

# ANALOGOS EN EL REGIMEN BASAL/BOLO. INSULINIZACION OPORTUNA EN DIABETES TIPO 2. Revisión

*Freddy J. Frontado Ortiz*

Adjunto II, Endocrinólogo del Servicio de Medicina Interna, Hospital Dr. Domingo Guzmán Lander IVSS (Las Garzas) Barcelona, Estado Anzoátegui. Venezuela.

## RESUMEN

La diabetes es una patología difícil de tratar. Actualmente la insulina sigue siendo el pilar fundamental, y las estrategias de tratamiento de reemplazo tienen por finalidad reproducir el perfil de secreción normal de insulina, para lograr así el control efectivo en los niveles de glucemia basal y postprandial. Con una combinación adecuada de análogos de insulina, se puede lograr ese control óptimo de la glucemia, recomendado por las diferentes asociaciones y organizaciones mundiales, dedicadas al estudio y control de la diabetes. En este artículo se realiza una revisión sobre la fisiopatología de la diabetes mellitus Tipo 1 y Tipo 2, como base para dirigir el tratamiento usando las nuevas insulinas (análogos), en cada una de ellas. Pero necesitamos superar los mitos y las barreras, que tienen los médicos y sus pacientes, a los regímenes de tratamiento con insulina. **Palabras clave:** Diabetes tipo 1, régimen de insulina basal/bolo, análogos de insulina, diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia pancreática

## ABSTRACT

Diabetes is a difficult disease to treat. Currently, insulin is still the mainstay. Treatment strategies are aimed to reproduce the normal secretory profile of insulin to achieve the effective control in the fasting and postprandial plasma glucose levels. Mostly, with an appropriate combination of insulin analogues, an optimal control of blood sugar could be achieved, such as recommended by the different worldwide associations and organizations, dedicated to the study and control care of diabetes. This article is a review of the pathophysiology of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus as the support for treatment in each one of its, but we still need to dispel myth and removing barriers of acceptance about these insulin regimens treatments in physicians and patients.

**Key words:** Type 1 diabetes mellitus, basal/bolus insulin therapy, insulin analogues, type 2 diabetes mellitus, pancreatic insufficiency

La prevalencia de Diabetes Mellitus<sup>1,2,3</sup> está incrementando en todo el mundo y la insulina sigue siendo el pilar fundamental en su tratamiento<sup>4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15</sup>. La estrategia de terapia de reemplazo de insulina obliga a reproducir su perfil de liberación fisiológica en respuesta a los niveles postabsortivos, en periodo basal, y postprandial de la glucemia, para alcanzar el control metabólico riguroso establecido en evidencias publicadas, por expertos y por organizaciones internacionales<sup>4,5,7,9,10,12,13,14, 16,17,18,19,20,21, 22, 23</sup>.

## TERAPIA DE REEMPLAZO DE INSULINA

El propósito de la terapia de reemplazo de insulina en diabetes es reponer la falla Total (Tipo 1) o la Deficiencia Progresiva (tipo 2)<sup>4,13,14,19,20,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35</sup>, de la secreción endógena, siempre imitando los patrones de secreción en el estado normal.

En el pasado la insulina estaba disponible, siempre en forma inyectable, solo en preparaciones obtenidas de desecado de páncreas de las especies animales bovina y porcina (ya en desuso), o de preparaciones purificadas del mismo origen. Actualmente, microorganismos (bacterias u hongos), son sometidos a procedimientos de ingeniería genética, DNA-recombinante<sup>36,37,38</sup> (Técnica r-DNA), que tiene como fin obtener, por replicación del DNA, una molécula idéntica a la insulina humana, con tiempo de acción corta (insulina regular) y una de tiempo de acción intermedia, que es la misma insulina regular, pero se le añaden componentes para retardar su acción (NPH, Neutral Protamine Hagedorm), usada como basal, pero en realidad, es de acción intermedia, ambos tipos son conocidas como "standard", no obstante, con éstas preparaciones, por su perfil farmacodinámico, resulta casi imposible

**Artículo recibido en:** Septiembre 2008. **Aceptado para publicación en:** Noviembre 2008.

**Dirigir correspondencia a:** Freddy J Frontado Ortiz. ffrontadoo49@yahoo.com

reproducir la curva de secreción de insulina endógena<sup>4,7,10,11,12,13,14,18,19,20,37</sup>, tanto en su secreción basal como en su secreción aguda o prandial (1ª fase<sup>28</sup>). Consecuentemente, la variedad de preparaciones de insulinas esta creciendo, con la finalidad de mejorar su papel de sustitución, mas parecido al páncreas normal y conjuntamente, los métodos estrategias ó regimenes de administración, para facilitar ésta sustitución.

### INSULINA HUMANA REGULAR DE ACCION CORTA Y DE ACCION INTER-MEDIA

La insulina Humana Regular, al ser inyectada en el espacio subcutáneo, no ingresa al torrente sanguíneo de inmediato (principio de disociación de la insulina<sup>39</sup>), lo cual implica retardo en su acción, así, al ser usada como insulina prandial (o bolo), para poder contrarrestar la hiperglucemia postprandial, en tiempo similar, requiere sea administrada 20 o 40 minutos antes de la comida.

Las insulinas Humanas de acción Intermedia: NPH y Lenta<sup>4,6,8,9,10,15,18,19,20,36,37,40,41,42</sup>, son usadas para aproximarse a la secreción basal. La insulina NPH, no es realmente una insulina "basal", inicia su acción entre 40 a 60 minutos, con un "pico" hacia las 4-6 horas y una caída o "valle" cerca de las 8 a 10 horas, no mantiene el nivel (basal) constante, necesita al menos 2 inyecciones diarias, con riesgo de hiperglucemia en el ayuno (valle) e hipoglucemia en los picos, además con mucha variabilidad intra e ínter paciente.

La insulina Lenta es muy parecida a la anterior, pero con una duración efectiva de acción de aproximadamente 16 a 18h. Tienen la desventaja de que por la duración de su efecto, al superponerse con los picos de la insulina regular, puede inducir hipoglucemia postprandial tardía, con riesgo aumentado de hipoglucemia nocturna, si se administra a la hora de la cena y no antes de dormir<sup>4,6,18,42,43</sup>.

La insulina Ultralenta<sup>42</sup>, de mayor duración de acción que la insulina LENTA, falla en mantener ésa acción hasta por 24 horas, además ha demostrado muchas variaciones intra-paciente, con modestos pero erráticos picos, causa de severas e impredecibles hipoglucemias. (Tabla 1).

