

INSULINA INHALADA: UNA NUEVA TÉCNICA DE ADMINISTRACIÓN DE INSULINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

JUAN J. DÍEZ

NECESIDAD DE UN BUEN CONTROL METABOLICO EN LA DIABETES MELLITUS

La diabetes es una enfermedad metabólica crónica de una enorme importancia social. Se calcula que más de 200 millones de personas en el mundo padecen este trastorno (1). La mayoría de ellos padecen la conocida como diabetes mellitus tipo 2 o diabetes del adulto cuya incidencia se encuentra en aumento en los países desarrollados. Desde un punto de vista etiopatogénico esta modalidad de diabetes está relacionada con factores genéticos, obesidad, estilo de vida y resistencia a la insulina. Un menor porcentaje de pacientes padecen la llamada diabetes mellitus tipo 1 en cuyo origen están involucrados factores inmunológicos y que patogénicamente se caracteriza por una deficiencia de secreción de insulina por las células beta pancreáticas. Ambos tipos de diabetes se asocian a una importante morbilidad derivada de las complicaciones microvasculares y macrovasculares. Entre las primeras se encuentran la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía diabéticas; mientras que entre las segundas se hallan las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, así como la arteriopatía periférica, provocadas por una aterosclerosis acelerada y que constituyen, además, la causa de muerte más frecuente en personas con diabetes.

Hoy en día está fuera de toda duda razonable la necesidad de realizar esfuerzos clínicos y terapéuticos para conseguir un buen control metabólico en los pacientes diabéticos. Aunque los clínicos siempre sospecharon que había una relación muy estrecha entre el mal control metabólico de la diabetes y la aparición de las complicaciones crónicas asociadas a la enfermedad, estos hechos no quedaron demostrados de una forma patente hasta el año 1993 cuando se dieron a conocer los resultados del estudio DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) (2). En breves palabras este gran ensayo clínico, realizado en 1441 pacientes con diabetes mellitus tipo 1, demostró que, tras un tiempo medio de seguimiento de 6.5 años, la aparición de retinopatía diabética, en pacientes sin signos de retinopatía al comienzo del estudio, se redujo un 76% en el grupo de pacientes sometidos a tratamiento insulínico intensivo (bomba de infusión continua de insulina o tres o más inyecciones de insulina subcutánea con controles glucémicos frecuentes) frente al grupo de pacientes tratados de forma con-

vencional (una o dos inyecciones de insulina). En los pacientes que presentaban retinopatía diabética moderada al comienzo del ensayo, el tratamiento intensivo se acompañó de un enlentecimiento de la progresión de la retinopatía en un 54%. La aparición de microalbuminuria se redujo un 39% y la de proteinuria franca un 54% en el grupo de pacientes sometidos a insulino terapia intensiva. La neuropatía clínica también experimentó una reducción del 60% (2).

Por otra parte, el estudio UKPDS (3,4) y el estudio Kumamoto (5) han demostrado de forma incuestionable que la mejoría del control glucémico a través de un tratamiento intensivo de la diabetes retrasa el comienzo de las complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o bien retarda de forma significativa la progresión de las mismas. El análisis epidemiológico de los datos del estudio UKPDS mostró una asociación continua entre el riesgo de complicaciones cardiovasculares y los niveles de glucemia, de manera que una reducción en los niveles de hemoglobina A1c disminuye de forma franca el riesgo de muerte relacionada con la diabetes, la mortalidad por todas las causas y la aparición de infarto de miocardio fatal y no fatal.

