

Aproximación práctica a la insulinoterapia

Paola Restrepo Vesga*

José David Sandoval Sus**

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) es una patología de alta prevalencia y gran repercusión a nivel de salud pública, la cual se está diagnosticando tardíamente en su historia natural. Actualmente, se está dando mayor relevancia a la disfunción de la célula beta desde el comienzo de la enfermedad sin dejar de lado la ya conocida resistencia periférica a la insulina. La falla progresiva de estas células pancreáticas lleva a un mal control de los niveles glucémicos con inicio temprano de la insulinoterapia. En el presente artículo se expone de una forma sencilla el papel de la insulinoterapia en la DM 2, las indicaciones, métodos de dosificación insulínica, efectos adversos y metas deseadas de control en el paciente diabético. [Restrepo P, Sandoval JD. *Aproximación práctica a la insulinoterapia. MedUNAB 2006;9:51-57*]

Palabras claves: Diabetes Mellitus tipo 2, Insulina, insulinoterapia.

Summary

Diabetes mellitus type 2 (DM 2) is pathology of high prevalence and great repercussion in public health, and it's been diagnosed late in the natural history of the disease. At the moment, it is being given greater relevance to the dysfunction of beta cells since the beginning of the disease without leaving apart the peripheral insulin resistance that is already known. The progressive failure of these pancreatic cells leads to a poor glycemic control with an early use of insulin therapy. In this article it's presented in a simple way the function of insulin therapy in DM 2, indications, insulin dosification methods, adverse effects and wished goals for glycemic control in diabetic patients. [Restrepo P, Sandoval JS. *Practical approach to insulinotherapy. MedUNAB 2006; 9:51-57*]

Key words: Diabetes mellitus type 2, insuline, insulinotherapy.

* Estudiante, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

** Estudiante, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia. Actualmente Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lülle, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Dr. Sandoval, e-mail: jdavidсандos@gmail.com

Artículo recibido el 2 de febrero de 2006; aceptado el 7 de marzo de 2006.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) es un patología que poco a poco se ha ido convirtiendo en un problema de salud pública. Para el año 2000, la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) reportó aproximadamente 15 millones de personas diagnosticadas, además de asegurar que la incidencia se aumentará a 20 millones en los próximos 10 años.¹ Por otro lado, a pesar de la alta prevalencia de esta enfermedad (7–8% en áreas urbanas de Latinoamérica) y su creciente incidencia, es una entidad que se diagnostica tardíamente en su historia natural.^{1, 2} Se estima que un paciente es diagnosticado con DM 2 4-7 años después del inicio de su enfermedad y esto se debe a que los médicos siguen basando muchos de sus diagnósticos en los síntomas antes descritos para la diabetes como los son polidipsia, poliuria y pérdida inexplicable de peso; realmente es muy bajo el porcentaje de pacientes que debutan con esta triada.^{2, 3}

Según el estudio de *Third National Health And Nutrition Examination Survey*, llevado a cabo en Estados Unidos entre 1988–1994, se estimó que la prevalencia de diabetes mellitus en pacientes mayores de 20 años es de 15,6 millones.⁴ De estas personas, el 90 al 95% tenían DM tipo 2.⁵ También encontraron un aumento alarmante de la prevalencia de DM 2, de 4,9% en 1990 a 9,9% en 1999, esto como consecuencia de una elevación marcada de obesidad en la población norteamericana.⁵

El diagnóstico tardío de la DM 2 es de gran trascendencia debido a las nuevas teorías acerca de la fisiopatología de la enfermedad, las cuales le dan mucha más relevancia a la disfunción de la célula beta desde el comienzo de la enfermedad sin dejar de lado la ya conocida resistencia periférica a la insulina.²

El estudio UKPDS demostró que en el momento del diagnóstico de DM 2 los pacientes ya presentan un compromiso de por lo menos 50% de la masa total de las células β .⁶ La falla progresiva de estas células pancreáticas conlleva a mal control progresivo de los niveles glucémicos y por lo tanto se requiere de un inicio temprano de la insulino terapia. Alrededor de 27% de los pacientes diagnosticados con DM tipo 2 utilizan insulina; sin embargo, menos de la mitad de estos tienen controles adecuados de HbA1C (<7%).⁷

Las nuevas presentaciones de análogos de insulina y un mejor entendimiento de la fisiología de esta hormona dan más opciones para que los médicos de atención primaria puedan manejar de una manera más sencilla un esquema de insulina en el paciente que tenga las indicaciones para recibirla.