**Tabla 1. Farmacocinética de las preparaciones de Insulina Humana y Análogos**

	Inicio de Acción (h)	Pico (h)	Duración de Acción (h)
<b>Insulina Humana</b>			
- Regular	0.5-1	2-4	6-10
- NPH	1-3	5-7	10-20
- Lenta®	1-3	4-8	10-20
- Ultralente®	2-4	Impredecible	16-20
<b>Análogos Prandiales</b>			
- Lispro	5 min-15 min	1	4-5
- Aspart	5 min-15 min	1	4-5
- Glulisine	5 min-15 min	1	4-5
<b>Análogos Basales</b>			
- Glargine	1-2	Flat	~24
- Detemir	1-4	Pico a 6 h	16-22

### ANALOGOS DE ACCION CORTA Y DE ACCION PROLONGADA

Los inconvenientes y limitaciones de las insulinas Regulares, han sido superados por los análogos de insulina<sup>10,11,13,36,37,38,39,40,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66</sup>, que eliminan sus amplias, variables e inconsistentes ratas de absorción.

Durante la pasada década, se han desarrollado tres análogos de acción Ultra-rápida y dos de acción Prolongada ó basal, buscando reproducir el patrón de secreción fisiológica de insulina y obtener el adecuado control glucémico. Cambios, sustituciones y reemplazo de aminoácidos y anexo de cadenas laterales, en posiciones definidas de la molécula de insulina humana (Tecnología DNA-recombinante<sup>36,37,38</sup>), cambian las propiedades biológicas, fisicoquímicas y farmacocinéticas de la insulina, modificando su "Rata de Disociación"<sup>10,11,37,38,39,59</sup> (de hexámeros → a dímeros → a monómeros), modificación ésta, que determina el grado y velocidad de absorción desde el sitio de inyección, así, los nuevos análogos, permiten se pueda alcanzar las concentraciones adecuadas en el tiempo requerido, lo que no es posible cuando se usan insulinas regulares.

Los Análogos de acción Ultra-rápida: lispro<sup>5,10,11,36,38,40,41,44,47,48,50,67,68</sup>, aspart<sup>5,11,12,36,37,44,48,52,69</sup> y glulisine<sup>5,10,11,13,36,39,44,45,46,48</sup>, presentan una rata de disociación muy rápida, es decir pasan de hexámeros a monómeros en menos tiempo que la insulina regular, por lo tanto, alcanzan su máxima concentración en tiempo

mucho mas corto que ésta última, con pico de acción @ 60 minutos. La principal característica de éstos análogos ultrarrápidos es su perfil farmacocinético, que imita la 1ª fase<sup>28</sup> de secreción de insulina al estímulo fisiológico de la glucosa<sup>32,33,34,35</sup>. Esta característica los convierte en el componente ideal “bolus” en el régimen basal/bolus, pero se debe considerar que solo tienen acción prandial, y no cubre las necesidades basales de insulina. (Tabla 1)

Por otra parte, en el diseño de un análogo que supere las deficiencias de las insulinas de acción intermedia, NPH, Lente y Ultralenta, cuando son usadas como basal, surge insulina **Glargina**<sup>5,6,8,10,11,13,19,20,29,36,38,39,40,41,42,43,44,48,51,53,54,55,57,58,59,60,70,71,72,73,74,75,76</sup> como el primer, y único análogo Basal, con duración prolongada, que mantiene una concentración casi constante (plana) durante su tiempo de acción, sin picos y su efecto puede ser reproducible inter e intra-individuo.

Estas características, de insulina basal ideal, las cumple a cabalidad la Insulina Glargina, los cambios en su molécula, donde se cambia el aminoácido Asparagina por Glycina en la posición 21 de la cadena A y se le agregan dos moléculas de Arginina en la posición 30 de la cadena B, éstos cambios le confiere propiedades específicas en su farmacodinamia, que dan como resultado una preparación acidificada, que modifica su punto isoelectrico, y es soluble solo a pH 4, por lo que a pH fisiológico precipita inmediatamente después de su inyección subcutánea<sup>10,11,36,38,39,51,59,60</sup>, dando mayor estabilización en el estado de hexámeros, lo que retarda su disociación y por ende, su absorción, que se hace de forma lenta, pero constante, con muy poca variabilidad<sup>66</sup>, pues no depende de su reacción con otras proteínas, solo de sus características fisicoquímicas propias, proporcionando un efecto mas allá de las 24 horas y con menos riesgo de hipoglucemias<sup>8,42,43,49,51,53,54,74,75,76</sup>, siendo éste el comportamiento que mejor imita al patrón fisiológico, para reemplazar la secreción basal de insulina. (Tabla 1.)

Desde hace pocos años, está en varios países europeos un nuevo análogo de insulina a ser colocada en el espacio de los análogos basales: Insulina Detemir<sup>61,62,63</sup>. Se trata de una insulina a la que se le añade, como cadena lateral en la posición 29 (Lys) de la cadena beta, un ácido graso (ácido mirístico), que permite su unión, con gran afinidad, a la albúmina subcutánea y

plasmática (método de Protracción<sup>61,62</sup>) lo que condiciona absorción lenta, por su unión a la proteína, y acción mas prolongada que la NPH, aproximadamente 16 a 21 horas, pero la duración de la acción es dependiente de la dosis administrada<sup>63,64,65</sup>, a dosis menores de 0,4 U/kg, presenta mas variabilidad intra-individual, y su duración de acción se acorta<sup>66</sup>. (Tabla 1) Al comparar las propiedades de las insulinas basales, y las ventajas de usar una u otra, se ha promocionado el uso de detemir, con reducido riesgo de hipoglucemias y menos aumento de peso<sup>63</sup>, pero estas propiedades son también dosis dependientes, solo a dosis menores de 0,4 U/Kg, y para sostenerlas se deberá sacrificar la duración de la acción, definido como el tiempo efectivo para mantener fija la tasa de infusión de glucosa (clamp euglucémico), con una sola dosis de insulina, ésta es una propiedad de suma importancia a la hora de definir el carácter basal de una insulina. Para evaluar esta propiedad, el artículo publicado por Pieber y col.<sup>65</sup> 2007, compara head-to-head a detemir y glargine, pero lo hace con un diseño de comparación de grupos paralelos, donde cada grupo tiene asignada la insulina a estudiar, y cada paciente, prueba el comportamiento de solo la insulina asignada a su grupo. En cambio el artículo publicado por Porcelatti y col<sup>66</sup> 2007, que también compara head-to-head detemir y glargina, pero usando un diseño de comparación de grupos cruzado (cross over), donde cada paciente prueba primero una insulina y al cruzarse los grupos prueba la otra; éste estudio, de Porcelatti et. al., evidencia que el tiempo de acción de detemir fue de  $\approx$  17,5 horas, contra 24 horas de glargina. Insulina detemir no cumple completamente con los parámetros que definen a una insulina basal ideal, por su duración de acción, como sí lo hace Insulina glargina<sup>66</sup>.

## ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO CON INSULINA EN DIABETES TIPO 1

Lo importante a considerar en diabetes tipo1 es que la insuficiencia de la célula- $\beta$  es abrupta y total por lo que la restitución debe ser completa y cumpliendo el patrón fisiológico de secreción endógena de insulina. Consideremos ahora, la aplicación de las insulinas disponibles en la actualidad y la ventaja de usar los análogos, como los que se adaptan más fielmente al ese patrón fisiológico.

### Régimen de Dos Dosis Diarias Mezcladas

Consiste en la combinación de dos dosis, una en el desayuno y una en la cena, en una sola inyectora, donde se mezcla insulina NPH e insulina Regular (no análogos)<sup>4,6,7,13,18,20,37</sup>.

Este esquema permite que, con la primera dosis, la insulina de acción Regular alcance su mayor efecto entre desayuno y almuerzo mientras que la insulina de acción intermedia (NPH), cubra hasta poco antes de la cena. La segunda dosis, se administra antes de la cena, así se busca que la acción de la insulina Regular sea efectiva hasta antes de dormir y la insulina de acción Intermedia se encargaría de intentar la cobertura del requerimiento de Insulina basal durante la noche y hasta antes del desayuno. Las proporciones de la dosis de cada tipo de insulina dependerán de las necesidades individuales del paciente.

En algunos casos se podría usar las preparaciones de insulinas mezcladas previamente (pre-mix) 70/30<sup>29,37,72,77</sup> en una proporción de 70% de insulina NPH / 30% de insulina regular, en cada dosis o la pre-mix 75/25, que contiene 75% insulina intermedia Standard / 25% de análogo Lispro<sup>40,49,50</sup>. Pero éstas “premezclas”, no son recomendables en pacientes diabéticos tipo1 por la muy poca flexibilidad para ajustarse al requerimiento individual de cada componente de insulina y de cada paciente, que pueden variar sustancialmente. En el diabético tipo 2, pueden ser una alternativa cómoda para el paciente, si su requerimiento de cada componente, es similar al de la preparación premezclada.

### Régimen de Múltiples Inyecciones Diarias (MDI)

Esta estrategia es ampliamente usada en pacientes diabéticos Tipo1, consiste en dos inyecciones de insulina NPH o insulina de acción Lenta en el desayuno y antes dormir, más 2 o 3 inyecciones de Insulina Regular antes de las comidas principales. La segunda dosis que se da antes de dormir (bt), en vez de en la cena, es con la idea de disminuir el riesgo de hipoglucemia nocturna y “tratar de cubrir” la secreción basal durante la noche.

Una variante, de éste régimen, es sustituir la insulina regular por los análogos de insulina de acción corta (ultra-rápidos) Lispro, Aspart o Glulisine; los picos de éstas preparaciones, análogos, imitan mas fielmente la secreción prandial de insulina, pero, al usar análogos, se

debe cambiar también la intermedia standard, pues si se mantienen éstas, se quedan sin cobertura las últimas horas de la tarde o noche temprana y las primeras de la mañana<sup>70</sup>, pues NPH o lenta no son insulinas basales realmente. En esta variante, Insulina Glargina es la alternativa como insulina basal, su nivel sanguíneo plano y prolongado por más de 24 horas<sup>8,14,20,41,51,53,55,70,73,75</sup>, simula más estrechamente la **secreción basal de insulina**.

### Terapia con Bombas (BISI)

Se fundamenta en la administración subcutánea, continua, de pequeñas dosis de insulina usando un dispositivo de infusión programada<sup>8,10,11,12,13,68</sup>. Es un procedimiento alternativo al régimen MDI<sup>8,55,68</sup>, en cuanto a efectividad, pero mas cómodo para el paciente. Las bombas son capaces de administrar en forma continua insulina de acción ultrarrápida<sup>10,11,12,13,44,45,46,47,68</sup>, a una dosis programable previamente, para simular el patrón de secreción fisiológico en ayunas y entrecomidas, y los Bolus, a la hora de las comidas, se obtienen por la presión a un botón en la bomba, que administra, de forma inmediata, la cantidad requerida. En el presente, este sistema es lo más cerca que tenemos en el mercado, al páncreas artificial.

Comparado con el régimen MDI, éste de bombas, dan mas flexibilidad al paciente, con igual alcance en el control glucémico, pero no es de uso masivo, es costoso, requiere bastante conocimiento técnico del dispositivo, educación, motivación, entrenamiento y dedicación para el monitoreo constante de la glucosa durante todo el día, para lograr optimizar el control requerido.

### Insulina inhalada (IDPI- Inhaled dry powder insulin)

Debido a que las inyecciones son una de las barreras al uso de insulina, este tipo de preparación vendría a sustituir la inyección por una forma menos traumática y mas cómoda<sup>10,11,67,78,79,80,81,82</sup>, en pacientes diabéticos que necesiten insulina. Esta preparación se puede combinar con insulina basal Glargina<sup>13,48,67,80,81,82</sup> como el componente prandial en el esquema basal-bolus. No debe ser usada en fumadores, ni pacientes que requieran pequeñas dosis<sup>78,79</sup>. Actualmente se encuentra en reconsideración la aprobación para su uso



## Régimen Basal / Bolus

Ha sido introducido recientemente como un nuevo procedimiento terapéutico y puede ser definido como la forma más fisiológica de imitar la secreción endógena de insulina, usando un componente de insulina de acción prolongada (análogo basal) y un componente de insulina de acción ultrarrápida (análogo prandial) que simule la secreción de un páncreas intacto es por eso que se le denomina basal-bolus<sup>5,13,18,45,47,73,74,76,78,83</sup>.

Consiste en usar la combinación de dos tipos diferentes de análogos de insulina, capaces de imitar el patrón de secreción post-absortivo y postprandial con el requerimiento adecuado para controlar la hiperglicemia y con el menor riesgo de hipoglucemias

El componente basal debe cubrir el 50% del requerimiento total diario<sup>8,40,49,51,59,66,70</sup> que se refiere a controlar la producción hepática de glucosa en ayunas, durante la noche y entre comidas.

