

Tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2

Tratamiento insulínico en la diabetes mellitus

A. Lisbona Gil y H. Escañó Mises

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Central de la Defensa. Madrid. España.

Se ha demostrado que, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, el control glucémico se asocia a una menor incidencia de episodios cardiovasculares. Para ello es necesario una adecuada insulinización con análogos o insulina inhalada.

Puntos clave

- En pacientes con DM1, los análogos rápidos son superiores a la insulina regular en el control de la glucemia posprandial, pero sólo con esta sustitución no mejoran el control metabólico medido con la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}).
- En pacientes con DM2, cuando las sulfonilureas ya no son efectivas, la utilización de insulina lispro antes de las comidas ha demostrado ser más efectiva en reducir la HbA_{1c} que añadir NPH antes de acostarse, o metformina.
- La insulina inhalada es insulina humana producida por recombinación de ácido desoxirribonucleico, que se administra mediante un inhalador, en forma de polvo seco. El comienzo de acción es más rápido que con la insulina humana subcutánea, y similar a los análogos rápidos.

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 (DM2) es una enfermedad que se caracteriza por un defecto inicialmente en la acción de la insulina, y, más tardíamente, en el curso de la enfermedad aparece el defecto en la secreción de la insulina. Los pacientes con DM2 pueden tratarse con antihiper glucemiantes orales, con los que se alcanza un buen control glucémico durante años, pero el deterioro progresivo de la función de la célula betapancreática hace que la combinación de hipoglucemiantes orales sea insuficiente para mantener la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) dentro del objetivo considerado como de buen control, por lo que ése es el momento para iniciar el tratamiento con insulina.

Importancia del control glucémico

Control glucémico y enfermedad microvascular

Desde el descubrimiento de la insulina en 1921 hasta la década de los años ochenta, en que apareció la insulina humana, se utilizaron insulinas de cerdo y de buey para el tratamiento de los pacientes diabéticos. En la década de los años treinta, se desarrolló la primera insulina de larga acción (cinc-protamina), para reducir el número de inyecciones necesarias para un control adecuado. Esta insulina se utilizaba una vez al día, sin añadirse insulina regular. Esta forma de tratamiento duró hasta la década de los años cincuenta, cuando se introduce la insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) y la insulina con cinc (Lente). En las siguientes 2 décadas, se intentó cubrir mejor los requerimientos de insulina con un régimen de 2 inyecciones diarias de una mezcla variable de NPH más insulina regular, régimen que ha llegado a nuestros días.

En la década de los años ochenta, aparece la HbA_{1c} y el reflectómetro de glucosa, lo que constituye un gran avance para el control glucémico. Desde el punto de vista terapéutico, aparece la insulina humana, que si bien resolvió en gran medida el problema del abastecimiento mundial y la inmunogenicidad y la lipoatrofia, no mejoró el control metabólico.

Las investigaciones sobre nuevos productos insulínicos se pararon hasta que el estudio DCCT (1993)¹, realizado en pacientes con DM tipo 1 (DM1), demostró que el mejor control glucémico retrasaba la aparición de complicaciones microvasculares (retinopatía y nefropatía) y de la neuropatía, aunque el precio a pagar por la reducción de la HbA_{1c}, además del mayor número de inyecciones y de controles glucémicos, era el aumento de la incidencia de hipoglucemias totales, graves y nocturnas. En 1998, el Prospective Diabetes Study UK (UKPDS)² demostró en pacientes con DM2 lo mismo que el DCCT había demostrado en pacientes con DM1, una reduc-

ción de la enfermedad microvascular en el grupo de mejor control.

Estos estudios renovaron el interés por producir insulinas que imitasen mejor la secreción fisiológica pancreática, ya que tanto la insulina regular como la NPH cubrían de forma imperfecta los 2 componentes de esta secreción: *a)* el basal, que regula la lipólisis y la salida hepática de glucosa, y *b)* el prandial, que controla la hiperglucemia después de las comidas.

