

Terapia insulinica nel diabete tipo 2: basale, prandiale, bifasica o basal-bolus?

Dario Giugliano, Katherine Esposito

Dipartimento di Geriatria e Malattie del Metabolismo, Seconda Università di Napoli

Poche certezze, molti dubbi

Le malattie croniche sono attualmente responsabili del 60% (35 su 58 milioni) dei decessi sulla Terra. Le previsioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per il 2005 davano per il diabete una performance di circa il 2% (1,2 milioni) del totale di morti/anno nel mondo (1). Già questa posizione poteva essere considerata, in negativo, come uno sprone importante alla divulgazione delle strategie, sempre più agguerrite, di prevenzione della malattia. Questo giustificato allarmismo fu subito messo in discussione, perché sottostimato, dai dati che si andavano nel frattempo accumulando: quelli sulla mortalità globale per l'anno 2000 indicavano infatti 2,9 milioni di morti (circa il 5,2% del totale) per il diabete (2), ovviamente con le dovute differenze tra i paesi più poveri (2-3%) e quelli più ricchi (fino all'8%). Appena un anno dopo il mondo della diabetologia fu scosso dalla famosa risoluzione dell'ONU (3) in cui si asseriva che "il diabete è un killer silenzioso capace di uccidere una persona ogni 10 secondi, con un totale di 3,8 milioni di morti ogni anno per cause ad esso correlate". Implicita in questa affermazione era la consapevolezza del traguardo del 6,5% della mortalità totale per il diabete. Infine, recenti statistiche dell'*American Heart Association* (4) ci informano che nel 2009 negli Stati Uniti il diabete rappresenta la quarta causa di morte per gli uomini e la terza per le donne. Più deleterie sono le malattie cardiovascolari, il cancro e le broncopatie croniche negli uomini e le malattie cardiovascolari e il cancro nelle donne: un bel cammino, tutto in crescendo. Questo breve *excursus*, che copre appena un decennio, mostra una prima certezza: il diabete è un'importante causa di mortalità nel mondo intero, dando corpo alla risoluzione dell'ONU

sulla necessità che gli Stati membri pongano in atto tutte le misure necessarie a fermare, con azioni urgenti, la crescita epidemica della malattia.

Il controllo glicemico del diabete, giudicato in base alle concentrazioni di emoglobina glicata (HbA_{1c}), sembra stia migliorando. Laddove questi studi prospettici sono stati portati a termine, si assiste a un aumento sostanziale del numero di pazienti diabetici che possono vantare il raggiungimento del target di una HbA_{1c} inferiore al fatidico 7%, ormai accettato dalla maggiori società scientifiche mondiali come un equilibrio compromesso (5). Ovviamente questo dato è momentaneo e non universale, riferendosi nella fattispecie ai risultati dello studio prospettico NHANES (*National Health And Nutrition Examination Survey*) in cui si dimostra che dal 1999 al 2004 il numero dei pazienti diabetici con target $<7\%$ è passato da meno del 40 al 57% (6). Quanto ciò sia traslabile nei diversi paesi del mondo non è al momento noto. Una cosa comunque risulta evidente: il numero dei pazienti diabetici che riesce contemporaneamente a essere a target per colesterolo totale (<200 mg/dL), pressione arteriosa ($<130/80$ mmHg) e HbA_{1c} ($<7\%$) è decisamente basso, appena il 13,2% nella casistica del NHANES. La strada è tutta in salita.

Tra i principali dubbi e preoccupazioni che affliggono la vita del diabetologo - e di riflesso quella del paziente diabetico - la scelta o il cambiamento della terapia farmacologica ne rappresentano la gran parte. La terapia insulinica non ne rimane estranea, anche nei pazienti affetti da diabete tipo 2 (DMT2), in cui già poco più di un quarto (28%) la pratica (7). Le incertezze sono molteplici, anche perché gli schemi impiegati e utilizzabili sono molti, sequenziali e non necessariamente contrapposti. Tralasciando tutta la premessa su quando cominciare la terapia insulinica nel DMT2,

questa rassegna sarà dedicata a come iniziirla, una volta che i trattamenti in corso, quasi sempre combinazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, falliscono l'obiettivo ($HbA_{1c} < 7\%$).