El componente "bolus" debe cubrir el requerimiento restante e imitar la 1ª fase<sup>28</sup> de secreción de insulina, para controlar las incursiones agudas de la hiperglucemia postprandial<sup>8,10,11,46,47,49,52,67,70</sup>. Idealmente éste método necesita los siguientes requerimientos:

### Insulina Basal

- Mantener el nivel de insulina constante durante todo el día (plano)
- Suprimir la producción hepática de glucosa entre comidas y durante la noche
- Cubrir el 50% del requerimiento total de Insulina

### Insulina Bolo (prandial):

- Proveer el Pico inmediato de insulina necesario en la 1ª hora (1er pico)
- Limitar la hiperglucemia durante el estado Postprandial
- Cubrir ~10-20% del total del requerimiento diario, en cada comida

Desafortunadamente no hay una preparación de insulina única, que incluya los dos componentes, por eso debemos recurrir a combinar un análogo como componente basal y otro análogo como componente prandial (bolus), que deben ser administrados por separado, en respuesta a la glucemia basal o prandial, cumpliendo con el patrón de secreción de insulina

La sugerencia es que el uso de Análogos de insulinas ultrarrápidas antes de las comidas, con la adición de una sola dosis de insulina Glargine antes de dormir (bt), o a cualquier hora del día<sup>11,13,16,41,42,43,51,53,54,55,59,60,69,70,74,76</sup> optimiza el control de la hiperglucemia de ayuno con pocos episodios de hipoglucemia nocturna.

## ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO CON INSULINA EN DIABETES TIPO 2

El uso de insulina en DMT2 ha sido tradicionalmente "pospuesto" por años, el médico se ha ceñido a un algoritmo por "pasos", propuesto por asociaciones, federaciones y expertos internacionales<sup>21,22,23</sup>, que se deben "mantener" hasta alcanzar la meta propuesta, de cifras de hemoglobina glicada A1c (HbA1c)<sup>7,83</sup>. Es solo que, cuando el médico, guiado por ese algoritmo, considera, que con el uso de hipoglicemiantes orales no "alcanza las metas" propuestas, llaman a este hecho "falla secundaria"<sup>29,84</sup> del tratamiento, y es entonces, cuando para el siguiente paso, "debe tomar la decisión de iniciar" el tratamiento con Insulina. Recientemente se ha considerado que esta conducta terapéutica es un acto de "retardar" el uso de insulina en un paciente que ha perdido, progresivamente, la capacidad tanto anatómica (disminución de la masa) como funcional (disminución de la capacidad de respuesta secretoria) de sus células-β<sup>232,33,34,35</sup>, y por supuesto, no responderá, con la secreción adecuada de insulina, al estímulo fisiológico de la glicemia, ni al estímulo con hipoglicemiantes orales tipo Secretagogos y, por lo tanto, no podrá alcanzar las metas propuestas de control de glucemia representados por el nivel de A1c. A este retardo se le ha denominado: Inercia clínica<sup>25</sup>

Es una barrera a superar, inducir al médico a reconocer el momento oportuno como el momento de la insuficiencia pancreática, que podemos identificar midiendo algunos parámetros de función del páncreas como son: los niveles de Péptidos-C, índice Insulina/proinsulina, niveles de Amylina, y de más fácil medida, la glucemia posprandial<sup>24,28,32,33,34,35,69,85</sup>.

Hay crecientes evidencias que sugieren que el tratamiento con insulina en el momento oportuno del curso natural de la Diabetes tipo 2, ofrece ventajas incuestionables, regulando los niveles de glucosa y retardando la aparición de

complicaciones vasculares, a medida que va decayendo la actividad pancreática<sup>32,33,34,35,85,86</sup>, pero si se intenta el control glucémico tardíamente, con regímenes intensificados, con hipoglicemiantes orales o con insulina, para revertir el riesgo macrovascular, tendrá resultados poco alentadores<sup>87,88,89,90</sup>, además, la variabilidad aguda de la glucosa, es un fuerte predictor de crisis de hipoglucemia severa, que induce stress oxidativo, que pueden pasar desapercibidas si estamos monitoreando la A1c, como parámetro evaluador del tratamiento que puede estar dentro de la meta, pero a costa de crisis de hipoglicemias.

El compromiso progresivo de la célula- $\beta^2$  en la dinámica de la secreción de insulina<sup>4,15,18,24,25,26,27,28,30,31,32,33,34,35,69,84,85,86,91</sup> con consecuentes niveles insuficientes de insulina endógena para poder compensar la resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos, muestran el Defecto Fisiopatológico Dual de la Diabetes Mellitus tipo 2<sup>9,24,26,27,30,31,32,33,34,35,83,92,93,94</sup> que son la causa de la hiperglucemia basal sostenida, pero sobre todo hiperglucemia postprandial que indica la pérdida de la 1ª fase<sup>28,32,33,34,35</sup> de secreción de insulina; éste momento, en la evolución de la diabetes tipo 2, marca la poca o nula respuesta de la célula beta, para secretar insulina, al estímulo fisiológico de la hiperglicemia o al tratamiento oral con secretagogos como Sulfonilúreas, Meglitinidas, análogos de GLP-1<sup>85,86,91,95</sup>, inhibidores de la DPP-IV<sup>86,91,95</sup> o análogos de Amilina<sup>102</sup>; que no podrán incrementar los niveles de insulina endógena, en una célula- $\beta^2$  insuficiente, con una capacidad de respuesta mermada; es ésta la razón fisiopatológica, que se debe usar para identificar el momento ideal para el Inicio Oportuno<sup>35</sup> de tratamiento con Insulina, en sustitución al páncreas y no usar un objetivo terapéutico (alcanzar la meta) para tal fin. La insulinización en este momento, debe reestablecer el control adecuado de glucemia en pocas semanas, y por supuesto, así, sí se alcanzará el objetivo terapéutico, meta de A1c, cuyos valores dependen del nivel de glucosa (en ayunas y postprandial) unida, irreversiblemente, a la hemoglobina-A circulante y no se modificará durante todo el tiempo de vida del glóbulo rojo, dos o tres meses, aun cuando en pocas semanas se modifiquen los valores de glicemia. La A1c no registra la variabilidad aguda de los niveles de glucosa, y si se insiste en permanecer usando