Control glucémico y enfermedad cardiovascular en diabetes mellitus tipo 1

En el DCCT, aunque se observó una reducción de episodios macrovasculares, el escaso número de éstos no permitió alcanzar significación estadística. Además, el interés por la enfermedad cardiovascular en la DM1 era pequeño, porque el fallecimiento por insuficiencia renal iba a preceder a la enfermedad coronaria o vascular cerebral.

En 1998, en el UKPDS, se observó una reducción de la tasa de episodios macrovasculares secundaria a la mejoría de la glucemia, aunque no resultó significativa. Sin embargo, el mejor control de la presión arterial fue la causa de la reducción de la enfermedad macrovascular. Este resultado pareció quitarle importancia al control glucémico en DM2.

El 22 de diciembre del 2005 apareció en *The New England Journal of Medicine* el artículo "Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes"³, la primera prueba confirmatoria de que unas menores concentraciones de glucosa reducen la incidencia de episodios cardiovasculares en la DM1. Al finalizar el estudio DCCT, al grupo de tratamiento convencional se le ofreció tratamiento intensivo, y todos los participantes volvieron a ser controlados por su médico. Trece años más tarde, la diferencia de HbA_{1c} entre grupos se había disipado ($8,0 \pm 1,2\%$ frente a $8,2 \pm 1,2\%$). El 97% de la cohorte original fue controlada hasta febrero del 2005. El resultado fundamental fue el tiempo en desarrollar alguno de los episodios cardiovasculares siguientes: *a)* infarto de miocardio (IM) no fatal o accidente cerebrovascular (ACV); *b)* muerte por enfermedad cardiovascular; *c)* IM subclínico; *d)* angina confirmada por cambios electrocardiográficos, test de tolerancia al ejercicio u obstrucción coronaria clínica o angiográfica, y *e)* necesidad de revascularización con angioplastia o *bypass*.

Durante una media de seguimiento de 17 años, ocurrieron un total de 144 episodios en 83 pacientes (46 entre 31 pacientes asignados originalmente a tratamiento intensivo y 98 entre 52 pacientes del grupo convencional). De esta forma, el grupo intensivo tuvo una reducción del riesgo de un 42%, comparado con el grupo convencional. La microalbuminuria o macroalbuminuria se asoció con un incremento del riesgo cardiovascular. La reducción de episodios graves, como el IM no fatal, ACV o muerte por enfermedad cardiovascular fue del 57%. Esta reducción de episodios cardiovasculares confirma observaciones previas en que el tratamiento intensivo reducía la progresión de la arterioesclerosis, medida por el espesor de la íntima-media carotídea y la prevalencia de calcificación en arterias coronarias.

Este efecto beneficioso, de una media de 6,5 años de tratamiento intensivo en el riesgo cardiovascular, muestra que este tipo de tratamiento de la DM reduce la incidencia de enfermedad cardiovascular. Este beneficio refuerza el mensaje del

DCCT de que hay que mejorar el tratamiento intensivo. La reducción relativa en el riesgo de IM no fatal, ACV y muerte por enfermedad cardiovascular, del 57%, excede las reducciones de riesgo llevadas a cabo con otras intervenciones, como fármacos hipolipemiantes o hipotensores.

Control glucémico y riesgo cardiovascular en diabetes mellitus tipo 2

Una vez mostrado, epidemiológicamente, que la hiperglucemia per se aumenta el riesgo cardiovascular, y también que el mejor control de la glucemia disminuye el riesgo cardiovascular en DM1, es lógico pensar que los fármacos que ayudan a un mejor control glucémico van a tener un efecto beneficioso en la prevención de episodios cardiovasculares. Sin embargo, hace falta demostrarlo de forma fehaciente en DM2. Varios estudios, como UKPDS, Kumamoto, VACSMD y UGDP, se han acercado a este propósito, pero sin que la menor incidencia de enfermedad cardiovascular tuviera una significación estadística. En el estudio DIGAMI, el tratamiento con insulina intravenosa durante 24 h, seguido durante 3 meses de insulina subcutánea, en 620 individuos con IAM, produjo una reducción de la mortalidad de un 28%, en comparación con un tratamiento estándar para el control glucémico, a pesar de la escasa diferencia en los valores de HbA_{1c} entre ambos grupos^{4,5}.