Regimi insulinici

Le società scientifiche nazionali e internazionali fanno del loro meglio suggerendo delle scelte terapeutiche condivise, razionali e ragionevoli, basate sulla evidenza scientifica, con il minimo disagio per il paziente cui sono destinate. In alcune di queste recenti linee guida, che hanno suscitato molti consensi e altrettante polemiche (8), la terapia insulinica viene proposta già come seconda scelta, a un passo immediatamente successivo al primo, basato sull'associazione modifiche dello stile di vita + metformina. Inoltre, sono già indicati il tipo di insulina da praticare e la dose starter, che può essere aumentata secondo un semplice algoritmo basato sulla glicemia a digiuno. L'insulina, si ribadisce, rimane il farmaco più potente per abbassare la glicemia e anche quello con maggiore impatto di costo-efficacia.

In un'epoca di coinvolgimento mediatico, come quella attuale, anche blasonate riviste (*New England Journal of Medicine*) si lasciano coinvolgere. Un caso clinico interattivo (9) prendeva in considerazione il caso specifico di una donna obesa di 55 anni, con esame clinico normale e nessuna complicanza, ipertesa e diabetica, il cui controllo glicemico non era ottimale (HbA_{1c} 8,1%), nonostante la terapia con una sulfonilurea (glipizide, 10 mg x 2) e metformina (1000 mg x 2). Ai partecipanti si chiedeva quale opzione terapeutica, tra quelle fornite, avrebbero preferito aggiungere: dei 184 medici italiani votanti, 98 (53,4%) hanno scelto di aggiungere insulina *neutral protamine hagedorn* (NPH) *bedtime*, 55 (29,89%) hanno optato per pioglitazone e i rimanenti 31 (16,8%) hanno votato per exenatide. Ovviamente erano risultati indicativi che non potevano ancora tenere in considerazione altre opzioni ora disponibili, per esempio gli inibitori della dipeptidil-peptidasi (DPP)-IV oppure delle realtà specifiche del singolo paese. In generale, i dati europei (1182 votanti, 54% insulina NPH) erano per lo più simili a quelli italiani, confortando l'ipotesi che la scelta dell'insulina basale dopo fallimento secondario dei farmaci orali è culturalmente acquisita dal medico e vincente, almeno al momento, sulle altre proposte ipotizzate dal caso clinico in esame.