FORMAS ALTERNATIVAS DE ADMINISTRACION DE INSULINA

No sólo los grandes estudios comentados, sino otros importantes estudios clínicos (6-8) sobre el control metabólico de la diabetes mellitus han demostrado que la mayoría de los pacientes necesitan dos, tres y, a veces, más de tres inyecciones diarias de insulina subcutánea para alcanzar y mantener en el tiempo unos niveles glucémicos cercanos a los que presentan las personas no diabéticas. Los pacientes con diabetes tipo 1 carecen de una suficiente secreción insulínica desde el comienzo de la enfermedad y por lo tanto requieren insulina desde el momento del diagnóstico. Por su parte, los pacientes con diabetes tipo 2, en los que la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo son características primordiales de su trastorno, pueden beneficiarse de procedimientos terapéuticos encaminados a aumentar la sensibilidad a la insulina, tales como la restricción calórica, el ejercicio y la pérdida ponderal. Cuando estas medidas son insuficientes pueden emplearse antidiabéticos orales para el logro de adecuados niveles glucémicos. Pero finalmente, la enfermedad progresa y fracasa la función insular pancreática residual y con ella la producción de insulina endógena. Es en este momento cuando la mayoría de los pacientes requieren tratamiento insulínico para conseguir mantener la normoglucemia (9).

La insulina subcutánea se ha empleado para el tratamiento de la diabetes desde los años veinte. Indudablemente, los diferentes preparados de insulina con diferentes propiedades farmacocinéticas han supuesto grandes avances en lo que se refiere a la efectividad clínica en la consecución de un buen control metabólico de los pacientes. La introducción en clínica de las insulinas humanas conseguidas gracias a la tecnología de la recombinación genética supuso el abandono de las antiguas insulinas obtenidas a través de páncreas de animales. Más recientemente se han comenzado a utilizar los análogos de insulina (10,11), tales como las insulinas de acción rápida (insulina lispro e insulina aspart), y también la insulina glargina (12), de acción retardada sin producción de picos insulinémicos, que han supuesto también indudables avances en los métodos de tratamiento de los pacientes. Pero ninguna de estas novedades terapéuticas ha supuesto la desaparición o la reducción significativa del número de inyecciones diarias que se han de administrar los pacientes. El tratamiento intensivo de la diabetes

mellitus mediante múltiples inyecciones de insulina conlleva la molestia asociada a las inyecciones y también incrementa el riesgo de hipoglucemia, que suele ser más elevado en pacientes tratados de esta forma con respecto a pacientes sometidos a una terapia convencional.

Por las razones que acabamos de comentar, desde hace ya largo tiempo se han buscado formas alternativas para la administración de insulina que permitan lograr un adecuado control glucémico evitando la necesidad de las múltiples inyecciones diarias (13-18). Una relación de estas vías alternativas aparece en la tabla 1. La búsqueda de estas vías de administración diferentes a la subcutánea no es nueva, sino que se remonta a los años veinte, es decir, a comienzos de la era insulínica, cuando aparecieron ya las primeras publicaciones sobre insulina inhalada en la literatura científica (19,20).

Algunas de las posibles alternativas estudiadas con el objeto de eludir la necesidad de las inyecciones subcutáneas perseguían la administración de insulina por vías no invasivas, tales como la oral, nasal o pulmonar. La insulina es una hormona de naturaleza proteica, con un peso molecular de 5800, formada por dos cadenas peptídicas llamadas A, de 21 aminoácidos y B, de 30 aminoácidos, unidas por dos puentes disulfuro. Cuando se administra por vía oral se metaboliza en péptidos pequeños que carecen de actividad biológica. Se han realizado, no obstante, diversos intentos de administración de insulina por vía oral evitando la acción de las enzimas digestivas. Los ensayos realizados en los años ochenta con administración oral de insulina en liposomas no demostraron suficiente efectividad clínica (21,22).

La administración de insulina a través de la mucosa nasal también se había intentado a comienzos de la era insulínica. En fechas más recientes se ha utilizado también en combinación con ácidos biliares y otros surfactantes con objeto de incrementar la tasa de absorción de la hormona a través de la mucosa (23). Los estudios clínicos con esta forma de administración de insulina han mostrado una rápida absorción y una buena actividad biológica (24). No obstante, esta vía de administración ha resultado poco práctica debido a la baja biodisponibilidad, así como a las interferencias en la absorción debidas a irritaciones nasales o infecciones respiratorias.

