin in patients with type 2 diabetes established on insulin/metformin combination therapy. *Diabetes Care*. 2002;25:1685-90.
 147. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26:3080-6.
 148. Bastyr EJ, Stuart CA, Brodows RG, Schwartz S, Graf CJ, Zagar A, et al. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA1c. *Diabetes Care*. 2000;23:1236-41.
 149. Kilo C, Mezitis N, Jain R, Mersey J, McGill J, Raskin P. Starting patients with type 2 diabetes on insulin therapy using once-daily injections of biphasic insulin aspart 70/30, biphasic human insulin 70/30, or BPH insulin in combination with metformin. *J Diabetes Complications*. 2003;17:307-11.
 150. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. Glimperide combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine Hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;138:952-9.
 151. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, Paquot N. Insulin detemir (Levemir). *Rev Med Liege*. 2005;60:814-9.
 152. Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, Draeger E, Bolinder J. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin Ther*. 2004;26:724-36.
 153. Christiansen JS, Vaz JA, Metelko Z, Bogoev M, Dedov I. Twice daily biphasic insulin aspart improves postprandial glycaemic control more effectively than twice daily NPH insulin, with low risk of hypoglycaemia, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2003;5:446-54.
 154. Riddle MC. Making the transition from oral to insulin therapy. *Am J Med*. 2005;118Suppl5A:S14-20.
 155. Buse J. Combining insulin and oral agents. *Am J Meal*. 2000;108Suppl6A:S23-32.
 156. Landstedt-Hallin L, Adamson U, Arner P, Bolinder J, Lins PE. Comparison of bedtime NPH or preprandial regular insulin combined with glibenclamide in secondary sulfonylurea failure. *Diabetes Care*. 1995;18:1183-6.
 157. Gray A, Raikou M, McGuire A, Fenn P, Stevens R, Cull C, et al. Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 2000;320:1373-8.
 158. Valentine WJ, Palmer AJ, Lammert M, Nicklasson L, Foos V, Roze S. Long-term clinical and cost outcomes of treatment with biphasic insulin aspart 30/70 versus insulin glargine in insulin naive type 2 diabetes patients: cost-effectiveness analysis in the UK setting. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:2063-71.
 159. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, et al. Initiating Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: A comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care*. 2005;28:260-5.
 160. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med*. 2005;352:174-83.
 161. Chen HS, Hwu CM, Kwok CF, Yang HJ, Shih KC, Lin BJ, et al. Clinical response and patient acceptance of a prefilled, disposable insulin pen injector for insulin-treated diabetes. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1999;62:455-60.
 162. Dunbar JM, Madden PM, Gleeson DT, Fiad TM, McKenna TJ. Premixed insulin preparations in pen syringes maintain glycemic control and are preferred by patients. *Diabetes Care*. 1994;17:874-8.
 163. D'Eliseo P, Blaauw J, Milicevic Z, Wyatt J, Ignaut DA, Malone JK. Patient acceptability of a new 3.0 ml pre-filled insulin pen. *Curr Med Res Opin*. 2000;16:125-33.
 164. Raskin P, Bode BW, Marks JB, Hirsch IB, Weinstein RL, McGill JB, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes: a randomized, parallel-group, 24-week study. *Diabetes Care*. 2003;26:2598-603.
 165. Herman WH, Ilag LL, Johnson SL, Martin CL, Sinding J, Al Harthi A, et al. A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1568-73.