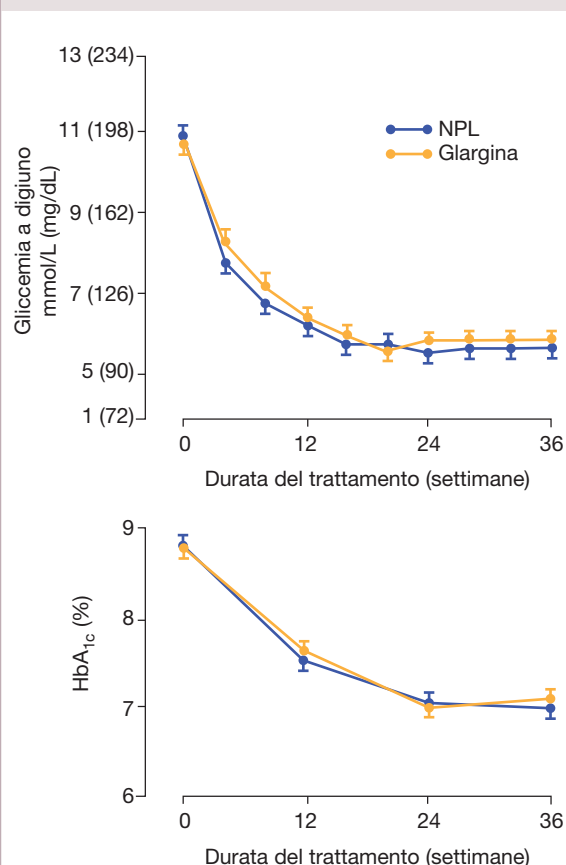
Regime basale

Il consenso non è unanime riguardo il migliore regime insulinico da utilizzare nel caso in cui le modifiche dello stile di vita associate ai farmaci orali non siano più in grado di assicurare un buon compenso metabolico. Il primo obiettivo della terapia insulinica è quello di ottenere il miglior controllo glicemico possibile con il minore prezzo in termini di ipoglicemia e incremento ponderale. Già una *Cochrane Review* del 2004 (10) suggeriva che un regime insulinico basale, basato sulla unica somministrazione serale in aggiunta alla terapia in corso, rappresentava un buon punto di partenza, a ragione della sua semplicità e fattibilità. Inoltre, la continuazione dei farmaci orali è in grado di assicurare un miglior controllo glicemico rispetto alla sola terapia insulinica basale, con minore incremento ponderale e ridotto rischio di ipoglicemia. In accordo con recenti suggerimenti, la metformina, se tollerata, dovrebbe seguitare a essere usata una volta che inizia la terapia insulinica basale. Gli analoghi a lunga durata (glargine, detemir e insulina lispro-protamina) presentano rispetto a NPH il vantaggio di un minor rischio di ipoglicemia a parità di controllo glicemico. D'altro canto, il costo di NPH è inferiore e il numero dei pazienti con DMT2 che lamenta episodi di ipoglicemia è relativamente basso.

Un controllo glicemico efficace in corso di terapia insulinica basale aggiunta ai farmaci orali richiede una titolazione puntuale e adeguata delle dosi di insulina, basata principalmente, se non esclusivamente, sulla glicemia a digiuno. Molti studi confermano la validità della strategia basale come primo approccio alla terapia insulinica (11-14), puntualizzando che le dosi medie di insulina necessarie sono più alte per insulina detemir rispetto a insulina glargina o insulina lispro-protamina (15). In alcuni studi controllati la percentuale di pazienti diabetici che riesce a essere a target ($HbA_{1c} < 7\%$) supera il 50% (Figura 1) (11, 13, 14).

Dei vari algoritmi proposti, quello da utilizzare dovrà essere il più semplice possibile per il paziente e il medico, in modo da favorire la *compliance* al trattamento e il raggiungimento del target terapeutico (16). Il coinvolgimento del paziente appare anche in questo caso necessario: un buon controllo glicemico può essere ottenuto utilizzando algoritmi gestiti dal paziente, con meno episodi di ipoglicemia, se confrontati con algoritmi gestiti dal medico, suggerendo una più efficace gestione delle dosi di insulina basale. Un tipico

Figura 1 **Confronto tra insulina NPL e insulina glargina in diabetici tipo 2**



NPL: insulina lispro-protamina. Effetti di un trattamento protratto per 36 settimane con due analoghi basali insulinici (glargina o NPL) in diabetici tipo 2 non più controllati con antidiabetici orali (metformina e sulfonilurea). A ogni controllo effettuato nel corso dello studio, i livelli di glicemia a digiuno e HbA_{1c} erano sovrapponibili nei due bracci, così come la percentuale di pazienti che riusciva a ottenere un target di HbA_{1c} ≤6,5% (29% NPL, 29% glargina) o ≤7% (62% NPL, 64% glargina). Mod. da (14)

esempio è rappresentato dallo studio ATLANTUS, multicentrico, prospettico, randomizzato, di 24 settimane, con circa 5000 pazienti diabetici tipo 2 scarsamente controllati dalla terapia orale in corso. I due algoritmi di titolazione insulinica differivano nella dose di partenza per quelli non ancora in terapia insulinica, nella frequenza della titolazione e nell'entità della stessa (Tabella 1). Alla fine dello studio il 26% dei pazienti raggiungeva l'obiettivo (HbA_{1c} <7%) con l'algoritmo 1, rispetto al 30% dei pazienti che seguiva l'algoritmo 2 (p=0,004).