Fisiopatología de la disfunción de célula β

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad progresiva caracterizada por un deterioro insidioso de la función de la célula β .^{2, 8}

La concentración de glucosa en la sangre se deriva de la cantidad de carbohidratos absorbidos en el intestino y la glucosa que es producida en el hígado. El incremento de los niveles de glucosa en la sangre, estimula la liberación de insulina.⁹ El influjo postprandial de glucosa puede ser de 20 a 30 veces mayor que la producción hepática de la misma entre comidas. Esta liberación de insulina se da en varias fases: la fase 1 dura 10 minutos y hace que se suprima la producción hepática de glucosa, además de facilitar la fase 2, la cual tiene una duración de 2 horas y cubre los carbohidratos ingeridos durante las comidas. Sin embargo siempre hay un nivel continuo de insulina, el cual es considerado como basal y se encarga de suplir todos los requerimientos metabólicos en los períodos de ayuno.^{8, 9}

La célula β normalmente responde de forma lineal a los niveles de glucemia. En la diabetes hay una pérdida de la respuesta a este estímulo y esta puede ser reversible en estadios tempranos de la enfermedad, sin embargo la mayoría evolucionan hacia una falla total de las células.¹⁰

En la diabetes mellitus tipo 2, la fase 1 de liberación de insulina está ausente y la fase 2 se encuentra retardada o es inadecuada. El pico de insulina que se da en personas sanas a la hora de las comidas, en los diabéticos es lento, insuficiente y finalmente se prolonga. Antes de hacer el diagnóstico y el tratamiento, la célula β produce un exceso de insulina con el fin de compensar la resistencia periférica a esta, pero finalmente estas células son reemplazadas por amiloide y por ende la secreción de insulina disminuye.^{8, 10, 11}

Cuando la diabetes mellitus tipo 2 se diagnostica clínicamente, alrededor de la mitad de las células β son funcionales. El UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) demostró que esta función continúa deteriorándose a través del tiempo a pesar del tratamiento con dieta, ejercicio, metformina, sulfonilureas o insulina.⁶

Indicaciones y beneficios de la insulina

La historia natural de la DM 2 va siempre hacia la falla del tratamiento oral. En general, con monoterapia oral solo se logra una reducción de 1–1,5% en los valores de la HbA1C y adicionando un segundo medicamento se consigue disminuir la HbA1C otro 1,5% más.^{2, 12, 13} Además, siempre ha existido controversia acerca de iniciar tera-

pia con tres medicamentos orales. Un estudio canadiense de 200 pacientes con falla terapéutica (HbA1C: 9,7%) en tratamiento con metformina más sulfonilurias, a los que se les sumó glitazonas, mostraron un descenso a 8,4% en su HbA1C solo logrando las metas de < de 7% el 14% de los individuos en estudio.¹⁴

La terapia con insulina siempre puede alcanzar las metas de control glucémico y se puede iniciar en cualquier momento.^{2,8} Las indicaciones más claras para terapia con insulina son: glucotoxicidad la cual se define como disfunción orgánica en DM 2 asociado a signos y síntomas de falla de célula β , control glucémico deficiente a pesar de ejercicio, dieta y medicación oral adecuada (máximo dos medicamentos), complicaciones agudas en diabéticos (cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar no cetósico), enfermedades agudas en pacientes con DM 2 (infecciones sistémicas, IAM, etc) y en pacientes con diabetes gestacional.^{2,8,15} El UKPDS encontró que, tres años después del diagnóstico, solo un 33% de pacientes tratados con sulfonilurias y metformina lograron establecer un adecuado control glucémico (HbA1C < 7%); por lo tanto se requirió de insulina para evitar complicaciones predominantemente a nivel microvascular.⁶ En la figura 1 se ejemplifica una forma práctica de iniciar insulino terapia.

