

Curso de residentes

La necesidad de conseguir un adecuado tratamiento sustitutivo en la diabetes mellitus tipo 1 ha ido dirigida a obtener una adecuada imitación de la secreción endógena de insulina y su comportamiento fisiológico ante los picos de hiperglucemia. Esto ha planteado 2 grandes retos: la obtención de nuevas insulinas y el desarrollo de nuevas formas de administración de la insulina. En relación con las nuevas insulinas, los primeros resultados se obtuvieron con la consecución de análogos de insulina de acción rápida (lispro y aspart). Sin embargo, en las pautas intensivas a través de multidosas de insulina también se necesita usar insulinas de acción retardada, por lo que es preciso mejorar las características de las insulinas retardadas con cinc y las insulinas isófanas, debido a la falta de reproducibilidad farmacocinética, la presencia de "picos" de absorción y la alta variabilidad de absorción intrasujeto. Todo ello dio lugar a la necesidad de obtener análogos de insulina de acción prolongada, cuyo comportamiento fuera más uniforme. Así, en la actualidad contamos con las insulinas glargina y detemir. El perfil de acción de la insulina glargina viene determinado por la microcristalización a pH fisiológico en el tejido celular subcutáneo, y el perfil de acción de la insulina detemir viene determinado por la unión de la molécula de ácido mirístico a los receptores de ácidos grasos de la albúmina, tanto intersticial como plasmática.

El desarrollo de las nuevas formas de administración de insulina se ha basado fundamentalmente hasta la fecha en el uso de sistemas de infusión continua de insulina, cuyas ventajas teóricas se basan en 2 principios básicos: sólo se usa insulina rápida, la cual se administra en infusión continua y en bolos, y la infusión es además programable. Además, debe tenerse en cuenta que la ausencia de autonomía de dichos sistemas requiere una importante implicación del paciente en su tratamiento.

Existen otras vías alternativas de administración de insulina (*jet*-inyectores, transdérmica, intranasal, oral entérica, oral bucal, pulmonar), si bien la pulmonar es la más desarrollada.

Por último, los sistemas implantables de asa cerrada con sensores de glucosa pueden ser una opción terapéutica muy adecuada para el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 1.

Palabras clave: Análogos de insulina de acción prolongada. Insulina glargina. Insulina detemir. Sistemas de infusión continua de insulina.

Nuevos abordajes terapéuticos de la diabetes mellitus tipo 1

D. ACOSTA

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. España.

NEW THERAPEUTIC APPROACHES IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS

The need for an ideal substitute therapy in type 1 diabetes mellitus has been directed to imitate the endogenous insulin secretion and its physiological response with peaks of hyperglycaemia. This has raised 2 great challenges: discovery new forms of insulins and new forms of insulin administration. In relation to new form of insulins, the development of short acting insulin analogs (lispro and aspart) was a great achievement, but intensive therapy by multidose of insulin also needed the use of long-acting insulins. This created the need to improve the long-acting Zn-insulin and NPH-insulin, which lacked pharmacokinetic reproducibility, great variability of absorption, including the presence of absorption peaks. Presently, long acting insulin analogs with a more uniform pharmacological behaviour had been achieved with glargine and detemir insulins. The mode of action of glargine insulin is determined by its microcrystallization in a physiological pH in the subcutaneous cellular tissue, and the mode of action of detemir insulin is determined by the union of the myristic acid molecule with both interstitial and plasmatic albumin-fatty acid receptors. On the other hand, to date, the new forms of insulin administration has been based fundamentally on the use of continuous subcutaneous insulin infusion, whose theoretical advantages are based on 2 basic principles: the only use of rapid insulin by continuous infusion and bolus administration, and, in addition, the insulin infusion is programmable. Its lack of autonomy requires an important implication on the part of the patient. Other alternative routes of insulin administration are jet-injectors, transdermal, oral enteric, oral buccal, intranasal, and pulmonary delivery. To date, pulmonary administration is the most developed. Finally, implantable systems of closed-loop with glucose sensors can constitute a very suitable therapeutic alternative in the treatment of type 1 diabetic patients.

