

Consejería de Salud
Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias de
Andalucía

Observatorio de Tecnologías
Emergentes

Ficha de tecnología

Eficacia y seguridad de la
insulina inhalada en el
tratamiento de la diabetes
mellitus

Sevilla, diciembre 2005

Ficha 5/2005



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1
41020 Sevilla - ESPAÑA (SPAIN)
Teléfono +34 955006638, Fax +34 955006677
Email: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Directora: Purificación Gálvez Daza

www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA

Autores: Aurora Llanos, Román Villegas

Documentación: Antonio Romero

Esta ficha se ha realizado después de haber sido priorizada por la Comisión Asesora de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Los autores del presente informe declaran que no están sujetos a ningún conflicto de intereses, relacionado con el tema tratado, que pueda afectar al diseño, el análisis o la presentación de resultados de dicho informe.

ÍNDICE

PUNTOS CLAVES	5
DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA.....	6
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	8
EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD.....	9
ASPECTOS ECONÓMICOS	13
REFERENCIAS	14
ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	15

La **misión** del Observatorio de Tecnologías Emergentes es detectar y vigilar la evolución de las Tecnologías Sanitarias emergentes en los principales campos diagnósticos y terapéuticos, y proporcionar herramientas que anticipen el impacto de las tecnologías emergentes con la finalidad de aportar información oportuna y relevante para ayudar a la toma de decisiones en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).

Los **objetivos** específicos son:

- ❖ las existentes - con impacto potencial sobre el SSPA.
- ❖ detectadas.
- ❖ de decisión del SSPA.

La **metodología** se basa en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

La búsqueda se centra en localizar ensayos clínicos aleatorizados y las bases de datos usadas son: MedLine y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se busca en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Food and Drug Administration (FDA), la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA), la Red Europea Detección Precoz de Tecnologías (EuroScan), el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov/>) y el Registro Nacional de Investigación (<http://www.update-software.com/national/>).

Para las fichas de citostáticos se realiza una búsqueda específica entre las comunicaciones y abstracts de congresos organizados por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO).

Las estrategias de la búsqueda se presentan en el Anexo I .

Se realiza un análisis crítico utilizando la metodología propuesta por el grupo GRADE (GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490-8).

PUNTOS CLAVES

	<ul style="list-style-type: none">▪ La insulina inhalada se plantea como tratamiento alternativo a las insulinas de administración subcutánea en el control de las hiperglucemias posprandiales, siendo necesaria la vía convencional para el mantenimiento de la glucemia basal.▪ Los ensayos clínicos recuperados presentan algunos problemas metodológicos (tanto de validez interna como externa). Uno de los aspectos a considerar es que la población incluida no es representativa de la totalidad de pacientes sometidos a tratamiento con insulina.▪ El descenso de la Hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) fue estadísticamente comparable entre ambas formas de administración de la insulina, obteniendo un control glucémico equivalente.▪ No se hallaron diferencias en cuanto al número medio de eventos hipoglucémicos entre los grupos. El riesgo de hipoglucemia total fue menor en los pacientes tratados con insulina inhalada.▪ Los resultados de la insulina inhalada fueron favorables en calidad de vida y satisfacción. Los sujetos mostraron preferencia por continuar con el tratamiento inhalado.▪ Los efectos secundarios fueron comparables entre ambos grupos de tratamiento excepto en la aparición de tos, más frecuente entre los pacientes del grupo intervención. No se produjeron cambios sustanciales en las pruebas de función pulmonar, aunque serían necesarios estudios con mayor periodo de seguimiento para evaluar las posibles alteraciones pulmonares.▪ En la búsqueda realizada no se han localizado datos sobre los costes. Habría que tener en cuenta que se necesita mayor cantidad de insulina inhalada que de insulina subcutánea para obtener los mismos efectos, por lo que los costes podrían ser mayores.
--	--