Por otro lado, los beneficios de la insulino terapia y el control glucémico estricto están bien establecidos. Dos grandes estudios, DCCT (DM 1)¹⁶ y UKPDS (DM 2)⁶

han demostrado la importancia de un control glucémico intensivo para disminuir la morbilidad a largo plazo en estas patologías. De hecho, el UKPDS, el estudio más grande y largo jamás llevado a cabo en pacientes con DM 2, encontró que por cada reducción del 1% en la HbA1C, había una disminución del 21% en todos los desenlaces adversos relacionados con diabetes, una disminución del 14% en todas las causas de mortalidad e infarto agudo de miocardio, disminución del 43% en amputaciones y enfermedad vascular periférica y finalmente una reducción del 37% en todas las complicaciones microvasculares.⁶ El estudio japonés de Kumamoto también encontró que la terapia de reducción glucémica intensiva disminuyó el riesgo de neuropatía, nefropatía y retinopatía en pacientes con DM 2.¹⁷

Por otro lado, la insulina se ha asociado con otros efectos benéficos, sobretudo a nivel cardiovascular. El UKPDS⁶ no mostró ningún desenlace cardiovascular adverso en los diferentes grupos de tratamiento al final del seguimiento (Oral Vs. Insulina), sin embargo como lo demostró el estudio Steno-2 un control glucémico adecuado junto con un manejo adecuado de otros factores de riesgo independientes (perfil lipídico e hipertensión), como lo recomienda la ADA, señaló una disminución del 50% en la mortalidad de estos pacientes.¹⁸ Por último un estudio reciente mostró en 75 pacientes los beneficios de la insulina para mejorar disfunción endotelial al incrementar la vasodilatación tanto dependiente como independiente del endotelio.¹⁹



Figura 1. Aproximación a la insulino terapia en DM tipo 2

Por todas las razones expuestas anteriormente, la insulina es una excelente opción para el tratamiento a largo plazo de pacientes con DM 2.

Opciones en la terapia con insulina

El descubrimiento de la insulina hace más de 80 años es considerado uno de los más grandes logros de la Medicina en el siglo XX.²⁰ Al comienzo, las fórmulas variaban mucho en cuanto a su efectividad y efectos adversos, sin embargo con mejoría en todos los procesos de preparación y cambios en sus estructuras bioquímicas, se han logrado excelentes efectos terapéuticos con mínimas reacciones adversas.²¹

Desde una perspectiva clínica, la terapia con insulina consiste en dosis preprandiales y en dosis basales.⁸ La insulina preprandial se aplica con el propósito de imitar la primera fase de liberación insulínica dado por la ingesta de alimentos. La insulina basal trata de imitar la liberación leve pero constante de insulina que regula la lipólisis y la producción hepática de glucosa.²¹⁻²³

Las insulinas basales disponibles para el tratamiento son: Insulina NPH, insulina ultralenta (solución de zinc) y el análogo insulínico (AI) glargina; y las insulinas preprandiales incluyen: insulina regular y los AI lispro y aspartato.^{8, 21, 24} En un último grupo, se encuentran las presentaciones de insulina que vienen premezcladas con insulinas basales más preprandiales en una sola fórmula y otras presentaciones que actualmente se encuentran en investigación (transcutánea, inhalada, etc.; tabla 1).^{8,25}

Tabla 1. Espectro de la acción de los insulinas estándares y análogos insulínicos.²¹

| Insulina | Comienzo de acción | Máximo punto de acción | Duración de la efectividad |
|--------------------------------------|--------------------|------------------------|----------------------------|
| Estándar | | | |
| Regular | 30-60 min | 2-3 horas | 8-10 horas |
| NPH | 2-4 horas | 4-10 horas | 12-18 horas |
| Insulina Zinc (lenta) | 2-4 horas | 4-10 horas | 12-20 horas |
| Insulina Zinc extendida (ultralenta) | 8-10 horas | 10-16 horas | 18-24 horas |
| Análogos | | | |
| Lispro | 5-15 minutos | 30-90 minutos | 4-6 horas |
| Aspartato | 5-15 minutos | 30-90 minutos | 4-6 horas |
| Glargina | 2-4 horas | Ninguno | 20-24 horas |

Las insulinas tradicionales (regular y NPH) tienen dos grandes aspectos que complican la terapia.⁸ Primero los patrones de absorción son totalmente erráticos y el control glucémico varía día a día y en segundo lugar, su lento comienzo de acción y sus picos de actividad obligan a coordinar la aplicación con las diferentes comidas (figura 2).²⁶ Por ejemplo, la insulina regular debe aplicarse 30 a 60 minutos antes de comer para responder a la carga de glucosa y la NPH puede causar hipoglucemia, debido a su pico de actividad, si el paciente no consume alimentos.^{8, 21, 26}