secretagogos, en un páncreas insuficiente, se verá, como el nivel de A1c, en vez de bajar, puede ir en aumento, pues no se ha corregido la hiperglicemia, como lo señala en su trabajo Brown et al.<sup>25</sup>, donde, los pacientes que ingresan al estudio, al principio de aplicación del algoritmo tenían 7,5% de A1c, pero, después de 10 años de observación, mostraron 9,6% de A1c, cuando se decidió cambiar a insulina. Se evidencia que, usando el objetivo terapéutico para definir el momento oportuno para inicio de insulina, puede ser (...y es) demasiado tarde. El nivel de glucosa en ayunas, la glucosa postprandial y la hemoglobina glicada A1c (HbA1c), han sido usadas como parámetros para evaluar el control en el paciente diabético a corto y largo plazo, usando diversos regímenes terapéuticos<sup>4,6,7,8,9,12,13,14,15,16,17,18,19,20,43,56,68,73,82,84</sup>, pero, mas recientemente, el Dr. David Nathan, investigador principal del International AD-AGE Trial (HbA1c-Derived Average Glucosa)<sup>96,97</sup>, un estudio preparado para confirmar la relación entre el promedio de la glucosa y los niveles de A1c, lo presentó en la Reunión anual de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), en Chicago USA, Junio 2007, donde plantea que..."los pacientes tienen un problema de glucosa, no de hemoglobina..." "...éste valor pudiera ayudarlos a entender mejor su enfermedad" ....Tambien, en la reunión anual del Grupo Europeo para el estudio de la Diabetes (EASD), en Ámsterdam Septiembre 2007, el Dr. Robert Heine, presentó los resultados<sup>98</sup> de este estudio, y dice que esos resultados podrían cambiar el uso del valor absoluto de la HbA1c, por este nuevo parámetro propuesto: Promedio de glucosa sanguínea derivado de A1c ("en vez de HbA1c"<sup>96</sup>).

Los autores proponen que la de variación del valor absoluto de A1c, es muy lento en comparación con la variación que experimenta el nivel de la glucosa, cuando se aplica algún tratamiento. Creen los autores, que puede suceder que con el tratamiento intensivo se logre disminuir, agudamente la glicemia, pero la A1c no variará en el mismo tiempo agudo (necesita de 90 a 120 días para registrar modificación y podría ser tardía la toma de decisión de cambiar o no el tratamiento), por eso, si lo que se está monitoreando es la glicemia (y su promedio), sí se podrá ver, a tiempo, la efectividad, o no, del tratamiento y no pasarían desapercibidas hipoglucemias importantes.

Reportando los resultados de la glicohemoglobina como el derivado del promedio de la glucosa, dice Nathan, pudiéramos ver la ventaja de reportar la glicemia crónica en las mismas unidades que el paciente usa en su auto monitoreo diario. Por esas razones, el auto control continuo de la glicemia, y usando promedio como parámetro de control a largo plazo, podría ser un método alternativo, y más seguro, que los niveles absolutos de HbA1c.

## **BARRERAS EN LA TERAPIA INSULINICA.**

Sabemos que desde que se plantea la posibilidad de tratamiento con insulina en el paciente diabético tipo2, se presenta una "resistencia" a su uso. Cuando se revisan en profundidad, terminan siendo solo mitos, que se pueden superar con el conocimiento farmacológico de la insulina y sus acciones en el individuo. Esos puntos de resistencia son llamados Barreras, las más mencionadas son:

- a. La ganancia de peso,
- b. El riesgo de hipoglucemias,
- c. El mito de que la insulina "es" para diabéticos tipo 1 y no es apropiada para tipo 2, y
- d. Más notable aun es el concepto errado que puede aumentar el riesgo a complicaciones vasculares crónicas: cardiovascular, cerebrovascular, amputaciones, ceguera e insuficiencia renal.

La posibilidad de que el tratamiento con insulina en diabetes tipo2 produzca o aumente un estado de hiperinsulinismo hace crecer el miedo a la potencial aceleración de la aterosclerosis(?) y la precipitación de las complicaciones (ceguera, IM, ACV, IRC, etc). A la fecha no hay evidencias médicas que así lo sugieran, ni que indique que, el riesgo vascular (cardíaco o de otro lecho macrovascular) aumente, con el nivel de insulina exógena en sangre, parece ser más bien un mito popular, como se ha demostrado en diferentes ramas del UKPDS<sup>30,31,84</sup>. Más recientemente, hay varios trabajos que relacionan de manera inversa el control intensivo de la glicemia y el riesgo vascular por aterosclerosis<sup>90,92,93,94</sup>, en estos estudios, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial<sup>87,88,99</sup> Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial<sup>88,99,100</sup> y Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)<sup>90</sup>, evidencian que con el

control intensivo de la glicemia, expresada en nivel de HbA1c por debajo de 6,5 o 6%, no se detiene o se revierte el riesgo de enfermedad cardiovascular, que es el desenlace estudiado, indicando, que la hiperglicemia no es la causa principal del riesgo de enfermedad macrovascular. Este hecho también ha sido publicado anteriormente en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS<sup>30,31</sup>), donde con el tratamiento intensivo la disminución de las lesiones macrovasculares solo fue de 14%, pero las microvasculares fue de promedio 40% (entre 37 y 43). En el estudio ADVANCE, donde se compara el efecto de un hipoglicemiante tipo secretagogo, y un antihipertensivo tipo inhibidor de la ECA, se evidencia, que es más beneficioso controlar la inflamación<sup>92,93,94</sup> que produce disfunción endotelial, por hiperactividad de la Angiotensina-II, clínicamente expresado como hipertensión, usando el fármaco específico para esta alteración fisiopatológica, que disminuir los valores de glicemia con un potente secretagogo de insulina. Más aun, en el Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction DIGAMI trial<sup>101</sup>, que evaluó los efectos de la infusión de insulina en pacientes diabéticos Tipo 2 con infarto al miocardio (IM), muestra que la terapia con insulina más bien mejora el pronóstico (disminución de 28% en las muertes), por lo que recomienda el uso de insulina incluso en el periodo agudo del IM y para disminuir la Enfermedad Vascular cardíaca en pacientes con alto riesgo; es más, ante cualquier enfermedad aguda tratada en UCI, se debe insulinar al paciente, además de la terapia para la patología de base, a fin de mantener niveles de glucosa por debajo de los 100 mg/dL<sup>8,10,12,13,16</sup>, para disminuir el riesgo de muertes. En pacientes obesos, con DMT2, tratados con insulina<sup>4,6,7,9,12,13,14,15,18,20,43,71,77</sup>, apartando la ganancia de peso, otros factores de riesgo Cardiovascular<sup>92,93</sup>, como la hipertensión arterial, no se modificó, y la dislipidemia mejoró, lo que reta a los que piensan que la terapia con insulina afecta negativamente a los pacientes con Síndrome de Resistencia a la insulina<sup>75,92,93,94</sup>, y particularmente a éstos dos componentes del Síndrome, como son la Hipertensión Arterial y la dislipidemia.