La cuestión clínica más debatida en la DM es si el control glucémico se asocia a una reducción en la enfermedad cardiovascular, y de qué forma debe alcanzarse ese objetivo de control glucémico. Dado que el riesgo de hipoglucemia grave aumenta con el mejor control, ¿hasta dónde hay que llegar para equilibrar el riesgo-beneficio? Las guías de práctica clínica actuales indican que el objetivo de HbA_{1c} menor del 7, 6,5 o 6,1% pueden ser adecuados. Estos objetivos se han basado en estudios epidemiológicos. Verdaderamente, ningún estudio de intervención ha alcanzado los objetivos de HbA_{1c} mencionados y, a excepción del PROactive, el estudio que más se ha acercado ha sido el UKPDS, que indica que el método de reducción de glucosa puede ser más importante que el grado de control glucémico⁶.

En la actualidad, 3 grandes estudios en marcha (ADVANCE, VADT y ACCORD) deberían contestar definitivamente a la cuestión clínica de si el mejor control glucémico en la DM2 comporta una reducción de la enfermedad macrovascular.

Análogos de la insulina

La glucemia parece ser un factor de riesgo continuo para las complicaciones tardías de la DM, y no se ha demostrado que haya un umbral de glucemia por debajo del cual el descenso no pueda reducir las complicaciones. Por eso, resulta esencial reducir la hiperglucemia lo más posible sin aumentar el riesgo del paciente. Sin embargo, los pacientes diabéticos rara vez consiguen la euglucemia, y los que la logran suelen presentar más hipoglucemias.

El régimen de insulina regular más NPH no conseguía una correcta insulinización por varias razones:

1. La insulina regular administrada subcutáneamente alcanzaba su pico máximo de acción a las 2 h de la inyección, lo que obligaba a administrarla al menos 30 min antes de cada comida.

Monográfico

Tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2

Tratamiento insulínico en la diabetes mellitus
A. Lisbona Gil y H. Escáño Mieres

2. La acción de la insulina regular duraba varias horas, lo que conducía a hiperinsulinemia posprandial y, consecuentemente, a hipoglucemia.
3. La ruta subcutánea resultaba en concentraciones de insulina sérica periférica más alta que la insulina segregada a la vena porta.
4. Las insulinas de acción intermedia o de larga acción no proporcionaban unas concentraciones basales de insulina apropiadas, presentando picos de acción, una alta variabilidad interindividual e intraindividual y el consiguiente riesgo de hipoglucemias⁷⁻¹⁰.

Todas estas razones condujeron al desarrollo de los análogos de la insulina, que deberían dirigirse a cubrir cada uno de los componentes, exclusivamente, y de esta forma conseguir un mejor control glucémico, menor número de hipoglucemias y abandono de la obligatoriedad de hacer comidas y de seguir unos horarios estrictos de éstas. Las propiedades deseadas de los análogos de la insulina serían, para los análogos de insulina prandial, las siguientes: rápida absorción, pico de acción coincidente con el pico de absorción de los hidratos de carbono, y desaparición más rápida. Respecto a los análogos de la insulina basal, sería interesante una absorción lenta y constante, un perfil farmacodinámico relativamente plano, una duración más larga de acción que la NPH, y menor variabilidad intraindividual¹⁰.

Análogos de acción rápida

La relativa absorción lenta de la insulina humana regular se debe a la tendencia a la formación de hexámeros que retrasa la incorporación de la insulina a la circulación.