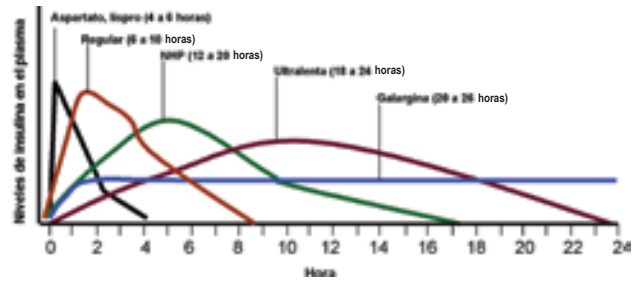


Figura 2. Inicio de acción, pico y duración de las diferentes insulinas.⁸

Estos problemas se pueden resolver con los AI. Estas insulinas modificadas (Ej: lispro y glargina) tienen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas con las cuales pueden superar estos inconvenientes.^{21,24,27} Por ejemplo, la insulina lispro y aspartato presentan dos veces la concentración sérica en la mitad de tiempo que en la insulina regular; y la insulina glargina posee características especiales en su composición la cual hace que ésta se precipite en el tejido celular subcutáneo, mantiene niveles basales constantes durante 24 horas y no presenta picos de actividad.^{21,24,27} Por último, estos nuevos análogos presentan un gran inconveniente, de especial importancia en nuestro medio, debido a que son de 60 a 100% más costosas que las insulinas tradicionales.⁸

Lo más importante de estas nuevas opciones es que ya han sido probadas en muchos estudios con disminución significativa en cuanto a los efectos adversos. En el estudio *Treat to Target* se siguieron por 24 semanas a 756 pacientes que venían en tratamiento con uno o más medicamentos y presentaban falla terapéutica (HbA1C >7,5%); posteriormente se aleatorizaron para recibir insulina glargina o NPH. Ambos grupos presentaron disminución adecuada de HbA1C (< 6,9%) pero en el grupo de glargina se presentó una disminución del 25% de los episodios de hipoglucemia, especialmente en las horas de la noche.²⁸

Regímenes terapéuticos

Teóricamente, el régimen ideal de terapia con insulina debe imitar la liberación fisiológica de la misma (figura 3).⁸

La terapia se debe ajustar dependiendo el grado de hiperglucemia del paciente, el riesgo asociado a hipoglucemia, comorbilidades y la habilidad de adherirse a una rutina de tratamiento; y además se debe tener en cuenta el costo del tratamiento. La terapia de aumento es efectiva en pacientes con función residual pero insuficiente de la célula β , que se hace manifiesta en el no control de la A1C a pesar de la medicación oral.^{8, 29} Esta terapia de aumento usualmente se inicia usando un nivel de insulina basal con NPH al acostarse, dos veces al día o una

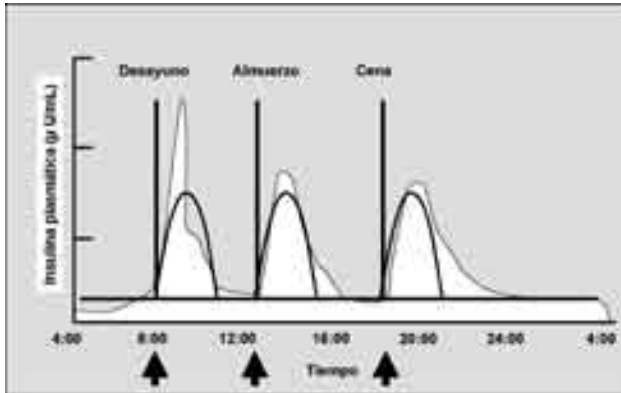


Figura 3. Patrón fisiológico de la liberación de insulina.⁸

insulina que mantenga niveles constantes a través de las 24 horas como la glargina.^{8, 29} Otra forma de utilizar la insulino-terapia es aplicando dosis preprandiales de insulina rápida o ultrarrápida para mantener los niveles glucémicos postprandiales por debajo de 180 mg/dl.^{30,31} Comparando el régimen de única dosis vs el de dosis fraccionadas, se demostró que el segundo produce menos fluctuaciones glucémicas postprandiales, niveles más bajos de A1C pero con mayor ganancia de peso.³²