Key words: Long-acting insulin analogs. Glargine insulin. Detemir insulin. Continuous subcutaneous insulin infusion.

Correspondencia: Dr. D. Acosta.
 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Centro de Diagnóstico y Tratamiento.
 Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.
 Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.
 Correo electrónico: domingo.acosta.sspa@juntadeandalucia.es;
 dacostade@sarenet.es

Manuscrito recibido el 3-2-2004; aceptado para su publicación el 29-3-2004.

INTRODUCCIÓN

“Los objetivos de un tratamiento adecuado para la diabetes deben incluir un importante esfuerzo por conseguir un valor de glucemia lo más parecido posible al de los sujetos sanos” (Elliot Joslin, 1935).

Partiendo de la base de que la diabetes mellitus tipo 1 es consecuencia fundamentalmente de una situación de insulinopenia de origen autoinmunitario, en esta frase queda reflejado que el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 necesita de medidas terapéuticas que imiten lo más fisiológicamente posible la secreción endógena de insulina.

Son varios los estudios que han dejado constancia de que el tratamiento intensivo consigue un mejor control glucémico y que, a mejor control metabólico, menores incidencia, prevalencia, progresión y gravedad de las complicaciones, tanto en la diabetes mellitus tipo 1¹ como en la de tipo 2^{2,3}. Sin embargo, el tratamiento intensivo también presentaba una serie de riesgos e inconvenientes, tales como el incremento de la incidencia de episodios de hipoglucemias tanto leves como graves y discreto incremento de peso. A pesar de ello, no se produce un deterioro de la calidad de vida¹¹.

La necesidad de conseguir un adecuado tratamiento sustitutivo en la diabetes mellitus tipo 1 ha ido dirigida a obtener una adecuada imitación de la secreción endógena de insulina y su comportamiento fisiológico ante los picos de hiperglucemia. Este fenómeno ha planteado 2 grandes retos: por un lado, la obtención de nuevas insulinas, y por otro, el desarrollo de nuevas formas de administración de insulina.

¿Por qué es necesaria la obtención de nuevas insulinas?

Son necesarios nuevos preparados insulínicos capaces de imitar el perfil fisiológico de la insulina endógena. Los primeros frutos se obtuvieron con la consecución de análogos de insulina de acción rápida –insulina Lys(B-28)-Pro(B-29)⁴ e insulina Aspart(B-28)–⁵, a través de los cuales se pudo demostrar una mayor capacidad de control de la hiperglucemia posprandial y una reducción de hipoglucemias, además de permitir un mejor cumplimiento terapéutico, una mayor comodidad de administración y una mayor adecuación de la insulina a la ingesta.

Sin embargo, dado que en las pautas de tratamiento intensificado con análogos de insulina también era necesario el uso de insulinas de acción retardada, el empleo de los análogos de insulina de acción rápida se encontró con las limitaciones que suponía la utilización de las insulinas isófanas (NPH), debido a la falta de reproducibilidad farmacocinética, la presencia de “picos” de absorción y la alta variabilidad de absorción intrasujeto, lo cual se traducía en una importante variabilidad farmacocinética y farmacodinámica. Todo ello dio lugar a la necesidad de desarrollar análogos de insulina de acción prolongada, cuyo comporta-

miento fuese más uniforme. En este sentido han aparecido 2 tipos de insulinas: la insulina glargina (A21-Gly; B31,B32-diArg)⁶ y la insulina detemir (B29 Detreónín-mirístico)⁷.