Regime bifasico

Il regime basale può risultare ottimale per molti pazienti, ma una percentuale che oscilla dal 30 al 70% (a seconda degli studi) fallisce l'obiettivo: i livelli di HbA_{1c} restano al di sopra del 7%. Sebbene gli analoghi insulinici basali riescano a ottenere un buon controllo dei livelli glicemici a digiuno, l'ulteriore titolazione della dose insulinica, nella speranza di arrivare a coprire anche il fabbisogno prandiale, aumenta contestualmente il rischio di ipoglicemia.

La crescente disponibilità di analoghi premiscelati, che sfruttano la peculiare formulazione farmaceutica in grado di fornire al contempo insulina basale e prandiale, rende utilizzabile un altro approccio per iniziare la terapia insulinica nel DMT2. Questo tipo di regime insulinico elimina la necessità della miscelazione estemporanea di differenti insuline (minimizzando errori di dosaggio) e ha la potenzialità di ridurre, se efficace, il numero di iniezioni giornaliere. Questi vantaggi sono bilanciati da una minore flessibilità che il

Tabella 1 **Algoritmi terapeutici usati nello studio ATLANTUS**

Glicemia a digiuno (media) nei 3 giorni precedenti	Aumento della dose di insulina basale (IU)*	
	Algoritmo 1: titolazione ad ogni visita; gestito dal medico [#]	Algoritmo 2: titolazione ogni 3 giorni; gestito dal paziente [#]
>100 mg/dL e <120 mg/dL	0-2 (a discrezione del medico)	0-2 (a discrezione del medico)
≥120 mg/dL e <140 mg/dL	2	2
≥140 mg/dL e <180 mg/dL	4	2
≥180 mg/dL	6-8 (a discrezione del medico)	2

*Target glicemia a digiuno <100 mg/dL. [#]Con la supervisione del medico a ogni visita, di persona o per telefono; titolazione in assenza di glicemia <72 mg/dL

diabetico può operare nelle abitudini alimentari e nello stile di vita in genere, a causa della fissità del rapporto basale/prandiale presente nella formulazione premiscelata. Qualcuno ha suggerito che l'impiego di questi analoghi andrebbe limitato ai pazienti che consumano pasti leggeri oppure a quelli incapaci di sostenere regimi insulinici più sofisticati. Sembra comunque meglio non utilizzarli in corso di titolazione della dose finale di insulina oppure se la stessa subisce degli assestamenti (17). Alcune recenti meta-analisi suggeriscono che in pazienti con DMT2 naive all'insulina l'uso degli analoghi bifasici si associa a un maggiore effetto ipoglicemizzante rispetto all'impiego di analoghi basali, con un modesto incremento del tasso di episodi ipoglicemici, ma senza aumenti di ipoglicemia severa o notturna (18). Gli analoghi premiscelati possono essere somministrati tre volte al giorno, in coincidenza dei pasti, fornendo al contempo la copertura prandiale senza tralasciare la necessità di insulina basale. Questo approccio, laddove utilizzato, presenta buona efficacia e tollerabilità (19).

Un ulteriore possibile vantaggio degli analoghi premiscelati è quello di cambiare il tipo di miscela in rapporto ai pasti o al riposo notturno. In pratica, è possibile utilizzare un analogo 50/50 (lispro, BiAsp) al pasto principale, quando si preveda un più abbondante introito calorico o di carboidrati, riservando la formulazione 25/75 oppure 30/70 all'ora serale, quando c'è più necessità di insulina basale per il controllo della glicemia notturna e mattutina. Questo approccio permette di rendere più flessibile l'uso degli analoghi premiscelati, sfruttando il diverso rapporto tra insulina basale e prandiale. La possibilità di utilizzare formulazioni a più elevato indice di prandiale (70/30, con il 70% di insulina rapida) non sembra essere associata a migliore controllo glicemico rispetto alla formulazione 50/50 (20).