La terapia de reemplazo usando, tanto insulina preprandial como basal, está indicada en pacientes que necesitan control glucémico intensivo o no han respondido a la terapia de aumento.⁸ El régimen combinado más conveniente utiliza dosis de insulina NPH y regular antes del desayuno y la comida, pero requiere de una adherencia más estricta a horarios fijos de alimentación para evitar los eventos hipoglucémicos.⁸

Otro régimen conocido es el de cuatro dosis durante el día, en el cual se aplica una dosis de insulina rápida o ultrarrápida antes de cada comida principal y finalmente una dosis de insulina de cobertura basal en la noche. Con este esquema se obtiene una mejor aproximación del patrón de liberación insulínico.⁸

La insulina lispro y aspartato disminuyen los niveles glucémicos postprandiales de un 30-50% más que la insulina regular, otorgando así un beneficio de protección cardiovascular adicional; por otra parte la glargina provee niveles de HbA1C similares a los logrados con insulina NPH pero con un menor número de episodios de hipoglucemias nocturnas.^{28,31,32}

Dosificación de los esquemas de tratamiento

Una forma común de iniciar la terapia con insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es calculando 0,15 unidades/kilogramo/día; sin embargo, más del 90% de

estos diabéticos tienen resistencia periférica a la insulina, lo que significa que van a requerir dosis más altas para lograr las metas glucémicas.³³ En el estudio *Treat to Target*, utilizaron una dosis de inicio de 10 unidades/día con glargina o NPH a la hora de acostarse; finalmente la dosis promedio fue de 0,48 unidades/kg para glargina y 0,42 unidades/kg para la NPH en aquellos pacientes que permanecieron con uno o dos agentes hipoglucemiantes orales.²⁸

Un estudio de insulinas premezcladas en pacientes tratados con hipoglucemiantes orales, iniciaron la terapia con dosis de 6 unidades/día; luego la dosis promedio a la semana 28 fue mayor de 75 unidades/día (0,85 UI/kg/día) sin mayores efectos de hipoglucemias reportados.³⁴

Otra forma de iniciar insulina es usar 0.2 UI/kg/día para terapia de aumento y 0.5 mcg/kg/día para terapia de reemplazo. Un 60% de la dosis basal se debe dar como insulina basal y un 40% como bolos preprandiales (ver figura 1).⁸

La dosis también debe ser modificada dependiendo las actividades que realiza el paciente; por ejemplo se debe disminuir un 30% de las unidades aplicadas antes de las comidas si se realiza ejercicio postprandial menor de una hora, 40% si el ejercicio se realiza de 1 a 2 horas y si el tiempo de actividad física es mayor a este se debe disminuir la dosis en un 50%. Esto se debe a que la sensibilidad a la insulina puede persistir de 12-48 horas después del ejercicio y eventualmente causar hipoglucemias.³⁵

Por último el efecto sinérgico de los medicamentos orales con insulina, permite reducir la dosis de esta segunda hasta en un 50%;^{8,36} la metformina asociada a insulina disminuye la ganancia de peso, episodios de hipoglucemias y los desenlaces adversos relacionados con la diabetes.^{6, 8} Sin embargo, no todas las combinaciones son efectivas, la combinación con sulfonilureas sólo funciona cuando persiste alguna actividad de la célula β . La asociación con glitazonas pueden causar edemas y están contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.⁸

Contraindicaciones y efectos adversos de la insulina

No hay contraindicaciones médicas para la insulino-terapia. A pesar que ninguna insulina está clasificada como categoría A durante el embarazo, la insulina regular y la NPH han sido utilizadas ampliamente en mujeres embarazadas. Lispro está clasificada como B, y aspartato y glargina son categoría C.⁸ La insulina glargina está aprobada para usarla en pacientes mayores de seis años, este es el único tipo de insulina que tiene restricción según la edad del paciente. El efecto adverso más serio de la insulino-terapia es la hipoglucemia, pero su frecuencia y severidad es mucho menor en los diabéticos tipo 2 que

en los diabéticos tipo 1.^{6, 8, 16} En el UKPDS, los eventos de hipoglucemia ocurrieron en 2,3% de los pacientes por año que fueron tratados con insulina comparados con 0,1-0,4% en aquellos pacientes tratados con dieta o sulfonilureas.⁶ El riesgo de hipoglucemia incrementa significativamente cuando los niveles de HbA1C están por debajo de 7,4%.³⁷ Este riesgo se puede minimizar con el uso de análogos de insulina; teniendo un estricto control del horario de aplicación de las dosis de insulina, comidas y ejercicio. Se debe realizar un automonitoreo frecuente de la glucemia y se debe educar al paciente acerca de la dosis y el manejo de las hipoglucemias.^{8, 21}