Ya son clásicos los resultados obtenidos con análogos de acción rápida lyspro y aspart, y ha quedado ampliamente demostrado que son insulinas equipotentes a la insulina regular humana, que tienen un comienzo de acción más rápido, con una duración de acción más corta y que se trata de formulaciones solubles que permiten mejorar el cumplimiento terapéutico. El uso de análogos de insulina rápida ha facilitado la implementación de terapias multidosis, que imitan de manera algo más razonable el perfil insulínico fisiológico. A pesar de ello, la consecución de normoglucemias era difícil y las áreas bajo la curva de las glucemias obtenidas estaban claramente por encima de la normalidad. La necesidad de combinar el uso de insulinas de acción rápida con preparados de acción retardada tipo NPH se encontraba con las limitaciones de una gran variabilidad de absorción (entre un 15 y un 55% en un mismo individuo) y el ya mencionado efecto pico, que tanto las insulinas NPH como las retardadas con zinc tienen.

Mucho más recientes son los resultados obtenidos con el uso de análogos de insulina de acción prolongada, que expondremos más adelante.

¿Por qué son útiles nuevas formas de administración de insulina?

El desarrollo de nuevas formas de administración de insulina se ha basado fundamentalmente hasta la fecha en el uso de sistemas de infusión continua de insulina, los cuales sólo utilizan insulina rápida soluble, con una muy baja variabilidad de absorción (no más de un 3%).

SISTEMAS DE INFUSIÓN CONTINUA DE INSULINA

Las ventajas teóricas que presentan estos sistemas de infusión continua de insulina (SICI) se basan en 2 principios básicos: *a)* sólo utilizan insulina rápida, que puede administrarse en forma de infusión basal y en bolos, y *b)* la infusión basal es programable. Es así como se consigue un perfil insulinémico más parecido al fisiológico, lo cual constituye su especial ventaja farmacocinética.

Las bombas de insulina se introdujeron al inicio de los años setenta, pero los dispositivos iniciales se abandonaron por presentar un elevado riesgo de sepsis y trombosis. En 1978 quedó demostrada la eficacia de la infusión subcutánea continua de insulina, pero el interés por estos dispositivos decayó al observarse en 1981 un incremento de muertes en pacientes portadores de bombas de insulina, dato que posteriormente no se confirmó⁸. En 1985, la American Diabetes Association aprobó este sistema de tratamiento como una forma de tratamiento intensivo, alternativo al convencional, de tal manera que en “The Position Statement ADA 2002” se

TABLA 1. Niveles de competencia para el uso de bombas de insulina

Competencia	Características	Escala
Seguridad Básicos	Información inicial, inyecciones, determinación de glucemia, tratamiento de la hipoglucemia	1
	Objetivos de glucemia. Actuación ante glucemias fuera de objetivos. Glucagón. Acción de diferentes tipos de insulina, dieta e hidratos de carbono	2
Manejo de hidratos de carbono	Cuantificar hidratos de carbono en las comidas. Usar un plan para la ingesta de hidratos de carbono	3
Correcciones	Cómo corregir las glucemias fuera de rango	4
Cambios diarios	Tomar decisiones ante los cambios de la rutina diaria. Ajustar la insulina a la ingesta de hidratos de carbono. Estrategias para prevenir la cetoacidosis y la hipoglucemia	5
Ajuste de dosis basal	Ajustar la dosis basal, revisar el perfil glucémico y observar los efectos generales del tratamiento	6
Manejo avanzado	Conocer los mecanismos hormonales y la absorción de alimentos. Conocer estrategias para reducir las complicaciones	7
Control máximo sobre terapia basal y bolos	Independencia en SICI para optimizar el control, máxima flexibilidad y libertad	8

SICI: sistema de infusión continua de insulina.

recoge que tanto los SICI como la multidosis de insulina son medidas eficaces de tratamiento para implementar la terapia insulínica intensiva⁹.

Desde los modelos iniciales hasta la fecha se ha progresado en conseguir máquinas más pequeñas, programables, seguras y de fácil manejo, con determinados programas que no sólo regulan la infusión basal sino que pueden modificar la amplitud y el tiempo de infusión de los bolos. Entre los primeros estudios que comprobaron la superioridad de los SICI sobre el tratamiento convencional está el estudio Oslo¹⁰, que demostraba además un discreto mejor control que la terapia insulínica multidosis.