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Nombre de la tecnología:	Insulina inhalada de administración oral.
Descripción de la tecnología:	<p>La insulina inhalada representa una ruta alternativa de administración en pacientes con diabetes, utilizando la vía pulmonar para transportar la insulina directamente al sistema circulatorio aprovechando el gran lecho vascular y la permeabilidad de los alvéolos¹. Esto permite la aplicación de forma no invasiva de insulina de acción rápida, eliminando la necesidad de inyectarla subcutáneamente¹⁻⁹.</p> <p>Datos sobre la farmacodinámica obtenidos desde estudios aleatorizados y abiertos nos muestran que el inicio de acción de las insulinas inhaladas es similar al observado en la insulina lispro. El tiempo de acción es ligeramente mayor que la lispro y algo más corto que la insulina regular, lo que solucionaría una de las limitaciones que presenta el régimen convencional de insulina, el retraso en el inicio de la actividad y la mayor duración del efecto que la requerida. La insulina inhalada proporciona menor tiempo de hiperinsulinemia posprandial y se relaciona bien con las necesidades fisiológicas para su uso en el control de la glucemia posprandial¹⁻³.</p> <p>Los dispositivos de administración desarrollados son varios⁹:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Insulinas en polvo seco para su administración en aerosol. ▪ Sistema AERx de insulina líquida en aerosol (gotitas de 1 a 3 μm). <p>Las ampollas de insulina para su administración inhalada se presentan en dosis de 1 ó 3 mg. Cada inhalación equivale al paso al sistema circulatorio de 3 a 9 unidades de insulina inyectada subcutáneamente. Son necesarias una o dos inhalaciones para cada dosis preprandial de 1, 2, 3, 4 ó 6 mg (equivalente a 3, 6, 9, 12 ó 18 unidades de insulina subcutánea)⁷. La administración necesita realizarse de manera exacta con una técnica respiratoria adecuada para alcanzar el flujo y volumen inspiratorios predefinidos exactos que aseguran la absorción de la dosis correcta.</p>
Estado de desarrollo de la tecnología:	La insulina inhalada está en fase de precomercialización tanto en Europa como en EE.UU.
Difusión:	El Comité de Productos Medicinales de uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento ha recomendado la

	<p>autorización de la insulina inhalada en Europa por el procedimiento centralizado^{a,b}. Las indicaciones aprobadas para su utilización en Europa son:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo II que no se controlen adecuadamente con antidiabéticos orales y requieran terapia de insulina. ▪ Tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo I, en adición a insulina subcutánea de larga o media duración, en aquellos pacientes en que los beneficios potenciales de la adición de insulina inhalada tengan mayor peso que los potenciales problemas de seguridad^b. <p>En EEUU, el Comité Asesor de la FDA ha recomendado la aprobación de la insulina inhalada para la diabetes tipo 1 y 2 en adultos y ha extendido el periodo de revisión por tres meses^c.</p>
Tecnologías alternativas:	Insulina de administración subcutánea

^a Comité de Productos Medicinales de Uso Humano. Resumen de opinión para Exubera®: Insulina humana. EMEA/CMP/343115/2005.

^b Comité de Productos Medicinales de Uso Humano. Resumen de la reunión mensual. EMEA/CMP/362348/2005.

^c U.S. FDA extends review period for Exubera® for three months. Disponible en URL: <http://www.micromedex.com/>. [Consultado el 29-11-05].

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Tipo de Tecnología:	MEDICAMENTO
Ámbito de aplicación de la Tecnología:	HOSPITALARIO Y EXTRAHOSPITALARIO
Indicaciones:	Pacientes con diabetes mellitus (DM) tratada con insulina, ya sea de tipo 1 o tipo 2.
Número de pacientes:	<p><u>DM tipo 1:</u> Las estimaciones nacionales existentes apuntan a una incidencia de 11 a 15 casos por 100.000 personas y año en la población menor de 15 años. En Andalucía disponemos de los datos de Málaga, que reflejan una tasa de incidencia de 16,3 casos por 100.000 personas y año, con un incremento anual de 3,8%. La prevalencia estimada en Andalucía es de 15.000 pacientes.</p> <p><u>DM tipo 2:</u> Una aproximación de su incidencia se ha obtenido a partir de estudios realizados en Vizcaya, Madrid y Barcelona, que sitúan la incidencia anual de DM tipo 2 en España entre 60 y 150 casos nuevos por 100.000 habitantes.</p> <p>(Fuentes: Plan Integral de Diabetes de Andalucía 2003-2007. Consejería de Salud)</p>

EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD

<p>Efectividad clínica:</p>	<p>Revisión sistemática</p> <p>Uno de los estudios recuperados fue una revisión sistemática de la literatura realizada por la Colaboración Cochrane⁹. La fecha de la modificación significativa más reciente fue del 23 de agosto de 2003.</p> <p>Las principales conclusiones fueron:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se recuperaron seis ensayos sobre la administración de insulina de acción corta mediante inhalación en vez de inyección. Gran parte de las publicaciones no estuvieron disponibles a texto completo. - Hasta el momento, los resultados sugieren que la insulina inhalada obtiene niveles de HbA_{1c} similares; también parece similar la incidencia general de hipoglucemia, aunque los pacientes prefieran la insulina inhalada a la inyectada. - La calidad de los estudios no fue buena, y solamente dos parecieron utilizar la misma insulina basal en los grupos de insulina inhalada y los de insulina inyectada. - Es necesario administrar más insulina por inhalación que por inyección para lograr el mismo efecto y el costo-efectividad no se ha evaluado aún. - Es necesario realizar estudios más largos para comprobar si hay efectos secundarios en el pulmón. <p>Ensayos clínicos: descripción y calidad</p> <p>Se recuperaron 8 ensayos clínicos fase II/III que compararon la insulina de administración pulmonar con la subcutánea (diferentes a los incluidos en la revisión Cochrane). Dos de las publicaciones utilizan la misma población para exponer diferentes medidas de resultado^{5,7}.</p> <p>Cuatro estudios se realizaron con población diagnosticada de diabetes tipo 1^{2,5,7,8} y tres con diabéticos tipo 2 en tratamiento con insulina^{1,3,6}. En un estudio se combinaron ambas poblaciones ya que unieron los individuos de dos ensayos anteriores no especificados en la publicación⁴.</p> <p>El periodo de seguimiento estuvo entre 3^{3,5-7} y 6 meses^{1,2,8}, excepto en una de las publicaciones, que continuó hasta 1 año con la población participante en dos estudios previos, a la que se le dio la opción de cambiar o continuar con la misma vía de administración a la que fue asignada al comienzo del ensayo⁴. La duración de los estudios encontrados puede ser insuficiente para detectar efectos pulmonares a largo plazo⁹.</p> <p>En todos los estudios se mantiene, en el grupo intervención, la vía subcutánea para la administración de una dosis de insulina</p>
-----------------------------	---

ultralenta^{1-5,7} o NPH⁶ vespertina (Skyler *et al.*⁸ administra NPH 2 veces al día). Además, para controlar las hiperglucemias posprandiales utilizan la vía pulmonar, mientras que el grupo control utiliza varios tipos de insulina (regular, NPH o rápida) subcutánea administradas entre 1 y 3 veces al día.

Ninguno de los estudios informó sobre costes.

Los principales problemas metodológicos encontrados son:

❖ Respecto a la validez interna

- Aunque en todos los estudios existe aleatorización, sólo en uno se describe el método de asignación⁷.
- No se realizó enmascaramiento en ninguno de los estudios (podría haberse realizado en los clínicos encargados de revisar los resultados de la HbA1c y los controles de glucosa).
- En uno de los estudios no se describen los abandonos y no se indica la realización de análisis por intención de tratar³.

❖ Respecto a la validez externa

- Los participantes no representan la totalidad de la población sometida a tratamiento con insulina (criterios de inclusión muy estrictos).
- La mayoría de los estudios no realizan un análisis de los datos que permita la emisión de resultados ajustados por variables de interés (HbA1c basal, centros a estudio y grupo de tratamiento).
- Sólo Skyler *et al.*^{7,8} informan de los detalles acerca del cálculo del tamaño de la muestra.
- Cefalu *et al.*³ compararon los parámetros medidos antes y después de comenzar con la intervención (no incluyeron grupo control).