La insulina inhalada parece ser, de estas formas alternativas de administración de insulina, la que ha presentado los resultados más prometedores. Los preparados de insulina para su administración intrapulmonar pueden contener el principio activo en cápsulas que se vaporizan mediante el empleo de un inhalador. Otras formulaciones

Inyectores propulsados por aire
Bombas externas de infusión continua de insulina
Bombas implantables de infusión de insulina
Preparados cutáneos de insulina
Insulina nasal
Insulina bucal
Insulina inhalada
Insulina oral
Insulina rectal
Encapsulación de islotes
Sensores de glucosa

TABLA 1. *Sistemas de administración de insulina alternativos a las inyecciones subcutáneas.*

contienen la insulina en forma de polvo seco que se inhala a través de una pieza bucal (25). La administración de insulina a través del árbol respiratorio utiliza los alveolos como vía de entrada para la absorción del péptido a la circulación sistémica. El lecho alveolar presenta, como es sabido, la gran ventaja de proporcionar una enorme superficie de absorción. La absorción de la insulina a través de la vía intrapulmonar se encuentra afectada por el tamaño de las partículas de insulina así como por los parámetros ventilatorios que determinan la localización de la deposición de las partículas dentro del árbol pulmonar. La deposición en vías aéreas no alveolares y la subsiguiente eliminación del pulmón a través del aclaramiento mucociliar puede disminuir la absorción de insulina y limitar, por tanto, su biodisponibilidad (26).

Los estudios realizados hasta la fecha con insulina en forma de aerosoles han mostrado una significativa absorción de insulina, que oscila entre un 10 y un 30% (27-31), así como un claro efecto de reducción de los niveles glucémicos postprandiales (29,32). Los estudios sobre farmacocinética y farmacodinamia de esta forma de administración de insulina han mostrado que el comienzo de la acción de la hormona inhalada es sustancialmente más rápido que el de la insulina inyectada por vía subcutánea (33,34). La respuesta metabólica máxima se alcanza también antes tras la inhalación de insulina que tras la inyección subcutánea (34). Por otro lado, un reciente estudio ha mostrado que la variabilidad intraindividual de los efectos metabólicos de la insulina inhalada es comparable con la que se obtiene con la insulina subcutánea (35).

EXPERIENCIA CLINICA CON INSULINA INHALADA

La experiencia clínica con el empleo de preparados de insulina de administración intrapulmonar no es todavía extensa, pero sí suficiente como para que se puedan obtener conclusiones de importancia práctica y pueda también vislumbrarse un futuro prometedor de este importante avance en el tratamiento de la diabetes, especialmente en lo que respecta a la comodidad para los pacientes. El número de pacientes tratados hasta el momento ha sido escaso y limitado siempre a centros de investigación con experiencia en el manejo de pacientes diabéticos. Los estudios disponibles han sido a corto plazo, pero nos permiten obtener conclusiones importantes sobre los efectos de la insulina inhalada tanto en pacientes con diabetes tipo 1 como en pacientes con diabetes tipo 2.

En febrero del año 2001 se dieron a conocer los resultados de un ensayo clínico aleatorio con grupo control que puede tener una gran trascendencia en el futuro de la terapia insulínica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. El ensayo fue desarrollado por el grupo de Skyler y colaboradores (36), de la Universidad de Miami (Florida) y contó con la colaboración de diez centros de diferentes estados americanos. Se incluyeron 73 pacientes con diabetes mellitus tipo 1, con radiografía de tórax, pruebas funcionales respiratorias y electrocardiograma normales y unas concentraciones previas de hemoglobina A1c que oscilaron entre 7.0% y 11.9%. Los pacientes, cuya media de edad fue de 37.6 años, con una duración media de la diabetes de 14.5 años, se dividieron aleatoriamente en dos grupos. El grupo control recibió tratamiento mediante dos o tres inyecciones de insulina subcutánea, según el tratamiento previo de cada paciente, mientras que al grupo experimental se le asignó tratamiento con tres dosis preprandiales de insulina inhalada más una inyección subcutánea de insulina ultralenta