El empleo de plumas de insulina para la implementación de la terapia insulínica multidosis permitió evidenciar en un principio que tanto la multidosis insulínica (MDI) como los SICI eran efectivos para conseguir la normoglucemia y mejorar el control metabólico.

Analizando los resultados de control metabólico del DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), observamos que los pacientes sometidos a tratamiento intensivo consiguieron un mejor grado de control metabólico. Si tenemos en cuenta el tipo de terapia insulínica entre los pacientes incluidos en el grupo de tratamiento intensivo del DCCT, vemos que hasta al 60% se le trató en algún momento con bombas de insulina y el grado de control metabólico de los pacientes que a lo largo de todo el estudio usaron SICI fue un 0,2% más bajo que el de los que fueron tratados con MDI (un 6,8% para el SICI frente al 7% para MDI).

El impacto que supuso la reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) sobre la reducción de complicaciones crónicas hizo que se multiplicara exponencialmente el uso de bombas de insulina, de tal manera que de las 15.000 bombas que se utilizaron en 1993 se pasó a 162.000 en el año 2001.

Muchos han sido los estudios publicados en los que se comparan los resultados obtenidos en pacientes tratados con SICI frente a los obtenidos en pacientes con MDI. Un metaanálisis reciente de los estudios aleatorizados recoge que con el SICI se consiguen resultados discretamente mejores que con las MDI: el grupo de pacientes con bomba presenta una glucemia basal

media 18 mg/dl más baja, una HbA_{1c} un 0,5% inferior, y los requerimientos de insulina son 7,58 U/día menos^{11,12}. En la misma línea de resultados está otro metaanálisis publicado algo más recientemente que analiza 11 trabajos y observa que los pacientes tratados con bomba de insulina presentan una glucemia 60 mg/dl más baja, una HbA_{1c} un 0,5% inferior y los requerimientos de insulina son 9 U/día más reducidos¹³. Observa también que entre los pacientes tratados con SICI había un discreto aumento de peso (68,2 ± 2 kg pre-SICI frente a 71,2 ± 0,3 kg post-SICI).

Si analizamos la utilidad de las bombas de insulina en grupos concretos de pacientes podemos encontrar los resultados que se comentan a continuación.

En niños se ha evidenciado que existen menos complicaciones agudas –tanto hipoglucemias como cetoacidosis–, se produce una mayor adherencia al tratamiento y una mayor implicación familiar¹⁴. Por las características tan peculiares que presentan los niños diabéticos, y teniendo en cuenta que ni ellos ni las bombas de insulina tienen ningún grado de autonomía, también se ha analizado el beneficio que supone el uso nocturno exclusivo.

También en adolescentes se ha demostrado la consecución de un mejor control metabólico y la reducción de episodios de hipoglucemias tanto leves como graves¹⁵, así como la reducción de ingresos recurrentes por cetoacidosis¹⁶.

Teniendo en cuenta las características de esta forma de tratamiento, el uso de bombas en niños requiere una serie de criterios que han de tenerse en cuenta globalmente¹⁷:

1. Criterios médicos:

- Necesidad de optimizar la terapia basal/bolo.
- Necesidad de mejorar el control metabólico.
- Necesidad de reducir la incidencia de hipoglucemias recurrentes.
- Necesidad de reducir la incidencia de cetoacidosis recurrente.

2. Criterios educacionales:

- Tener un adecuado nivel de competencia.

– Tener conocimiento sobre la bomba (vídeo, manual, etc.).

3. Criterios psicológicos:

- Aceptar la bomba como medida de tratamiento.
- Aceptar tener un catéter conectado.
- Tener expectativas realistas sobre los resultados de la bomba.

Asimismo, se establece la necesidad de delimitar niveles de competencia (tabla 1), estableciendo un mínimo exigible para que sea factible el uso de bombas en niños. Se cree necesario un nivel de competencia 5 para que este tratamiento sea factible.