La ganancia de peso es un efecto colateral común de la insulino terapia.^{6, 8} En el UKPDS pacientes tratados con insulina ganaron 4 kg más que aquellos que fueron tratados con un plan nutricional balanceado durante 10 años.⁶ Este aumento puede ser modificado, incrementando la cantidad de ejercicio, haciendo una restricción calórica y complementando esto con la administración de metformina. Sin embargo, los beneficios de la insulina sobrepasan los riesgos que conlleva el aumento de peso.^{6, 8}

La insulina exógena no aumenta el riesgo de enfermedad macrovascular ni exacerba la resistencia a la insulina.⁶ Todas las insulinas son fabricadas mediante técnicas de recombinación genética, por lo tanto la alergia a dicha sustancia es muy rara.²¹

Objetivos terapéuticos en DM 2

La asociación americana de diabetes (ADA) recomienda tratamiento de estos pacientes por parte de un equipo multidisciplinario. Involucrando tanto a los pacientes como a sus familiares para garantizar un adecuado autocontrol.³⁸ Esta asociación ha fijado parámetros para el control glucémico: HbA1C < 7%, glucosa en ayunas 90 a 130 mg/dl y glucemia postprandial < 180 mg/dl.³⁸

A pesar de que éstos estándares de tratamiento están bien determinados, un reciente estudio mostró que solo la mitad de los pacientes con insulina presentan un adecuado control glucémico.⁷ Para un buen manejo de estos pacientes la dosis necesita un chequeo periódico y modificaciones de la dosis como se muestra en la tabla 2.¹⁵

Tabla 2. Ajuste de régimen insulínico de una o dos dosis diarias

| Niveles de glicemia (últimos 3-7 días) | Ajuste de dosis |
|--|-----------------|
| < 80 mg/dl | - 2 unidades |
| 80 – 109 mg/dl | Sin cambios |
| 110 – 139 mg/dl | + 2 unidades |
| 140 – 179 mg/dl | + 4 unidades |
| ≥ 180 mg/dl | + 6 unidades |

Estos esquemas de dosificaciones necesitan tomas de glucemias basales y postprandiales (hasta por 7 días cuando se está titulando) y según estas medidas se aumentaran o disminuirán las dosis.^{8, 15}

Por último, se debe saber cuando modificar los diferentes esquemas en un mismo paciente. Si después de 3-6 meses no se controla adecuadamente los niveles glucémicos, se debe considerar cambiar de esquema a uno más intensivo, como se expuso en el tratamiento.¹⁵

Conclusiones

Actualmente la insulino terapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se ha convertido en un tratamiento de primera línea, incluso en etapas muy tempranas de la enfermedad; dejó de ser una herramienta de rescate final en pacientes con todas las complicaciones ya instauradas.

Con múltiples estudios clínicos controlados y de gran tamaño se ha llegado a determinar la importancia de este régimen terapéutico con el fin de alcanzar las metas glucémicas y así disminuir todas las complicaciones a mediano y largo plazo, mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir de una forma significativa las tasas de morbi-mortalidad en esta población.

A pesar de la evidencia contundente que existe para iniciar insulina en estadios tempranos, hay muchos médicos de cuidado primario que tardan en tomar esta decisión. Por esta razón se debe estar familiarizado con todos los regímenes terapéuticos así como con los paraclínicos de seguimiento, sin dejar de lado la educación del paciente y su familia. Esto se verá reflejado en un mejor control de la enfermedad y mejor calidad de vida, para el propio paciente y para los suyos.