a la hora de acostarse. La duración del estudio fue de 12 semanas, durante las cuales los pacientes realizaban controles glucémicos domiciliarios cuatro veces al día. Las dosis de insulina de ambos grupos se ajustaron de forma semanal con la intención de conseguir unos niveles glucémicos preprandiales comprendidos entre 100 y 160 mg/dl.

Los resultados de las 12 semanas de seguimiento mostraron que no hubo ninguna diferencia significativa en las concentraciones de hemoglobina A1c alcanzadas por los pacientes de ambos grupos terapéuticos y evaluadas cada 4 semanas. Los valores medios basales de este parámetro clave en el control metabólico de la diabetes fueron de 8.5% al comienzo del estudio en ambos grupos y se redujeron a unos niveles medios de 7.9% en el grupo de pacientes tratados con insulina inhalada y a 7.7% en el grupo tratado con insulina subcutánea (diferencia no significativa). Las concentraciones de glucosa sanguínea durante las tres horas posteriores a la ingesta de una comida de prueba tampoco fueron diferentes en ambos grupos de pacientes evaluados tanto al comienzo del estudio como a las doce semanas de tratamiento.

Al final del estudio, la dosis media de insulina consumida por los pacientes tratados con insulina inhalada fue el equivalente a 36.6 unidades más 24.8 unidades de insulina ultralenta. Por su parte, los pacientes del grupo control consumieron una media de 15.9 unidades de insulina de acción rápida más 31.0 unidades de insulina de acción retardada. Es decir, el consumo medio de insulina fue, en promedio, superior en 14.5 unidades en el grupo experimental. El número de hipoglucemias consideradas graves por los investigadores fue de 8 en el grupo tratado con insulina inhalada y de 10 en el grupo control, lo cual no suponía diferencias significativas. La frecuencia de presentación de hipoglucemias por paciente y mes fue también muy similar en ambos grupos de sujetos estudiados, tanto en lo que se refiere a los episodios hipoglucémicos ligeros o moderados (5.5 en el grupo experimental frente a 5.3 en el grupo control) como a los graves (0.08 frente a 0.10). Por otro lado, no se detectaron efectos adversos importantes a lo largo del estudio y la función pulmonar de los pacientes no experimentó variaciones en ninguno de los dos grupos de pacientes estudiados. Además, la satisfacción general con el tratamiento fue significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con insulina inhalada con relación a los que se trataron con insulina subcutánea. La opinión de los pacientes mostró que la insulina inhalada era mejor valorada que la subcutánea en lo referente a facilidad de administración, comodidad, conveniencia, momento de la dosis, flexibilidad del horario de comidas y posibilidad de administración en múltiples dosis diarias. Un estudio posterior realizado en 69 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 mostró que la satisfacción del paciente con el tratamiento insulínico, valorada mediante cuestionarios específicos, era significativamente superior en los que recibían insulina inhalada frente a aquellos que fueron tratados de forma convencional con inyecciones subcutáneas (37).