In generale, gli analoghi basali riescono a controllare meglio la glicemia a digiuno rispetto ai bifasici che hanno un maggiore effetto sulla iperglicemia postprandiale (21). Il contributo relativo dei livelli di glicemia a digiuno e postprandiale nella determinazione del valore di HbA_{1c} è stimato essere approssimativamente uguale per livelli di HbA_{1c} compresi tra 7,3 e 8,4%, mentre per valori inferiori a 7,3% il ruolo dell'iperglicemia postprandiale diventa maggiore (70%) (22). Sulla scorta di questi dati è stato suggerito che la terapia insulinica dovrebbe maggiormente essere indirizzata al compenso dei valori glicemici postprandiali per livelli

di HbA_{1c} vicini a 7,5%. D'altra parte, Raskin et al. (23) hanno dimostrato un maggiore impatto sul controllo glicemico con le insuline bifasiche (decremento di 3,13% HbA_{1c}) rispetto alla basale (decremento di 2,6% HbA_{1c}) per valori pretrattamento di HbA_{1c} maggiori o uguali a 8,5%; non vi era differenza nella caduta di HbA_{1c} per valori di partenza inferiori a 8,5%. L'assunto, quindi, non sembra rispecchiare la reale pratica terapeutica dal momento che il controllo della iperglicemia postprandiale sembra efficace in un vasto range di valori di HbA_{1c} .

Un regime insulinico bifasico, infine, comporta un più elevato dosaggio di insulina giornaliera: la dose in eccesso varia da un minimo di 0,05 U/kg/die a un massimo di 0,27 U/kg/die e più consistente è anche l'aumento del peso corporeo che può oscillare da 0,5 kg a 1,9 kg con le bifasiche. Il migliore controllo glicemico e le più elevate dosi di insulina riescono ragionevolmente a spiegare il fenomeno.

Regime prandiale

Il regime *basal-bolus* rimane quello considerato da molti quale modello ottimale per mimare al meglio la fisiologica secrezione insulinica. Si va facendo strada anche un'altra possibilità: un regime di transizione, dal basale/premiscelato al *basal-bolus* completo, che prevede l'aggiunta all'insulina basale *bedtime* di una singola somministrazione di insulina prandiale, facendosi guidare dai livelli di glicemia postprandiale (24). Un tipico esempio di questo modo di procedere potrebbe essere rappresentato dal caso paradigmatico di un paziente sotto buona copertura basale che riesce a ottenere un'accettabile glicemia a digiuno, ma che non risulti a target glicemico per la glicemia postprandiale in rapporto al pasto principale, mezzodì o sera a seconda delle abitudini alimentari. In questo caso può essere giustificata l'aggiunta di una singola somministrazione prandiale di analogo rapido al pasto incriminato. Ovviamente questo approccio identifica una gestione personalizzata della malattia, la consapevolezza delle maggiori fluttuazioni glicemiche nella giornata e il piano dietetico del paziente. Inoltre, questo primo passo può aiutare nella progressione della terapia, quando cioè sopravviene la necessità di ulteriori somministrazioni agli altri pasti, progredendo così, in modo blando, al modello completo basale/prandiale (*basal/bolus*).