Control metabólico

❖ **HbA1c**

En los pacientes con diabetes tipo 2, la insulina inhalada demostró mejorar el control de la glucemia. La HbA_{1c} descendió desde niveles mostrando un cambio de $-0,71\% \pm 0,72$; $IC_{95\%} = -1\%$ a $-0,42\%$ ³.

Cuando se comparó el descenso de la HbA_{1c} con un grupo control, ambas pautas de tratamiento fueron estadísticamente comparables^{1,2,6-8}. Los resultados obtenidos fueron similares tanto en pacientes con diabetes **tipo 2**, [diferencia entre los valores medios de descenso alcanzados por ambos grupos y ajustados de $-0,07\%$ ($IC_{95\%} = -0,32$ a $0,17$)¹], como en aquellos con diabetes **tipo 1** [diferencia entre los valores medios de descenso alcanzados por ambos grupos y ajustados por grupo de tratamiento, de $0,16\%$ ($IC_{95\%} = -0,01$ a $0,32$)², $0,2\%$ ($IC_{95\%} = -0,2$ a $0,5$)⁷ y $-0,16\%$ ($IC_{95\%} = -0,34$ a $0,01$)⁸].

El porcentaje de pacientes que consiguieron alcanzar una $HbA_{1c} < 7\%$ en la semana 24 fue comparable en ambos grupos (grupo intervención y grupo control)^{2,8} para los pacientes con diabetes tipo 1. La *Odds Ratio* (grupo intervención - grupo control) de alcanzar dicho objetivo osciló entre 0,92 ($IC_{95\%}=0,40-2,10$)² y 1,53 ($IC_{95\%}=0,75-3,14$). En los pacientes con diabetes tipo 2 la OR ajustada fue de 2,27 ($IC_{95\%}=1,24-4,14$)¹.

Eventos hipoglucémicos

El número medio de eventos hipoglucémicos por sujeto y mes entre los participantes del grupo intervención osciló entre 0,83 y 1,4 para pacientes con diabetes tipo 2^{1,3,6} y entre 8,6 y 9,3 en los sujetos con diabetes tipo 1^{2,8}. En el grupo control fue similar, con un número de eventos por sujeto y mes entre 1,52 y 1,57 para diabéticos tipo 2^{1,6} y entre 9 y 9,9 para diabéticos tipo 1^{2,8}.

El riesgo de hipoglucemia total fue menor en los pacientes con insulina inhalada [*Ratio* del riesgo menor de 0,89 ($IC_{95\%}=0,82-0,97$) para diabéticos tipo 2^{1,6} y menor de 0,96 ($IC_{95\%}=0,93-0,99$) para diabéticos tipo 1^{2,8}]. Skyler *et al.*⁷ no hallaron diferencias significativas en la ocurrencia y severidad de las hipoglucemias entre los grupos.

Los episodios de hipoglucemias severas fueron poco o nada frecuentes entre los sujetos con diabetes tipo 2^{1,3,6}, mientras que en los diabéticos tipo 1 se produjeron entre 5,5 y 6,5 episodios por cada 100 sujetos-mes en el grupo intervención comparado con cifras de entre 3,3 y 4,7 en el grupo control^{2,8}, con un riesgo relativo calculado por Skyler *et al.*⁸ de 2 ($IC_{95\%}=1,28$ a 3,12).

Glucosa plasmática

Mayor reducción de los niveles de glucosa sérica en ayunas en el grupo intervención comparado con el grupo control^{1,2,6,7,8}. La diferencia entre los cambios medios ajustados fue, en todos los casos, a favor de la vía inhalada. (valores que oscilan entre -15,9 mg/dl y -39,53 mg/dl). Coincide en sus resultados *Hermansen et al.*⁶, aunque en el análisis no se ajustó por ninguna variable. Sin embargo, no se encuentran diferencias cuando la medición se realizó con las determinaciones de glucosa capilar⁶.