El primer ensayo clínico de impacto internacional sobre los efectos de la insulina inhalada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ha sido también desarrollado y dado a conocer en fechas recientes (38). Se trata de un estudio aleatorio, abierto, de tres meses de duración, realizado en 26 pacientes diabéticos con una media de edad de 51.1 años y una duración media de la diabetes de 11.2 años. Los pacientes recibían una dosis de insulina inhalada antes de cada comida y además una inyección de insulina subcutánea ultralenta a la hora de acostarse. Los pacientes realizaban autocontroles glucémicos domiciliarios y acudían a revisiones cada semana para ajuste de dosis. Se consideró como objetivo de los valores de glucemia preprandial los comprendidos

entre 100 y 160 mg/dl. Al cabo de los tres meses del estudio, el tratamiento con insulina inhalada consiguió una mejoría significativa en el control glucémico en comparación con el valorado previamente al tratamiento. Se obtuvo un descenso moderado en las concentraciones de hemoglobina A1c. Los episodios hipoglucémicos fueron de intensidad ligera o moderada, sin que se registraran episodios graves durante el estudio. El tratamiento no se acompañó de una ganancia de peso significativa ni de cambios en la función pulmonar con respecto a la situación basal. Es decir, estos resultados muestran que la insulina inhalada también es efectiva en el control metabólico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que requieren insulina para su control. El preparado fue bien tolerado y no se registraron efectos adversos a corto plazo.

En voluntarios sanos se ha ensayado recientemente una nueva formulación de insulina regular para ser administrada por vía intrapulmonar (39). Se trata de un nuevo sistema de administración de fármacos por vía intrapulmonar, denominado Technosphere, diseñado para el transporte de insulina a través del epitelio respiratorio y que utiliza un pequeño inhalador similar al empleado por los pacientes asmáticos. En sujetos normales la inhalación de este preparado es bien tolerada. Mediante la técnica de clamp euglucémico se ha determinado que el máximo de la acción de esta formulación insulínica se alcanza más rápidamente que con la insulina subcutánea y a un tiempo similar al de la insulina intravenosa. El efecto metabólico durante las primeras 3 horas tras la administración de insulina fue superior con el preparado inhalado que con la insulina subcutánea, además la biodisponibilidad durante las primeras tres horas también fue superior con el preparado inhalado que con la insulina subcutánea. Estos resultados sugieren que la formulación de insulina-Technosphere podría ser un preparado de interés para el control de la hiperglucemia postprandial, especialmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Son necesarios, no obstante, estudios clínicos realizados en pacientes diabéticos que confirmen estos extremos.

VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA INSULINA INHALADA

La administración de preparados de insulina por vía respiratoria en forma de inhalación constituye una alternativa a la administración tradicional de insulina en forma de inyecciones subcutáneas. La insulina inhalada se administra inmediatamente antes de cada comida, mediante el empleo de una formulación de insulina en forma de polvo seco y un sistema de administración de aerosol. Algunas de las insulinas inhaladas en desarrollo contienen ácidos biliares u otras sustancias para aumentar la absorción (35). En el ensayo de Skyler y colaboradores (36) el preparado de insulina se presenta en blisters individuales que contienen 1 mg o 3 mg de insulina humana recombinante, junto con excipiente. Una inhalación de cada una de estas dosis proporciona a la circulación sistémica el equivalente a 3 unidades o 9 unidades de insulina subcutánea inyectada, respectivamente. El principio activo se dispersa en forma de aerosol en partículas lo suficientemente finas como para llegar hasta las ramas más distales del árbol respiratorio. La ausencia de un incrementador de la absorción disminuye la posibilidad de efectos adversos, pero también reduce algo la biodisponibilidad del fármaco.

La más importante ventaja de esta nueva forma de tratamiento es la gran comodidad terapéutica que supone para los pacientes que evitan las inyecciones preprandiales de insulina subcutánea. Los ensayos realizados también demuestran que la satisfacción

general de los pacientes ha sido superior con la insulina inhalada frente a las inyecciones tradicionales (36,37).

El estudio de Skyler y colaboradores (36) muestra por primera vez en un ensayo clínico controlado y aleatorizado que la insulina inhalada puede reemplazar a las dosis preprandiales de insulina subcutánea de acción rápida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, conservando un grado equivalente de control metabólico, al menos en el corto plazo de 3 meses, y con una adecuada satisfacción por parte de los pacientes. Aunque los resultados pueden considerarse muy satisfactorios, es preciso destacar que la insulina inhalada no evita por completo las inyecciones de insulina, ya que los pacientes necesitan una inyección nocturna de insulina de acción retardada para mantener un buen control metabólico.