El primer análogo de acción rápida, la insulina lispro, difiere de la insulina regular en su capacidad para disociarse rápidamente a monómeros en el tejido celular subcutáneo. Su desarrollo se basó en el conocimiento de que el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I, en sus siglas en inglés), estructuralmente similar a la insulina, no tiene tendencia a autoasociarse probablemente por diferencias en la porción C terminal de la cadena B. La inversión de la lisina, en la posición B29, y la prolina, en la posición B28 de la insulina humana, reducía la formación de dímeros y hexámeros. El segundo análogo de acción rápida introducido fue la insulina aspart. En éste, su prolina se ha reemplazado por ácido aspártico. Una tercera insulina de acción prandial, la glulisina, está a punto de comercializarse en España.

Tanto la lispro, como la aspart y la glulisina, tienen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas similares. En general, la inyección de estos análogos resulta en una concentración doble que con insulina regular, y tarda la mitad de tiempo en alcanzar la concentración máxima. Además, tienen una variabilidad menor en la absorción en el lugar de la inyección, y posiblemente una variabilidad menor entre pacientes y en el mismo paciente. El efecto farmacodinámico más rápido de las insulinas lispro, aspart y glulisina hace que las hipoglucemias postabsortivas sean un problema menor con estas insulinas que con la insulina regular. En un gran metaanálisis que incluía a más de 1.400 pacientes/año, se observó una reducción de un 25% en las hipoglucemias graves¹⁰.

Ventajas de los análogos de acción rápida:

- Mejor control glucémico posprandial.
- Se inyectan justo antes de las comidas.
- ¿Valores más bajos de HbA_{1C}?
- Menor riesgo de hipoglucemias.
- Menor riesgo de hipoglucemia nocturna grave.
- Dosificación flexible.
- Compatibilidad con las bombas de infusión.

En pacientes con DM1, los análogos rápidos son superiores a la insulina regular en el control de la glucemia posprandial, pero sólo con esta sustitución no mejoran el control metabólico medido con la HbA_{1C}. Sin embargo, en un estudio, cuando se utilizó lispro más NPH, esta combinación fue superior a la insulina regular, y también ha demostrado disminución de la HbA_{1C} cuando se utiliza en infusión continua, comparada con la insulina humana regular.

En pacientes con DM2, cuando las sulfonilureas ya no son efectivas, la utilización de insulina lispro antes de las comidas ha demostrado ser más efectiva en reducir la HbA_{1C} que añadir NPH antes de acostarse, o metformina. Ahora bien, rara vez se recomienda utilizar únicamente insulina prandial, ya que es necesario asociarla a una insulina de acción basal⁷⁻¹⁰.

Guía de uso de los análogos prandiales

- Dosis inicial idéntica a la dosis previa de insulina regular.
- Se inyectan justo antes de las comidas.
- Suele ser innecesario tomar algo a media mañana o tarde.
- Hipoglucemias más cercanas a las comidas que con regular.
- Régimen de administración:
 - Antes de cada comida más análogo de insulina basal en pacientes con DM1 y DM2.
 - Utilización de mezclas fijas (25, 30 o 50%) antes de desayuno y cena más análogo prandial antes de la comida en pacientes con DM2¹⁰.

Análogos de insulina basal

El primer análogo de larga acción utilizado fue la insulina glargina, producida por la sustitución de una glicina por asparagina en la posición A21, y la adición de 2 moléculas de arginina en la posición B30. Esto produce un cambio en el punto isoeléctrico que resulta en una insulina menos soluble en el lugar de la inyección, y que precipita en el tejido celular subcutáneo, lo que da lugar a una forma *depot* con lenta liberación.

Comparada con la NPH, la glargina tiene poco pico de actividad. La tasa de absorción en diferentes lugares no difiere, y no hay evidencia de que se acumule tras múltiples inyecciones. Así, mientras la NPH tiene un pico de acción entre 4 y 8 h, cayendo rápidamente, con una duración de acción de 12-14 h, la insulina glargina no tiene pico y tiene una duración de acción de 22 ± 4 h. Además, la variación entre individuos es menor con glargina que con NPH o con insulina cinc (UltraLente). El comienzo o la duración de acción pueden variar en cada individuo.