Referencias

1. Aschner P, et al. Guías ALAD 2000 para el diagnóstico y manejo de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en la evidencia. Rev Asoc Latinoam Diab 2000; Supl. 1 Ed. Extraordinaria.
2. Leahy J. What is the role for insulin therapy in type 2 diabetes? Curr Op Endocrinol Diabetes 2003; 10:99 -103.
3. Harris MI, Klein R, Welborn TA, et al. Onset of NIDDM occurs at least 4 -7 yrs before clinical diagnosis. Diabetes care 1992; 15: 815 – 9.
4. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impair glucose tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutrition examination Survey 1988 -1994. Diabetes care 1998; 21: 518 – 24,
5. White J, et al. clarifying the role of insulin in type 2 diabetes management. Clinical diabetes 2003; 21: 14 -21.

6. U.K. Prospective Study Group: Intensive blood – glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 353: 837 – 53.
7. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes care* 2004; 27: 17 -20.
8. Mayfield J, White R. Insulin therapy for type 2 diabetes: Rescue, augmentation, and replacement of beta cell function. *Am Fam Physician* 2004; 70:489 – 500.
9. Kahn SE. The importance of the beta –cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2000; 108(Suppl 6a): 2S -8.
10. Glaser B, Cerasi E. Early intensive insulin treatment for induction of long –term glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 1999; 1: 67 -74.
11. Polosky KS, Given BD, Hirsch LJ, Tillil H, et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non – insulin – dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1988; 318: 1231 - 9.
12. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1999; 131: 281 – 303.
13. Levobitz HE. Oral therapies for diabetic hyperglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 909 – 33.
14. Yale JF, Valiquett TR, Ghazzi MN, et al. The effect of a thiazolidinedione drug, troglitazone, on glycemia in patients with type 2 diabetes poorly control with sulfonylurea and metformina. A multicenter, randomized, double – blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 2001, 134: 737 – 45.
15. Hirsch IR, et al. A real world approach to insulin therapy in primary care practice. *Clinical diabetes* 2005, 23: 78 – 86.
16. The DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long – term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977 – 86.
17. Ohkubo Y, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103 – 17.
18. Gaede P, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2003; 348: 338 -93.
19. Vehkavaara S, et al. Insulin therapy improves endothelial function in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 545 -50.
20. Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem* 2002; 48: 2270 -88.
21. Hirsch IR. Insulin Analogues. *N Eng J Med*. 2005; 352: 174 -83.
22. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2003; 289: 2254 -64.
23. Ward Wk, Bolngiano DC, McKnigh B, Halter JB, Porte D Jr. Diminish B-cell secretory capacity in patients with non – insulin diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1984; 74: 1318-28.
24. Holleman F. Insulin lispro. *N Eng J Med*. 1997; 337: 176 – 83.
25. Freemantke N, et al. Availability of inhaled insulin promotes greater perceived acceptance of insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2005; 28: 427 -28.
26. Lepore M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection long-acting human insulin analogue glargine, NPH insulin and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes*. 2000; 49: 2142 -8.
27. Howey DC, Bowers RR, Brunelle RL, Woodworth JR. Lyspro human insulin: a rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes*. 1994; 43: 396 – 402.
28. Riddle M, 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.
29. DeFronzo RA, ed. *Current therapy of diabetes mellitus*. St.Louis: Mosby, 1998: 108-16.
30. Bastyr EJ 3d, et al. Therapy focus on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA1c. *Diabetes care*. 2000; 23: 1236 -41.
31. Hope PD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P. Improved glycemic control with insulin aspart: a multicenter double – blind crossover trial in type 1 diabetic patients. *Diabetes care* 1998; 21: 1904 -9.
32. Bastyr EJ 3d, et al. Insulin lispro in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus after oral agent failure. *Clin Ther*. 1999; 21: 1703 -14.
33. Haffner SM, et al. Insulin sensitivity in type 2 diabetic patients: relationship with cardiovascular risk factors: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes care*. 1999; 562-8.
34. Raskin P, Rojas P, Allen E. Comparison of twice-daily biphasic insulin apart 70/30 (BIAsp 70/30) with once daily insulin glargine (GLA) in patients with type 2 DM on oral antidiabetic agents. *Diabetes*. 2004 (Suppl 2); 602-P.
35. Perseghin G, et al. Increase glucose transport – phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training insulin – resistance subjects. *N Eng J Med*. 1996; 335: 1357 – 62.
36. Yki-Jarvinein H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24: 758 – 67.
37. Yki-Jarvinein H, et al. Comparison of bed time insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 389- 96.
38. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with Diabetes Mellitus (Position statement). *Diabetes Care*. 2005; (Suppl. 1): S4 – 36.