Este ensayo clínico y el resto de los estudios comentados dejan abiertas, no obstante, algunas cuestiones que deberían ser aclaradas en posteriores investigaciones. Debe esclarecerse si el tratamiento es adecuado para mantener un buen control glucémico a largo plazo y no sólo durante un tiempo tan reducido como tres meses. Esto es especialmente importante dado que la finalidad última del tratamiento insulínico es, no sólo evitar las complicaciones agudas de la diabetes, sino retrasar o evitar las complicaciones microvasculares y macrovasculares que son las que originan la morbilidad y mortalidad que con tanta frecuencia afecta a los pacientes con diabetes mellitus tanto tipo 1 como tipo 2.

En el momento actual no se conoce si la administración de insulina inhalada es viable en pacientes con enfermedad pulmonar aguda o crónica. La biodisponibilidad de la insulina inhalada es, obviamente, mucho menor que la de la insulina subcutánea, por lo que la dosis diaria que se precisa en el primero de los casos ha de ser siempre, como sucede en el ensayo comentado, muy superior a la que se emplea en el tratamiento con inyecciones convencionales (40). El aspecto económico del tratamiento salta por tanto a la vista, ya que el consumo de principio activo y los costes del tratamiento a largo plazo se incrementarán con la insulina inhalada (41).

Un aspecto que no puede ser contestado en el momento actual y que no debe dejar de investigarse en el futuro es el posible efecto a largo plazo de la administración de insulina intrapulmonar sobre el alveolo y las células del árbol pulmonar. Finalmente, otra cuestión que puede plantearse es la de la comodidad o conveniencia del tratamiento. Los datos de los ensayos clínicos realizados hasta ahora sugieren que los pacientes se inclinan claramente hacia el empleo de insulina inhalada, pero también es cierto que los dispositivos de inyección de insulina que se encuentran actualmente en el comercio son de muy fácil manejo, cómodos y de gran seguridad. Además, el diámetro de las agujas es lo suficientemente fino como para que la mayoría de las inyecciones sean indoloras. La reciente introducción de los análogos de insulina como la insulina lispro ha supuesto también una mejoría en lo referente a la comodidad de administración de insulina preprandial sin necesidad de retrasar el comienzo de la ingesta a los 20-30 minutos después de la inyección. Estos aspectos deben ser tenidos en cuenta a la hora de evaluar la mejoría real que supone una nueva técnica de administración de insulina.

RESUMEN Y CONCLUSION

En conclusión, de los diversos intentos para buscar una vía alternativa de administración de insulina que eluda la necesidad de múltiples inyecciones subcutáneas, sólo la insulina inhalada parece haber superado satisfactoriamente la dura prueba de los estudios experimentales y los ensayos clínicos controlados y parece resultar, por lo tanto, un agente con reales posibilidades de aplicación práctica en el futuro (tabla 2). Un limitado pero creciente número de estudios sugiere de forma firme que la insulina por vía intrapulmonar constituye una alternativa a la insulina subcutánea de forma no invasiva, clínica y metabólicamente efectiva, y bien tolerada por los pacientes. El perfil cinético de la insulina inhalada muestra, además, algunas ventajas fisiológicas con respecto a la insulino terapia convencional.