El segundo análogo basal, la insulina detemir, es un derivado acilado (o acetilado) de la insulina humana, que se liga a la albúmina a través de una cadena de ácido graso unida a la lisi-

na del residuo B29 que conduce a una reducción en la concentración plasmática de detemir libre. Tiene una variabilidad menor que la NPH, lo que reduce el riesgo de hipoglucemia, y se observa una reducción de peso. Comparada con la glargina, tiene una acción más corta, y se necesitan 2 inyecciones diarias en los pacientes con DM1¹⁰.

Análogos de la insulina frente a la insulina humana y control metabólico

Los estudios en pacientes con DM1, en los que se ha comparado glargina con NPH, no han mostrado diferencias en el control glucémico, pero sí una reducción del riesgo de hipoglucemias, especialmente las nocturnas. Es decir, para conseguir el mismo control metabólico tenemos que aumentar el riesgo de hipoglucemias con la NPH o, lo que es lo mismo, si igualáramos el número de hipoglucemias con análogos a los de la NPH conseguiríamos un control glucémico mejor. En pacientes con DM2, la glargina ha demostrado ser tan eficaz como la NPH cuando se añade a hipoglucemiantes orales. En el estudio más largo publicado, en el que se comparan insulina glargina frente a NPH, sin insulina prandial, el porcentaje de pacientes en el que se alcanzó una $HbA_{1C} < 7\%$ fue similar (60%), pero en el grupo NPH la frecuencia de hipoglucemias fue mucho mayor.

No obstante, los estudios con análogos rápidos frente a insulina humana regular, o los de larga acción frente a NPH y su diferencia en HbA_{1C} , no pueden valorarse correctamente, porque se trata de mejorar la glucemia durante las 24 h. Es decir, habría que comparar la estrategia entre análogos rápidos más análogo basal frente a insulina regular más NPH. En la actualidad, ya tenemos estudios en pacientes con DM1 que demuestran un mejor control glucémico, con reducción significativa en la HbA_{1C} , en los que se compara el tratamiento con análogos basales glargina o detemir más lispro o aspart frente a insulina humana regular más NPH. No se dispone de estudios similares en pacientes con DM2¹⁰.

Insulina inhalada

La insulina inhalada es insulina humana producida por recombinación de ácido desoxirribonucleico, que se administra mediante un inhalador, en forma de polvo seco. El 40% alcanza el pulmón y la biodisponibilidad es del 10% de la dosis total. La insulina que se queda en la orofaringe es improbable que tenga efecto clínico. El comienzo de acción es más rápido con la insulina inhalada (10-20 min) que con la insulina humana subcutánea, y similar a los análogos rápidos (lispro, aspart y glulisina). Su acción es como la de la insulina preprandial, y la duración de acción es intermedia entre los análogos rápidos y la insulina humana regular.

En estudios comparativos entre insulina NPH más regular 2-3 veces al día y UltraLente más insulina inhalada antes de cada comida, los valores de HbA_{1C} no difirieron entre ambos grupos, pero la incidencia de hipoglucemias fue menor en los pacientes que recibieron insulina inhalada. En la actualidad no hay estudios que comparen la incidencia de hipoglucemias entre la insulina inhalada y los análogos rápidos.

Tanto la Food and Drug Administration estadounidense como la European Medicines Evaluation Agency, han aprobado el tratamiento preprandial tanto en la DM1, como en la DM2. No se utiliza como la insulina basal, por tanto, debe

utilizarse preprandialmente en diabéticos que están con una o 2 dosis de insulina basal (glargina, detemir o NPH). Es útil en pacientes con verdadera fobia a las agujas y en aquellos con lipodistrofia cutánea. No debe utilizarse en embarazadas, niños o adolescentes. El tabaco es una contraindicación, ya que incrementa la absorción de la insulina inhalada, con el consiguiente riesgo de hipoglucemia. Tampoco se recomienda en pacientes con enfermedades pulmonares, como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que la absorción es impredecible, especialmente si usan broncodilatadores inhalados. Las infecciones del tracto respiratorio superior no cambian la absorción de la insulina inhalada. No hay datos referentes a la absorción en infecciones respiratorias más graves, como neumonías. No obstante, es prudente que los pacientes estén entrenados en la utilización de la insulina subcutánea en situaciones de procesos pulmonares agudos.