Cambios equivalentes entre ambos grupos en las determinaciones de glucosa posprandial^{1,3,5,8}. Mayor incremento en el grupo intervención (-30mg/dl vs 1 mg/dl) con un cambio medio ajustado por grupo de -30,28 mg/dl ($IC_{95\%}= -54,6$ a -6,0)²

Satisfacción y Calidad de vida

Todas las subescalas de **satisfacción** (apoyo, carga, conveniencia, eficacia, flexibilidad, satisfacción, molestias, interferencia, dolor, preferencia, efectos secundarios, social) mostraron similares efectos favorables asociados a la insulina

	<p>inhalada ($p < 0,0001$)^{1,2}.</p> <p>La escala de calidad de vida y las subescalas de percepción de salud e interferencia de los síntomas, también se muestran como mejoras favorables para el grupo intervención frente al grupo control ($p < 0,05$)^{1,2}.</p> <p>Uno de las publicaciones encontradas estudió fundamentalmente la mejora en la satisfacción total, la conveniencia-facilidad de uso y el confort social medidos desde el comienzo hasta el final del periodo de investigación en ambos grupos de pacientes (insulina inhalada e insulina subcutánea). Se obtuvieron mejores resultados entre los pacientes con la terapia a estudio en satisfacción total y conveniencia-facilidad de uso. Se halló correlación significativa entre el mejor control glucémico y el aumento de la satisfacción. Sin embargo, el confort social fue similar en ambos grupos⁵.</p> <p>Los pacientes mostraron mayor preferencia por seguir tomando la insulina vía inhalada que los del grupo control por la subcutánea⁵. Se obtuvieron similares resultados cuando se les propuso a los participantes continuar la duración del estudio durante 12 meses pudiendo elegir entre cambiar o continuar con la misma intervención a la que fueron asignados aleatoriamente. Los pacientes que cambiaron de la insulina subcutánea a la inhalada mostraron mejoras estadísticamente significativas tanto en satisfacción total como en facilidad de uso y confort social. Los que continuaron con la vía subcutánea y los que cambiaron desde la inhalada a la subcutánea, experimentaron un descenso en estos tres parámetros⁴.</p>
<p>Riesgos y seguridad:</p>	<p>Los efectos secundarios fueron comparables en pacientes que tomaron insulina inhalada frente a los que usaron la inyección subcutánea como vía de administración, excepto en la aparición de tos, presente en el 21%-27% de los individuos del grupo intervención comparado con el 2%-7% de los del régimen convencional. No obstante, la tos fue clasificada como leve o moderada y descendió en incidencia durante transcurso de la investigación^{1,2,8}.</p> <p>La mayoría de las alteraciones registradas fueron leves o moderados y consistieron en temblor (29% en el grupo intervención vs .27% en el grupo control), astenia (18% vs. 14%), sudoración (17% vs. 20%) y mareos (15% vs. 13%). Todos estos efectos son compatibles con hipoglucemia¹. Otros estudios recogieron como efecto adverso más frecuente la cefalea, infección de tracto respiratorio superior y diarrea, todos ellos de carácter leve o moderado⁶.</p> <p>El número de tratamiento de emergencia administrados ante efectos adversos fue similar en ambos grupos⁶.</p> <p>Skyler <i>et al.</i>⁷ no recoge efectos adversos entre los participantes del estudio.</p>