Esta vía de administración de insulina podría ser en un futuro no muy lejano una alternativa segura y efectiva a las pautas de tratamiento habituales con múltiples dosis de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. En lo que se refiere a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, dada la importancia que en el momento actual se otorga al logro de un buen control metabólico y dado el creciente número de pacientes con este tipo de diabetes que reciben insulina, la vía intrapulmonar podría llegar a ser un elemento terapéutico de primer orden, especialmente en los pacientes que precisen un buen control de la hiperglucemia postprandial. Sin embargo esta forma de tratamiento debe considerarse en el momento actual en una fase incipiente de su desarrollo. Sólo los estudios a largo plazo, y que involucren a un mayor número de pacientes que el evaluado hasta ahora, podrán delimitar con precisión las indicaciones de esta nueva forma de terapia insulínica.

-
- La vía intrapulmonar constituye una alternativa a la subcutánea para la administración de insulina en pacientes diabéticos
 - En pacientes con diabetes tipo 1 tratados a corto plazo con insulina subcutánea e insulina inhalada las concentraciones de hemoglobina A1c que se alcanzan son similares
 - En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados a corto plazo se obtiene un adecuado control metabólico con buena tolerancia y ausencia de hipoglucemias graves
 - La insulina inhalada presenta un comienzo de acción más rápido que la subcutánea, es decir, puede administrarse inmediatamente antes de la ingesta de alimento
 - La biopotencia relativa de la insulina inhalada es muy inferior a la de la insulina subcutánea
 - Los estudios realizados hasta la fecha no demuestran cambios en la función pulmonar de los pacientes tratados con insulina inhalada
 - La satisfacción de los pacientes es superior con insulina inhalada que con insulina subcutánea
-

TABLA 2. *Resumen de datos clínicos disponibles en relación al tratamiento de pacientes diabéticos con insulina inhalada.*

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Zimmet P, McCarty D. The NIDDM epidemic: global estimates and projection: a look into the crystal ball. *International Diabetes Federation Bulletin* 1995; 40: 8-16.
2. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.

3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
5. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23 (suppl 2): B21-29.
6. Reichard P, Bengt-Yngve N, Rosenquist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 304-309.
7. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC): design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care* 1999; 22: 99-111.
8. Hirsch IB, Farkas-Hirsch R, Skyler JS. Intensive insulin therapy for treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13: 1265-1283.
9. Mudaliar S, Edelman SV. Insulin therapy in type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 935-982.
10. Holleman F, van den Brand JJ, Hoven RA, van der Linden JM, van der Tweel I, Hoekstra JB, Erkelens DW. Comparison of LysB28, ProB29-human insulin analog and regular human insulin in the correction of incidental hyperglycemia. *Diabetes Care* 1996; 19: 1426-1429.
11. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 583-588.
12. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 2000; 23:644-649.
13. Saudek CD. Novel forms of insulin delivery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 599-610.
14. Leslie CA. New insulin replacement technologies: overcoming barriers to tight glycemic control. *Cleve Clin J Med* 1999; 66: 293-302.
15. Cefalu WT. Novel routes of insulin delivery for patients with type 1 or type 2 diabetes. *Ann Med* 2001; 33: 579-586.
16. McAuley L. Inhaled insulin for the treatment of diabetes mellitus. *Issues Emerg Health Technol* 2001; 18: 1-4.
17. Tamborlane WV, Bonfig W, Boland E. Recent advances in treatment of youth with type 1 diabetes: better care through technology. *Diabet Med* 2001; 18: 864-863.