Antes de utilizarla, es necesario hacer una espirometría, ya que la insulina inhalada, no debe emplearse si el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV_1) es $< 70\%$ de lo esperado. El seguimiento incluye una espirometría cada 6 meses o cada año, si la función pulmonar permanece estable. Si la FEV_1 disminuye $> 20\%$ o más de 500 ml con respecto al valor basal, la insulina inhalada debe suspenderse. En España, la financiación de la insulina inhalada para pacientes con DM2 está limitada en casos de lipodistrofia grave en el punto de inyección, o de fobia insalvable (sin respuesta a tratamiento) a la administración subcutánea de insulina¹¹.

Inicio de tratamiento insulínico

Cuando 2 agentes orales fallan en conseguir el objetivo de control ($HbA_{1C} 7\%$ según recomendaciones de la American Diabetes Association), podemos intentar un tratamiento oral triple o comenzar con insulina. Podemos utilizar varias modalidades de tratamiento, pero dado que la incidencia de hipoglucemias totales, nocturnas y graves es significativamente menor con análogos de la insulina que con insulinas humanas, utilizaremos siempre análogos⁷⁻¹⁰.

1. Análogo de insulina basal (glargina o detemir) en una o 2 (cada 12 h) dosis/día más metformina a la dosis máxima tolerable.
2. Análogo de insulina basal (glargina o detemir) en una o 2 (cada 12 h) dosis/día más sulfonilurea de larga acción (glimpirida o gliclazida) y metformina.
3. Análogo de insulina basal (glargina o detemir) en una o 2 (cada 12 h) dosis/día más repaglinida o nateglinida antes de las comidas y metformina.
4. Análogo de insulina basal (glargina o detemir) en una o 2 (cada 12 h) dosis/día más tiazolidindiona (rosiglitazona o pioglitazona, recientemente aprobadas para su uso en combinación con insulina excepto en insuficiencia cardíaca) y metformina. Si a pesar de una correcta dosificación de la insulina basal no conseguimos el objetivo de control ($HbA_{1C} \leq 7\%$), deberemos añadir al análogo de insulina basal, análogos de la insulina prandial (lispro, aspart o glulisina) o bien utilizar mezclas prefijadas, o bien insulina inhalada antes de las comidas.
5. Mezclas prefijadas de análogos al 25/75, 30/70 o 50/50% en 2 dosis antes del desayuno y la cena, añadiendo o no

Monográfico

Tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2

Tratamiento insulínico en la diabetes mellitus

A. Lisboa Gil y H. Escañó Mises

una dosis de análogo prandial (lispro, aspart o glulisina) antes de la comida; o bien utilizar las mezclas prefijadas en 3 dosis, antes del desayuno, la comida y la cena. También en este caso se mantendrá el tratamiento con metformina. Esta forma de tratamiento se utiliza frecuentemente en pacientes con DM2 de edad avanzada, con un estilo de vida uniforme y horario de comidas regular (fig. 1).

6. Análogo de insulina basal (glargina o detemir) en una o 2 dosis diaria más análogo prandial (lispro, aspart o glulisina) antes de cada comida. Esta modalidad de tratamiento es de elección en los pacientes con DM2, jóvenes con una vida laboral activa, con irregularidad de horarios de las comidas y que se corresponde con los que tienen una esperanza de vida mayor (fig. 2).

7. Análogo de insulina basal (glargina o detemir) en una o 2 dosis más insulina inhalada antes de cada comida (fig. 2).

Figura 1 Administración de análogos premezclados, sin o con análogo prandial, antes de la comida.