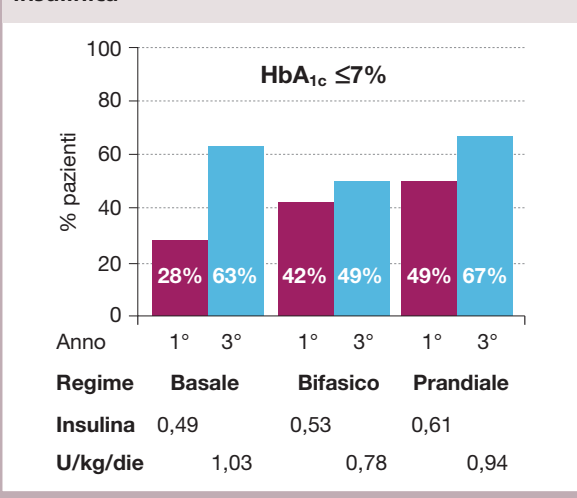
Progressione dei regimi insulinici

Forse pochi studi, come quello etichettato con la sigla 4-T, hanno contribuito ad approfondire in modo significativo la conoscenza della progressiva necessità di adattare le dosi e gli schemi della terapia insulinica nel soggetto con DMT2 (25, 26). Lo studio ha coinvolto 708 diabetici, non più controllati con la terapia orale standard, assegnati in modo random a tre diversi schemi insulinici: quello basale prevedeva la somministrazione mono o bi-giornaliera di un analogo lento (detemir), il regime prandiale era basato su tre iniezioni di un analogo rapido (aspart) ai pasti e quello bifasico su due somministrazioni di un analogo premiscelato (aspart 30/70). In tutti i soggetti era mantenuta la precedente terapia orale che consisteva nella classica associazione metformina/sulfonilurea. Dopo un anno i livelli medi di HbA_{1c} mostravano una significativa riduzione nei tre gruppi, con qualche differenza dovuta al maggiore effetto della prandiale (HbA_{1c} post-trattamento = 7,2%) e della bifasica (HbA_{1c} = 7,3%) rispetto alla basale (HbA_{1c} = 7,6%). Queste differenze si rispecchiavano nelle diverse percentuali di soggetti che riuscivano a ottenere un valore di HbA_{1c} <7% (27,8% dei pazienti con basale, 41,7% bifasico e 48,7% prandiale). Anche in questo caso, al migliore controllo glicemico si associavano un maggiore numero di ipoglicemie, un maggiore aumento del peso corporeo e una maggiore dose di insulina (0,49 U/kg/die per il regime basale, 0,53 U/kg/die per il bifasico e 0,61 U/kg/die per quello prandiale). Nonostante le critiche che sono state mosse allo studio (analoghi insulinici prodotti da un solo sponsor, problemi nell'algoritmo di titolazione, relativamente basse percentuali di successo), i dati suggerivano che meno di 1/3 dei pazienti allocati allo schema basale riusciva a tener fede all'impegno di mantenere HbA_{1c} <7%, come consigliato da molte linee guida. È opportuno ribadire che in altri studi, effettuati con altri analoghi basali, si riesce a superare agevolmente la soglia del 50% di successo terapeutico (13, 14, 27).

La recente pubblicazione dei dati dello studio esteso a tre anni ha fornito spunto per una ulteriore analisi. È apparsa subito chiara la delusione di quanti prevedevano che l'assegnazione a un determinato regime insulinico potesse durare nel tempo. Dopo appena tre anni più dei 2/3 dei pazienti era passato a un regime insulinico complesso. Dopo il primo anno la sulfonilurea veniva rimpiazzata da un altro tipo di insulina se i valori di HbA_{1c} erano superiori a 6,5%: questo compor-