Las "complicaciones vasculares" (y no sólo cardiovasculares), ya pueden estar presentes en mas del 50% de los diabéticos tipo2, muchos años antes de presentarse la hiperglucemia<sup>92,93</sup>,

que es el momento en el que se hace el diagnóstico, por lo que ésta solo aporta una contribución al deterioro vascular (disfunción endotelial) pre-existente, “glicosilando” las proteínas (efecto de glucotoxicidad).

La terapia con insulina en Diabetes Tipo 2 mejora la resistencia a la insulina a nivel endotelial, disminuyendo el riesgo ateromatoso<sup>94</sup>.

El éxito de superar las barreras siempre dependerá de el nivel de comprensión del médico acerca de las características fisiopatológicas de la Diabetes Mellitus Tipo 2 para comprender el papel de la Insulina, y su uso “a tiempo”, oportuno, para alcanzar el objetivo terapéutico de uso en la actualidad: Control metabólico con Glicemia en ayunas ( $\leq 100$  mg/dl), Glicemia Postprandial ( $d \leq 140$  mg/dl), y HbA1c ( $\leq 7\%$ )<sup>96,97,98</sup>

Con la aparición de los Inhibidores de la enzima DPP-IV<sup>86,91,95</sup>, también llamados potenciadores de GLP-1, para intentar corregir el defecto fisiopatológico dual (resistencia periférica a la acción de la insulina + falla del páncreas tanto de la célula- $\beta$  como de la célula- $\alpha$ ), puede estimular al médico, a preferir mantener la Terapia Oral en vez del inicio de la Terapia con Insulina, pero se debe tener en cuenta que la capacidad de respuesta secretoria pancreática, debe estar presente para que estos medicamentos sean efectivos.

Los Análogos de GLP-1<sup>86,91</sup>, se administran en inyecciones, al igual que la insulina, por lo que de inicio presentan una de las barreras más mencionadas al uso de insulinas, y los pacientes los asocian a “una insulina más”, así que se necesita mayor difusión de esta clase farmacológica y mejores programas de educación en diabetes para su comprensión y uso.

Quizá en el futuro, cuando otras vías de administración de insulina (insulina Inhalada, por ejemplo<sup>10,11,13,37,48,67,78,79,80,82</sup>) pudieran estar ampliamente disponibles para su uso comercial, el reemplazo por un análogo de insulina prandial, No Inyectable a la hora de la comida (como componente bolus) y un suplemento, en una sola dosis al día, del análogo basal Glargine (bt) podría ser la estrategia de elección para el tratamiento sustitutivo con Insulina exógena. Se obtiene un mejor control glucémico, con menos riesgos de hipoglucemia y con menos aumento de peso no deseado, cuando el paciente titula su dosis de insulina basal glargina

y prandial con análogo ultrarrápido, basado en el auto monitoreo glucémico y según el esquema propuesto en el sub análisis publicado en 2007 por Davies M. et.al<sup>43</sup>, y de acuerdo a la carga calórica en cada comida.

## CONCLUSIONES

El defecto fisiopatológico que caracteriza a la diabetes mellitus Tipo 1 o Tipo 2, debe ser la base para orientar el tratamiento. Así para el tratamiento en diabetes tipo 1, se promociona el uso de los análogos de insulina usando el esquema basal-bolo para sustituir al páncreas totalmente dañado, como la forma más fisiológica. Los análogos son los que mejor imitan la secreción pancreática endógena.

Por otra parte, en Diabetes Tipo 2, se debe considerar que es una enfermedad donde progresivamente se va perdiendo la masa y la capacidad de función del páncreas, y que debemos identificar ese momento para considerarlo como el adecuado u oportuno, para el inicio de la insulinización.

En diabetes tipo 2, el daño vascular (macro) se produce, principalmente, por la inflamación sistémica crónica que caracteriza a los pacientes que comienzan a desarrollar el Síndrome Metabólico, expresada como disfunción endotelial, punto de inicio del proceso aterosclerótico, y no por el hiperinsulinismo. El tratamiento con insulina, contrario a producir daño, ayuda a prevenir el riesgo vascular. La enfermedad macro vascular, como consecuencia de la inflamación sistémica crónica, se inicia varios años antes de que aparezca la hiperglucemia, cuando, por definición, se hace el diagnóstico, el control intensivo de esta hiperglucemia, no previene el riesgo de enfermedad vascular (cardíaca o en cualquier lecho macrovascular), y esa podría ser la razón por la que los estudios presentados reciente-mente (ACCORD, ADVANCE, VADT, y los que analizan de forma combinada los resultados de éstos), no muestran el éxito esperado en prevención de complicaciones macrovasculares, cuando se controla la hiperglucemia, como se pensó al diseñar esos estudios.

Debemos darle otra visión a estos conceptos, la lesión ateromatosa del vaso sanguíneo, se relaciona más con la resistencia a la acción de la insulina en el endotelio, que con la acción deletérea de la hiperglucemia en la misma área, por esa razón, el intentar prevenir los desenlaces, conocidos como complicaciones de la dia-



betes, mediante el control intensivo de la glucemia, no aporta buenos resultados. Estas lesiones están presentes años antes de presentarse el deterioro del control glucémico