	<p style="text-align: center;">Función pulmonar</p> <p>No se produjeron cambios en las pruebas de función pulmonar (volumen pulmonar, capacidad de difusión del CO, saturación de O₂) entre el inicio y el final del estudio en los pacientes que usaron la insulina inhalada³.</p> <p>Cuando se comparó con un grupo control, los cambios obtenidos fueron pequeños y sin diferencias entre ambos grupos^{1,2,4,6-8}, excepto en el capacidad de difusión del CO, que descendió más en pacientes con diabetes tipo 1 tratados con insulina inhalada, sin que este descenso se reflejara en la clínica^{2,8}. Son necesarios estudios más largos para evaluar los cambios pulmonares.</p>
Estudios en marcha	<p>Se han localizado 9 ensayos en fase III. Tres aportan la novedad de desarrollarse sobre pacientes con diabetes y enfermedades respiratorias concomitantes (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y en otros dos, el resultado principal es la evaluación pulmonar.</p>

ASPECTOS ECONÓMICOS

Estudios de Evaluación económica:	<p>No se localizaron estudios de evaluación económica. Sólo se ha encontrado referencias a datos sobre biodisponibilidad de la insulina inhalada, en la que se absorbe entre un 10% y un 30% de la dosis de insulina administrada⁷, lo que podría influir en los costes finales del tratamiento dado que para conseguir los mismos efectos, la cantidad de insulina inhalada necesaria es mayor (comparada con la vía subcutánea).</p>
-----------------------------------	---

REFERENCIAS

1. Hollander PA, Blonde L, Rowe R, Mehta AE, Milburn JI, Hershon KS et al. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: Results Of A 6-Month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2004; 27(10): 2356-2362.
2. Quattrin T, Belanger A, Bohannon NJ, Schwartz SI. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2004; 27(11): 2622-2627.
3. Cefalu WT, Skyler JS, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng S et al. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001; 134(3): 203-207.
4. Rosenstock J, Cappelleri JC, Bolinder B, Gerber RA. Patient satisfaction and glycemic control after 1 year with inhaled insulin (Exubera) in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1318-1323.
5. 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(9):1556-1559.
6. Hermansen K, Ronnema T, Petersen AH, Bellaire S, Adamson U. Intensive therapy with inhaled insulin via the aerx insulin diabetes management system: a 12-week proof-of-concept trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 162-167.
7. Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng SI et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet* 2001; 357(9253): 331-335.
8. Skyler JS, Weinstock S, Raskin P, Yale JF, Barrett E, Gerich JE et al. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects: a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1630-1635.
9. Royle P, Waugh N, McAuley L, McIntyre L, Thomas S. Insulina inhalada para la diabetes mellitus (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2005 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)

ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

MEDLINE

- #1. "Diabetes-Mellitus-Type-1"/ drug-therapy , therapy
- #2. "Diabetes-Mellitus-Type-2"/ drug-therapy , therapy
- #3. #1 or #2
- #4. explode "Nebulizers-and-Vaporizers"/ all subheadings
- #5. "Insulin"/ analogs-and-derivatives , administration-and-dosage , adverse-effects , agonists , economics , therapeutic-use
- #6. #4 and #5
- #7. Diabetes in ti,ab
- #8. #3 or #7
- #9. AERx in ti,ab
- #10. exubera in ti,ab
- #11. (inhaled insulin)in ti,ab
- #12. #6 or #9 or #10 or #11
- #13. #8 and #12
- #14. #13 and (PT = "CLINICAL-TRIAL")
- #15. #13 and (PT = "CONTROLLED-CLINICAL-TRIAL")
- #16. #13 and (PT = "RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL")

EMBASE

- #1. diabetes-mellitus"/ drug-administration , clinical-trial , disease-anagement , drug-therapy , drug-development , therapy
- #2. diabetes in ti,ab
- #3. #1 or #2
- #4. "powder-inhaler"/ all subheadings
- #5. "insulin"/ drug-analysis , drug-combination , drug-comparison , rug-concentration , clinical-trial , disease-management , drug-ose , drug-therapy , therapy
- #6. #4 and #5
- #7. inhaled insulin)in ti,ab
- #8. exubera in ti,ab
- #9. AERx in ti,ab
- #10. #6 or #7 or #8 or #9
- #11. #3 and #10
- #12. "clinical-trial"/ all subheadings
- #13. "randomized-controlled-trial"/ all subheadings
- #14. #12 or #13
- #15. #11 and #14