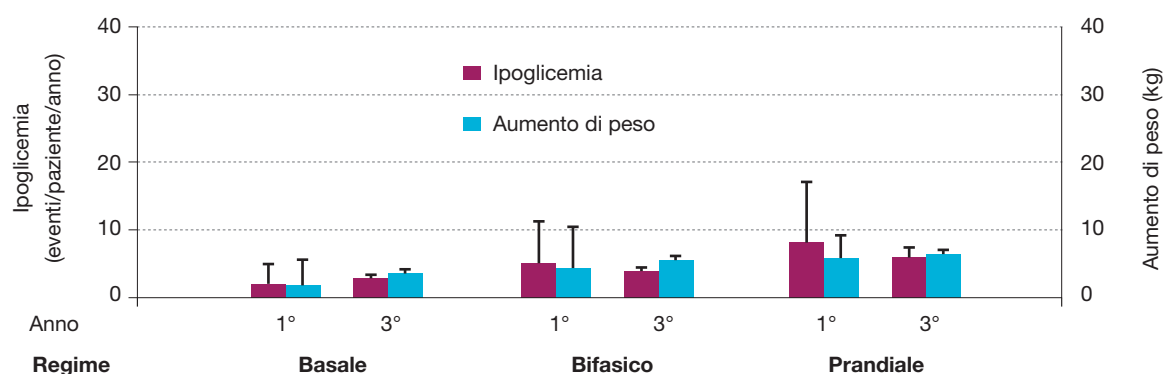
tava l'aggiunta di un analogo basale per il regime prandiale, di una insulina prandiale 3 volte al dì per il regime basale oppure l'aggiunta di una singola prandiale al pasto di mezzodì per il regime bifasico. In sostanza, per il 67,7% (n=159) dei pazienti assegnati all'originario regime bifasico si rese necessario aggiungere una dose di analogo rapido a pranzo (3 somministrazioni/die); nel 73,6% (n=176) dei pazienti originariamente assegnati al regime prandiale si aggiungeva analogo basale *bedtime* (4 somministrazioni/die) e nell'81,6 % (n=191) dei pazienti del regime basale si aggiungevano 3 somministrazioni di rapida ai pasti (4 somministrazioni/die). Dopo soli 3 anni 3 o 4 somministrazioni/die diventavano la regola per la maggioranza dei pazienti. Con queste importanti modifiche la percentuale dei soggetti che raggiungeva il target di HbA_{1c} ≤7% nei diversi gruppi aumentava drasticamente: 49,4, 67,4 e 63,2% nei bracci bifasico, prandiale e basale, rispettivamente; la dose insulinica cresceva parallelamente, con un incremento del doppio nel gruppo basale (Figura 2). Ovviamente, i bracci basale e prandiale erano confluiti per 3/4 nel braccio *basal-bolus*, non presente nel protocollo iniziale, ma di fatto costituitosi per necessità man mano che la complessità del regime insulinico lo richiedeva. Nella Figura 3 sono riportati i confronti tra i vari bracci e nei diversi tempi per quanto concerne la prevalenza di ipoglicemia e l'incremento ponderale.

Figura 2 Lo studio 4-T: target di HbA_{1c} e dose insulinica



Effetti di differenti regimi insulinici (basale, bifasico o prandiale) sul raggiungimento del target di HbA_{1c} (≤7%) e dose insulinica giornaliera in pazienti con DMT2 non più controllati con farmaci orali. Sono presentati i risultati a un anno e a tre anni dallo studio. Mod. da (25, 26)

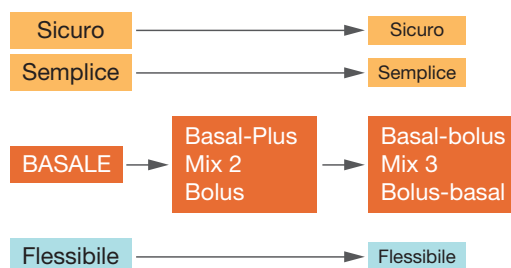
Figura 3 Studio 4-T: ipoglicemia e aumento ponderale



Effetti di differenti regimi insulinici (basale, bifasico o prandiale) in pazienti con DMT2 non più controllati con farmaci orali. Sono presentati i risultati maturati nel corso dello studio (1° e 3° anno) su incidenza di ipoglicemia (mediana con intervallo di confidenza al 95%) e incremento ponderale (media e deviazione standard). Mod. da (25, 26)

In definitiva, i dati di questo studio suggeriscono che forse la migliore progressione dei regimi insulinici, in termini di minore incidenza di ipoglicemia e minore incremento ponderale, è quella che prevede inizialmente la somministrazione di una singola dose di un analogo basale *bedtime*. Così si dà un più elevato peso all'iperglicemia a digiuno in periodi di scarso controllo glicemico, anche se non mancano studi di dissenso (23). Un possibile schema che mette in risalto le potenzialità di questa progressione, apparentemente fisiologica, nei regimi insulinici è evidenziato nella Figura 4, partendo dal concetto che il passaggio da regimi insulinici più semplici a quelli più complessi si associa a un maggiore impegno per il medico e il paziente, consentendo però di raggiungere percentuali sempre più elevate di pazienti a target per il valore di $HbA_{1c} < 7\%$.