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Global Projection of Diabetes Epidemia. Diabetes Atlas 3<sup>rd</sup> Edition, IDF, 2006.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-1053.
3. Liese AD, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Kilgo PD, Lawrence JM, Liu LL, Loots B, Linder B, Marcovina S, Rodríguez B, Standiford D, Williams DE. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. The burden of Diabetes mellitus among US youth: Prevalence estimates from the search for Diabetes in youth study. *Pediatrics* 2006;118:1510-1518
4. Berger M, Jorgens V, Muhlhauser I. Rationale for the use of insulin therapy alone as the pharmacological treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(Suppl 3):C71-C75.
5. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999;42: 1151-1167.
6. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1999;131: 281-303.
7. Edelman SV, Henry RR. Insulin therapy for normalizing glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes: application, benefits, and risks. *Diabetes Rev* 1995;3:308-334.
8. Goldstein BJ Intensive insulin therapy regimens: is there a difference in patient satisfaction? *Nat Clin Pract Endocrinol & Metab*. 2005;1, 80-81.
9. Kelley DB, ed. Medical management of type 2 diabetes. In: *Medical Management of Type 2 Diabetes*. Alexandria, Va: American Diabetes Association 1998:56-72.
10. Krzentowski G. The new insulins. *Rev Med Brux* 2005;26:S 241-245.
11. Siddiqui NI. Insulin analogues: new dimension of management of diabetes mellitus. *Med J* 2007;16(1):117-21.
12. Owens DR, Zinman B, Bolli GB. Insulins today and beyond. *Lancet* 2001;358:739-746.
13. Rosenstock J, Insulin therapy: optimizing control in type 1 and type 2 diabetes. *Clin Cornerstone* 2001;4:50-64.
14. Skyler JS. Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. In: DeFronzo RA, ed. *Current Therapy of Diabetes Mellitus*. St. Louis, Mo: Mosby 1998: 108-116.
15. White JR, Pharm PA, Davis SN, Cooppan R, Davidson M, Mulcahy K, Manko GA, Nelinson D. The diabetes consortium medical advisory board clarifying the role of insulin in type 2 diabetes management. *Clin Diabetes* 2003;21:14-21.
16. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2004: *Diabetes Care* 2007; 27 (suppl. 1):1-150.
17. Bloomgarden. Achieving glycemic goals in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:174-180.
18. Chehade JM Mooradian AD. A rational approach to drug therapy of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2000;60:95-113.
19. Davidson MB. Starting insulin therapy in type 2 diabetic patients: Does it really matter how? *Diabetes Care* 2005;28:494-495.
20. Page S. Insulin initiation in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22(S4), 2-5.
21. Consensus American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1995;18:1510-1518
22. Nathan DM et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2006;29:1963-1972.
23. American Diabetes Association. Algorithm Consensus ADA-EASD. *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl-1): S4-S41.
24. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of  $\beta$ -Cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose *Diabetes Care* 2006;29:1130-1139.
25. Brown. Clinical Inertia. *Diabetes Care* 2004;27:1536-40.
26. Chiasson JL, Rabasa-Lhoret R. Prevention of type 2 diabetes insulin resistance and beta-cell function *Diabetes* 2004;53:34-38.
27. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:3-19.
28. Del Prato S, Tiengo A. The importance of first phase insulin secretion: implications for the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:164-174
29. Ray JA, Valentine WJ, Roze S, Nicklasson L, Cobden D, Raskin P, Garber A, Palmer AJ. Insulin therapy in type 2 diabetes patients failing oral agents: cost-effectiveness of biphasic insulin aspart 70/30 vs. insulin glargine in the US. *Diabet Ob Metab* 2007;9:103-113.
30. 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;281:2005-2012.
31. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249-1258.
  32. Bergman RN, Finegood DT, Kahn SE. The evolution of  $\beta$ -cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2002;32 (Suppl 3):35-45.
  33. Pradhan AD, Manson JE, Meigs JB, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Insulin, proinsulin: insulin ratio and the risk of developing type 2 diabetes mellitus in women. *Am J Med* 2003; 114: 438-444.
  34. Yoon KH. Selective beta cell loss and  $\alpha$  cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2300-2308.
  35. Del Prato D. Beta and  $\alpha$  cell dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6:719-731.
  36. Brange J, Ribel U, Hansen JF, Hansen JF, Dodson G, Hansen MT, Havelund S, Melberg SG, Norris F, Norris K, Snel L. Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical implications. *Nature* 1988;333:679-682.
  37. Galloway JA. New directions in drug development: mixtures, analogues, and modeling. *Diabetes Care* 1993;16 (Suppl 3):16-23.
  38. Vajo Z, Fawcett J, Duckworth WC. Recombinant DNA technology in the treatment of diabetes: insulin analogs *Endocr Rev* 1999;22: 706-717.
  39. Kang S, Brange J, Burch A, Volund A, Owens DR. Subcutaneous insulin absorption explained by insulin's physicochemical properties. Evidence from absorption studies of soluble human insulin and insulin analogues in humans. *Diabetes Care* 1991;14:942-948.
  40. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P, Cartechini MG, Bartocci L, Brunetti P, Bolli GB. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999;22:468-477.
  41. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1666-1671.
  42. Scholtz HE, van Niekerk N, Meyer BH. An assessment of the variability in the pharmacodynamics (glucose-lowering effect) of HOE901 compared to NPH and Ultralente human insulins using the euglycaemic clamp technique. *Diabetologia* 1999;42(Suppl 1):A235.
  43. Davies M., R. Evans, F. Storms, R. Gomis, K. Khunti. Initiation of insulin glargine in suboptimally controlled patients with type 2 diabetes: sub-analysis of the AT.LANTUS trial comparing treatment outcomes in subjects from primary and secondary care in the UK *Diabetes Ob Metab* 2007;9:706-713.
  44. Barnett AH, Owens DR. Insulin analogues. *Lancet* 1997;349:47-51.
  45. Becker R, Frick A, Heise T, Rave K. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of insulin glulisine compared with insulin lispro in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53(Suppl 2): Abstract 503
  46. Becker R, Frick A, Wessels D, Scholtz H. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of a new rapidly acting insuline analogue, insulin glulisine. *Diabetes* 2003;52(Suppl 1):Abstract 475.
  47. Campbell RK, Campbell LK, White JR. Insulin lispro: its role in the treatment of diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1996;30:1263-1271.
  48. Girish C, Manikandan S, Jayanthi M. Newer insulin analogues and inhaled insulin. *Indian J Med Sci* 2006;60:117-23.
  49. Janssen MM, Snoek FJ, Masurel N, Hoogma RP, Devillé WL, Popp-Snijders C, Heine RJ. Optimized basal-bolus therapy using a fixed mixture of 75% lispro and 25% NPH insulin in type 1 diabetes patients: no favorable effects on glycemic control, physiological responses to hypoglycemia, well-being, or treatment satisfaction. *Diabetes Care* 2000;23:629-633.
  50. Koivisto VA, Tuominen JA, Ebeling P. Lispro Mix25 insulin as premeal therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:459-462.
  51. Lepore M, Kurzhals R, Pampanelli S. Pharmacokinetics and dynamics of s.c. injection of the long-acting insulin glargine (HOE1) in T1DM. *Diabetes* 1999;48(Suppl 1):A97.
  52. Guerci B, Sauvanet JP. *Diabetes Metab* 2005;31:4S7-4S24.
  53. Pieber TR, Eugene-Jolchine I, Derobert E. For the european study group of HOE 901 in type 1 diabetes. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:157-162.
  54. 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. U.S. Study Group of Insulin Glargine in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:639-643.
  55. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J. For the US insulin glargine (HOE 901) type 1 diabetes investigator group. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1