Otro grupo importante de pacientes en los que se ha analizado la utilidad de las bombas de insulina ha sido las mujeres diabéticas gestantes. En este grupo de pacientes también ha quedado demostrado la utilidad de este sistema de tratamiento, que puede implantarse incluso en el transcurso del embarazo si fuera necesario, sin que se produzca deterioro metabólico, si bien los mejores resultados se obtienen cuando la mujer inicia su tratamiento con bomba de insulina en la fase de programación de la gestación¹⁸, que sería lo ideal.

También se han obtenido resultados positivos en mujeres con diabetes tipo 2 embarazadas y con diabetes gestacional con altas necesidades de insulina. En estas situaciones, las bombas de insulina constituyen una opción a sistemas de infusión continua de insulina¹⁹.

Si bien inicialmente la presencia de hipoglucemias constituía un obstáculo para el uso de bombas de insulina, junto con la idea de que se producía un incremento de los episodios de cetoacidosis, en la actualidad la situación es bien distinta: con los SICI se puede conseguir y mantener un grado de control idéntico al obtenido con multidosis, pero con una incidencia de hipoglucemias significativamente menor, y también disminuyen los episodios de cetoacidosis²⁰.

Otro aspecto a considerar es la menor incidencia de hipoglucemias nocturnas y la aparición de síntomas adrenérgicos y neuroglucopénicos con valores algo más elevados de glucemia, lo que confiere a las bombas de insulina cierto grado de utilidad en el caso de que existan hipoglucemias nocturnas.

Así, entre las ventajas generales del uso de bombas de insulina podemos mencionar las siguientes: *a)* uso exclusivo de insulina rápida con mucha menor variabilidad de absorción; *b)* consecución de un mejor control glucémico, a través de la administración de insulina en infusión variable, añadiendo además bolos de insulina; *c)* menor incidencia de hiperglucemia en ayuno por “fenómeno de alba”; *d)* menos hipoglucemias nocturnas y/o inducidas por ejercicio; *e)* mayor flexibilidad en el estilo de vida y en el horario de comidas, y *f)* mediante un mejor control metabólico, se conseguirá una reducción de la incidencia, prevalencia y gravedad de las complicaciones crónicas.

Entre las limitaciones para el uso de bombas de insulina se han de considerar: *a)* la tendencia a hipoglu-

TABLA 2. Ventajas e inconvenientes del tratamiento insulínico intensivo mediante multidosis de insulina (MDI) o sistemas de infusión continua de insulina (SICI)

Consideraciones	MDI	SICI
Coste del tratamiento	+	++++
Flexibilidad en el estilo de vida	++	+++
Destreza técnica	+	+++
Complicaciones del tratamiento	+	++
Normalización de la glucemia	+++	++++
Reducción de la variabilidad de la glucemia	+	+++

cemias y cetoacidosis, que, si bien son menos frecuentes, sí se requiere una adecuada selección del paciente y un correcto adiestramiento; *b)* tendencia a la infección en el sitio de inyección del catéter; *c)* tendencia a la ganancia de peso; *d)* los costes (los costes directos del uso y mantenimiento de una bomba de insulina suponen unos 200 euros mensuales), y *e)* la bomba no tiene ningún grado de autonomía.

Si analizamos ventajas y desventajas del tratamiento insulínico intensivo llevado a cabo mediante MDI o SICI, podemos resumir los resultados según consta en la tabla 2²¹.

INDICACIONES DE USO DE LAS BOMBAS DE INSULINA

A la vista de los conocimientos actuales, podemos establecer como indicaciones las siguientes: *a)* la presencia de mal control metabólico, a pesar de las multidosis (HbA_{1c} del 7% o mayor, o igual o superior al 6,5% en evidencia de complicaciones micro o macroangiopáticas); *b)* la existencia de una marcada variabilidad en los valores de glucemia; *c)* la existencia de diabetes inestable; *d)* la presencia de “fenómeno de alba”; *e)* la presencia de hipoglucemias inadvertidas o frecuentes episodios de hipoglucemias graves; *f)* la presencia de una marcada sensibilidad insulínica; *g)* la necesidad de flexibilidad de horarios laborales y comidas; *h)* en fase de programación de embarazo o durante el mismo, e *i)* pacientes con incapacidad de mejorar su control metabólico, a pesar de usar multidosis de insulina, con el uso de los nuevos análogos de insulina de acción prolongada.