18. Heinemann L, Pftzner A, Heise T. Alternative routes of administration as an approach to improve insulin therapy: update on dermal, oral, nasal and pulmonary insulin delivery. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 1327-1351.
19. Heubner W, de Jongh SE, Laquer E. Über Inhalation von Insulin. *Klin Wochenschr* 1924; 51: 2342-2343.
20. Gansslen M. Über Inhalation von Insulin. *Klin Wochenschr* 1925; 4: 71.
21. Arrieta-Molero JF, Aleck K, Sinha MK, Brownscheidle CM, Shapiro LJ, Sperling MA. Orally administered liposome-intrapped insulin in diabetic animals. *Horm Metab Res* 1982; 16: 249-256.
22. Weingarten C, Moufti A, Desjeux JF, Luong TT, Durand G, Devissaguet JP, Puisieux F. Oral ingestion of insulin liposomes: effects of the administration route. *Life Sci* 1981; 28: 2747-2752.
23. Moses AC, Grodon GS, Carey MC, Flier JS. Insulin administered intranasally as an insulin-bile salt aerosol: effectiveness and reproducibility in normal and diabetic subjects. *Diabetes* 1983; 32: 1040-1047.
24. Salzman R, Manson JE, Griffing GT, Kimmerle R, Ruderman N, McCall A, Stoltz EI, Mullin C, Small D, Armstrong J. Intranasal aerosolized insulin: mixed-meal studies and long-term use in type I diabetes. *N Engl J Med* 1985; 312: 1078-1084.
25. Harsch IA, Hahn EG, Konturek PC. Syringe, pen, inhaler-the evolution of insulin therapy. *Med Sci Monit* 2001; 7: 833-836.
26. Katz IM, Schroeter JD, Martonen TB. Factors affecting the deposition of aerosolized insulin. *Diabetes Technol Ther* 2001; 3: 387-397.
27. Wigley FW, Londono JH, Wood SH, Shipp JC, Waldman RH. Insulin across respiratory mucosae by aerosol delivery. *Diabetes* 1971; 20: 552-556.
28. Elliot RB, Edgar BW, Pilcher CC, Qusteded C, McMaster J. Parenteral absorption of insulin from the lung in diabetic children. *Aust Paediatr J* 1987; 23: 293-297.
29. Laube BL, Georgopoulos A, Adams GK. Preliminary study of the efficacy of insulin aerosol delivered by oral inhalation in diabetic patients. *JAMA* 1993; 269: 2106-2109.
30. Laube BL, Benedict GW, Dobs AS. Time to peak insulin level, relative bioavailability, and effect of site of deposition of nebulized insulin in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Aerosol Med* 1998; 11: 153-173.
31. Patton JS, Bukar J, Nagarajan S. Inhaled insulin. *Adv Drug Delivery Rev* 1999; 35: 235-247.
32. Laube BL, Benedict GW, Dobs AS. The lung as an alternative route of delivery for insulin in controlling postprandial glucose levels in patients with diabetes. *Chest* 1998; 114: 1734-1739.
33. Heinemann L, Traut T, Heise T. Time-action profile of inhaled insulin. *Diabet Med* 1997; 14: 63-72.
34. Brunner GA, Balent B, Ellmerer M, Schaupp L, Siebenhofer A, Jend JH, Okikawa J, Pieber TR. Dose-response relation of liquid aerosol inhaled insulin in type I diabetic patients. *Diabetologia* 2001; 44: 305-308.

35. Heinemann L, Klappoth W, Rave K, Hompesch B, Linkeschowa R, Heise T. Intra-individual variability of the metabolic effect of inhaled insulin together with an absorption enhancer. *Diabetes Care* 2000; 23: 1343-1347.
36. Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng SL, Gelfand RA, The Inhaled Insulin Phase II Study Group. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet* 2001; 357: 331-335.
37. Gerber RA, Cappelleri JC, Kourides IA, Gelfand RA. Treatment satisfaction with inhaled insulin in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2001; 24: 1556-1559.
38. Cefalu WT, Skyler J, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng S, Gelfand RA, Inhaled Insulin Study Group. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001; 134: 203-207.
39. Steiner S, Pflutzner A, Wilson BR, Harzer O, Heinemann L, Rave K. Technosphere/Insulin-proof of concept study with a new insulin formulation for pulmonary delivery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110: 17-21.
40. Laube BL. Treating diabetes with aerosolized insulin. *Chest* 2001; 120 (3 Suppl): 99S-106S.
41. Gale EAM. Two cheers for inhaled insulin. *Lancet* 2001; 357: 324-325.