- diabetes on multiple daily insulin regimens. *Diabetes Care* 2000;23:1137-1142.
56. Rosenstock J, Riddle MC, Dailey G, Guerich J. Treatment to target study: feasibility of achieving control with the addition of basal bedtime insulin glargine (Lantus) or NPH insulin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes on oral agents. *Diabetes* 2001;50(Suppl 2):A520.
  57. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Donley DW. Efficacy and safety of HOE 901 (insulin glargine) in subjects with type 2 DM: a 28-week randomized, NPH insulin-controlled trial. *Diabetes* 1999;48 (Suppl 1):A100.
  58. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Park GD, donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:631-636.
  59. Rosskamp RH, Park G. Long-acting insulin analogs. *Diabetes Care* 1999;22(Suppl 2): B109-B113.
  60. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther.* 2004;26:1179-1181.
  61. Kurtzhals P, Havelund S, Jonassen I, Kiehr B, Larsen UD, Ribel U. Albumin binding of insulins acylated with fatty acids: characterization of the ligand-protein interaction and correlation between binding affinity and timing of the insulin effect *in vivo*. *Biochem J* 1995;312:725-731.
  62. Havelund S, Plum A, Ribel U, Jonassen I, Volund A, Markussen J, Kurtzhals P. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharm Res* 2004; 21:1498-1504.
  63. Danne T, Lupke K, Walte K, Von Schuetz W, Gall MA. Levemir is characterised by a consistent pharmacokinetic profile across age groups in children, adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3087-3092
  64. Heise U, Nosek L, Biilmann RB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, Draeger E. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1614-1620.
  65. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, Gall MA, Robertson LI. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med* 2007;24:635-642.
  66. Porcellati F, Rossetti P, Ricci N, Marzotti S, Lucidi P, Luzio S, Owens DR, Bolli GM, Fanelli CG. PK and PD of glargine and detemir in T1 DM. *Diabetes Care* publish ahead of print, published online July 10, 2007 Additional information for this article can be found in an online appendix at <http://care.diabetesjournals.org>.
  67. Rave KM, Nosek L, Peña de la A, Seger M, Ernest CS, Heinemann L, Batycky RP, Muchmore DB. Dose response of inhaled dry-powder insulin and dose equivalence to subcutaneous insulin lispro. *Diabetes Care* 2005;28:2400-2405.
  68. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G, Lilos P, Dickerman Z, Phillip M. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: A randomized open crossover trial *pediatrics* 2003;112:559-564.
  69. Rosenfalck AM, Thorsby P, Kjems L, Birkeland K, Dejgaard A, Hanssen KF, Madsbad S. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta Diabetol* 2000;37:41-46.
  70. Garg SK, Rosenstock J, Ways K. Optimized basal bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glusine versus regular human insulin in combination with basal insulin glargine. *Endocr Pract* 2005;11:11-17.
  71. Gerstein HC, Yale JF, Harrist SB, Issa M, Stewart JA, Dempsey E. A randomized trial of adding insulin glargine 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 Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment Study (INSIGHT). *Diabet Med* 2006;23:1390-1393.
  72. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents vsus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:254-259.
  73. 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;26:3080-3086.
  74. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman. A Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. *Diabetes Care* 2005;28:950-955.
  75. Schreiber SA, Haak T. Insuliin glargine benefits patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic treatment: an observational study of everyday practice in 12, 216 patients. *Diabetes Ob Metab.* 2007;9:31-38.
  76. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemien M. 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. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2000;23:1130-1136.
77. Riddle MC, Schneider J. Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glimepiride versus insulin alone. Glimepiride Combination Group. *Diabetes Care* 1998;21:1052-1057.
  78. Cefalu WT, Skyler JS, Kourides IA. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2001;134:203-207.
  79. Heinemann L, Klappoth W, Rave K, Hompesch B, Linkeschowa R, Heise T. Intraindividual variability of the metabolic effect of inhaled insulin together with an absorption enhancer. *Diabetes Care* 2000;23:1343-1347.
  80. Setter SM, Levien TL, Iltz JL, Odegard PS, Neumiller JJ, Baker DE, Campbell RK. (vinculos on line) Inhaled dry powder insulin for the treatment of diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007 May;29:795-813.
  81. Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng SL, Gelfand RA. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet* 2001;357:331-335.
  82. Weiss SR, Berger S, Cheng S. For the phase II insulin study group. Adjunctive therapy with inhaled human insulin type 2 diabetic patients failing oral agents: a multi-center phase II trial. *Diabetes* 1999;48(Suppl 1):A12.
  83. [No authors listed]. Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA1c measurement. *Diabetología* 2007; 50:2042-2043.
  84. Wright A, Burden ACF, Paisley RB, Cull CA, Colman RR. UK 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;25:330-336.
  85. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, Creutzfeldt W. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:492-498.
  86. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noshmehr H, Bertolotto C, Di Mario U, Harlan DM, Perfetti R. GLP-1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003; 144:5149-5158.
  87. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. (ACCORD) *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
  88. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008;358:2630-2633.
  89. Cefalu WT. Glycemic targets and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2008;358:2633-2635.
  90. The VA Diabetes Trial. (VADT) Duckworth W, Abraira C, Moritz T. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; DOI: 10.1056/NEJMoa0808431. Available at: <http://www.nejm.org>.
  91. Drucker DJ. Biological actions and therapeutics potential of the glucagon-like peptides *Diabetes Care* 2003;26:2929-2940.
  92. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-1143.
  93. Grimble RF. Inflammatory status and insulin resistance. *Current Opinion in clinical nutrition & Metabolic Care* 2002;5:551-559.
  94. Kaplan RC, Frishman WH. Systemic inflammation as a cardiovascular disease risk factor and as a potential target for drug therapy. *Heart Disease* 2001;3:326-332.
  95. Christopher HS. Application of dipeptidyl peptidase IV inhibitors in diabetes mellitus. *Inter J Biochem Cell Biol* ;38:860-872. Available on line: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com), [www.elsevier.com/locate/biocel](http://www.elsevier.com/locate/biocel).
  96. Nathan D. Average blood glucose instead of HbA1c? Change appears to be coming for diabetes care. American Diabetes Association (ADA) 2007.
  97. Nathan D. HbA1c out, average glucose in? ADAG results support new reference method for chronic glycemia. 43th annual Meeting EASD. Amsterdam September 19, 2007.
  98. Heine R. Results of the HbA1c-derived Average Glucose (ADAG) trial European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2007 Meeting September 19, 2007. Amsterdam, the Netherlands.
  99. Krumholz HM, Lee TH. Redefining quality-implications of recent clinical trials. *N. Engl J Med* 2008; 358:2537-2539.
  100. ADVANCE Collaborative Group. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
  101. Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *Br Med J* 1997;314: 1512-1515.
  102. Jacob B. University of Washington Diabetes Care Center: Initial Pramlintide Experience. *Diabetes* 2006; 55 (Suppl 1)A117.