¿CÓMO EMPEZAR EL TRATAMIENTO CON BOMBA DE INSULINA?

A la hora de calcular la dosis necesaria de insulina administrada con bomba, se ha de calcular la dosis administrada previamente reduciendo dicha cantidad aproximadamente en un 20%. La cantidad así calculada se reparte de la siguiente manera: un 50% en infusión basal, con 4-6 ritmos de infusión y un 50% en bolos, administrados antes de las comidas principales, con la siguiente distribución: un 15% antes del desayuno, un 20% antes de la comida y un 15% antes de la cena.

Otra forma de calcular los bolos de insulina es administrando 1 UI de insulina por cada 10-15 g de hidratos de carbono.

¿QUÉ TIPO DE INSULINA SE HA DE UTILIZAR CON LAS BOMBAS DE INSULINA?

Como hemos comentado antes, una de las ventajas del tratamiento con bomba de insulina proviene del uso exclusivo de insulina regular. La aparición y el desarrollo de análogos de insulina de acción rápida ha permitido comparar estos análogos con la insulina regular, sin que algunos estudios hayan observado diferencias sustanciales, mientras que otros demuestran una discreta superioridad de los análogos de acción rápida en cuanto que consiguen una menor oscilación de la glucemia a lo largo del día, una mejor HbA_{1c} y menos hipoglucemias²².

Un trabajo reciente demuestra que la insulina regular y los análogos de insulina rápida aspart y lispro son igualmente eficaces. Asimismo demuestra que ambos análogos tienen un comportamiento muy parecido entre sí y son capaces de controlar mejor la hiperglucemia posprandial que la insulina regular²³.

También se ha analizado la posible repercusión que podría tener el uso de análogos de insulina de acción rápida en supuestos casos de interrupción de la infusión, de tal manera que, si bien algún trabajo refiere un deterioro metabólico más temprano²⁴ (aproximadamente unas 2 h antes), otros trabajos no observan diferencia alguna entre los análogos de insulina de acción rápida y la insulina regular²⁵ cuando se interrumpe la infusión de insulina.

A la vista de los resultados podemos decir que las insulinas actuales para el uso de bombas de insulina son los análogos de insulina rápida lispro y aspart.

USO DE ANÁLOGOS DE INSULINA DE ACCIÓN PROLONGADA

Insulina glargina

Muchos han sido los intentos de obtener una insulina de acción prolongada que mejorara el perfil farmacocinético y farmacodinámico de las insulinas NPH y zinc.

Uno de los primeros frutos que han superado las diferentes barreras hasta llegar a poder ser aplicado en la clínica es la insulina glargina, cuya estructura se obtiene de sustituir Asp(A21) por A21(Gly) y añadir 2 aminoácidos arginina en la cadena B [B31(Arg) B32(Arg)]. Eso hace que se produzca un cambio en el punto isoelectrico, que en la insulina glargina va a ser de 5,4. Junto a esto, también va a ser necesario añadir pequeñas cantidades de zinc (30 mg/l), necesarias para la cristalización y disolución desde el tejido subcutáneo^{6,26-29}.

La insulina glargina es una solución ácida, a pH de 4,0, precipita en tejido celular subcutáneo a pH fisiológico (7,4) y forma hexámeros de insulina, a partir de los cuales se van produciendo dímeros y monómeros que van pasando de manera lenta y uniforme a la circulación, lo que le confiere una acción prolongada y un perfil de acción uniforme cuya duración es de unas 24 h.

Se ha comparado el perfil farmacocinético de la insulina glargina con la insulina NPH, ultralenta y con la SICI, y se ha observado que tanto esta última como la insulina glargina fueron capaces de conseguir una meseta uniforme, mientras que tanto la ultralenta como la NPH tuvieron unos picos farmacocinéticos acusados y una duración de acción claramente inferior a las 24 h³⁰.