Figura 4 Schema della progressione da regimi insulinici più semplici a quelli più complessi



Conclusioni

La terapia insulinica è praticata da poco più di 1/4 (28%) dei pazienti con DMT2 negli Stati Uniti. Su come iniziare la terapia insulinica, una volta resasi necessaria nel paziente non più a target ($HbA_{1c} > 7\%$), non vi è unanimità, sebbene possa essere condivisa la strategia della progressione dal regime più semplice al più complesso che comporta, ovviamente, un più elevato grado di successo terapeutico ma anche di effetti collaterali (ipoglicemia). Un'ipotesi di lavoro potrebbe essere la progressione dal regime basale, prevalentemente associato alla metformina, a quello con insuline premiscelate o prandiale, fino al classico *basal-bolus*. La prescrizione del regime insulinico nel diabetico tipo 2 rimane una decisione non agevole e comunque confezionata sul singolo paziente.

Bibliografia

1. Preventing chronic diseases: A vital investment. WHO Global Report. www.who.int/chp.
2. The burden of mortality attributable to diabetes. Realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 28: 2130-2135, 2005.
3. World Diabetes Day Resolution adopted by the General Assembly. 61/2258 3rd plenary meeting 20 December 2006.
4. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 119: e21-181, 2009.
5. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale

- EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes trials: A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 119: 351–357, 2009.
6. Ong KL, Cheung BM, Wong LY, et al. Prevalence, treatment, and control of diagnosed diabetes in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. *Ann Epidemiol* 18: 222–229, 2008.
7. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: General information and national estimates on diabetes in the United States, 2005. Atlanta: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2005.
8. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: Update regarding thiazolidinediones: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 31: 173–175, 2008.
9. Halperin F, Ingelfinger JR, McMahon GT. Management of type 2 diabetes – polling results. *N Engl J Med* 358: e8, 2008.
10. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GEHM, et al. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003418.
11. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26: 3080–3086, 2003.
12. Kennedy L, Herman WH, Strange P, Harris A; GOAL A1C Team. Impact of active versus usual algorithmic titration of basal insulin and point-of-care versus laboratory measurement of HbA1c on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the Glycemic Optimization with Algorithms and Labs at Point of Care (GOAL A1C) trial. *Diabetes Care* 29: 1–8, 2006.
13. Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: The LANMET study. *Diabetologia* 49: 442–451, 2006.
14. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, et al. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: A randomized trial. *Ann Intern Med* 149: 531–539, 2008.
15. Van Avendonk MJP, Rutten GEHM. Insulin therapy in type 2 diabetes: What is the evidence? *Diabetes Obes Metab* 11: 415–432, 2009.
16. Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R, for the Atlantis Study Group. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes. Comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care* 28: 1282–1288, 2005.
17. Ilag LL, Kerr L, Malone JK, Tan MH. Prandial premixed insulin analogue regimens versus basal insulin analogue regimen in the management of type 2 diabetes: An evidence based comparison. *Clin Ther* 27: 1254–1270, 2007.
18. Qayyum R, Bolen S, Maruthur N, et al. Systematic review: Comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 149: 549–559, 2008.
19. Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG. Narrative review: A rational approach to starting insulin therapy. *Ann Intern Med* 145: 125–134, 2006.
20. Cucinotta D, Smirnova O, Christiansen JS, et al. Three different premixed combinations of biphasic insulin aspart – comparison of the efficacy and safety in a randomized controlled clinical trial in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 11: 700–708, 2009.
21. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 352: 174–183, 2005.
22. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: Variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 26: 881–885, 2003.
23. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A; INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: A comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 28: 260–265, 2005.
24. Raccach D, Bretzel RG, Owens D, Riddle M. When basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus is not enough – what next? *Diabetes Metab Res Rev* 23: 257–264, 2007.
25. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 357: 1716–1730, 2007.
26. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 361: 1736–1747, 2009.
27. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): An open randomised controlled trial. *Lancet* 371: 1073–1084, 2008.