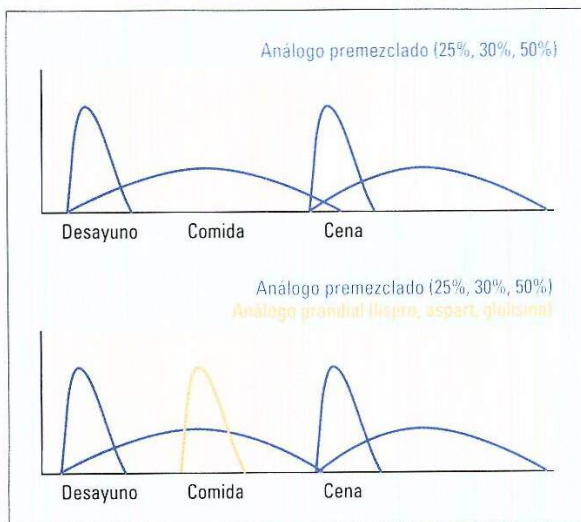
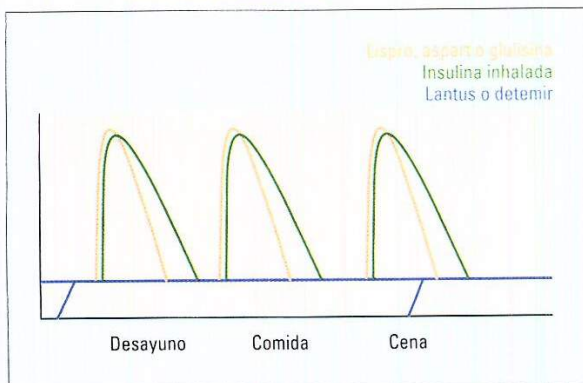


Figura 2. Administración de insulina basal (lantus o detemir) en una o 2 dosis más insulina prandial (lispro, aspart o glulisina) o insulina inhalada antes de las comidas.



Protocolo para inyecciones múltiples

- Dosis total de insulina (basal y prandial): comenzar con 0,5 U/kg de peso/día, repartida de la forma siguiente:
 - 40% de insulina basal (máximo 0,4 U/kg).
 - 50% de insulina prandial repartida en un tercio en cada comida.
 - 10% de insulina para corrección.

Protocolo para un día de ayuno

- Insulina basal en una o 2 dosis a la misma dosis de insulina basal que tenía previamente o 0,25 U/kg de peso/día. J

Bibliografía

1. 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.
2. Prospective Diabetes Study UK (UKPDS) 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;352:837-53.
3. 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.
4. Uwaifo GI, Ratner RE. Novel pharmacologic agents for type 2 diabetes. En: Einhorn D, Rosenstock J. *Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease.* Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 155-97.
5. Buse JB, Rosenstock J. Prevention of cardiovascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: Trials on the horizon. En: Einhorn D, Rosenstock J. *Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease.* Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 221-35.
6. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A; on behalf of the PROactive Study Group. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetics? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care.* 2004;27:1647-53.
7. Riddl MC. Glycemic management of type 2 diabetes: An emerging strategy with oral agents, insulins and combinations. En: Einhorn D, Rosenstock J. *Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease.* Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 77-98.
8. Cheng AYY, Zinman B. Principles of insulin treatment. En: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin's Diabetes Mellitus.* Boston: Lippincott-Williams & Wilkins; 2005.
9. Gerstein HC, Rosenstock J. Insulin therapy in people who have dysglycemia and type 2 diabetes mellitus: can it offer both cardiovascular protection and beta-cell preservation? En: Einhorn D, Rosenstock J. *Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease.* Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 137-54.
10. Hirsch IB. Insulin Analogues. *N Engl J Med.* 2005;352:174-83.
11. McMahon GT, Arky RA. Inhaled insulin for diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2007;356:497-502.