En consecuencia, ¿qué novedades cabe esperar del uso de la insulina glargina en pacientes con diabetes mellitus 1? En principio, podríamos pasar de las 2 dosis de NPH a una única dosis de insulina glargina. Si a eso le añadimos el uso de análogos de insulina rápida lispro o aspart en administración preprandial, podríamos tener una adecuada herramienta para controlar la glucemia posprandial, con un teórico menor riesgo de hipoglucemia entre comidas y sin la teórica necesidad de ingerir tomas intermedias.

Comparando la insulina NPH con la glargina, se ha observado que esta última consigue una glucemia basal más baja³¹, sobre todo cuando se comparan pacientes tratados con 2 dosis de NPH y una dosis de glargina³². En relación con la aparición de hipoglucemias se ha observado que el uso de glargina produce menos hipoglucemias a igualdad de control metabólico³³. Un estudio multicéntrico que analiza el efecto de la insulina glargina administrada en diferentes momentos del día concluye que existe una adecuada equivalencia terapéutica de esta insulina independientemente de que se administre antes del desayuno, el almuerzo, la cena o antes de dormir³⁴. Se han analizado los perfiles glucémicos de pacientes tratados con insulina glargina administrándola en distintos momentos del día –desayuno, almuerzo y cena–, sin que se haya encontrado diferencia alguna entre ellos, si bien la administración en el desayuno supuso un menor riesgo de hipoglucemias nocturnas.

Por otro lado, se han realizado estudios que comparan la NPH administrada 4 veces al día con la administración de glargina una vez al día, administrada ya sea a la hora de cenar o a la hora de acostarse. En ellos se ha observado que la glargina consigue mejores perfiles de glucemia que la NPH, que la glucemia de madrugada es más baja con NPH que con glargina, sin que se haya encontrado ninguna diferencia con la administración de glargina antes de cenar o de dormir³⁵.

Varios han sido los trabajos que han comparado la insulina NPH con la insulina glargina. Algunos han observado un efecto similar en cuanto a la reducción de la HbA_{1c}^{32,33,36-38}, mientras que otros han podido demostrar una discreta mayor reducción de la HbA_{1c} con glargina que con NPH^{31,35,39}.

Comparando la NPH con la glargina, se ha analizado también la calidad de vida a través de estudios

abiertos y aleatorizados en los que los pacientes eran tratados con glargina una vez al día o NPH una o 2 veces al día, junto con la insulina regular preprandial. A través de los cuestionarios DTQS (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) y W-BQ (Well-Being Questionnaire), se apreció una mayor satisfacción del paciente con la insulina glargina que con NPH, y dicho grado de satisfacción era independiente del momento de la inyección (antes del desayuno, en la cena o al acostarse)^{40,41}.

Los niños y adolescentes constituyen un grupo especial de pacientes en el que es necesario conseguir un adecuado control y, a la vez, evitar hipoglucemias nocturnas. En ellos se ha comparado la NPH con la glargina y se ha observado que esta última es capaz de conseguir un perfil de glucemia algo más bajo durante el día y con una menor tendencia a la hipoglucemia durante la madrugada^{42,43}.

Podemos decir que, frente a la insulina NPH, en pacientes pediátricos la insulina glargina reduce los episodios de hipoglucemia nocturna, de hipoglucemia grave y de hipoglucemia nocturna grave³⁷.

Podríamos resumir las ventajas de la insulina glargina de la siguiente manera: *a)* cobertura de 24 h con una sola inyección; *b)* mayor reducción de la glucemia basal y menor variabilidad intraindividual en el perfil glucémico; *c)* control metabólico superior o comparable a las terapias con una o más dosis de insulina NPH; *d)* reducción significativa de hipoglucemias, especialmente las hipoglucemias nocturnas y graves, y *e)* consecución de un mayor grado de satisfacción del paciente.

Si bien la superioridad de la glargina sobre la NPH estriba sobre todo en una mayor capacidad de reducir la glucemia basal y los episodios de hipoglucemia, recientemente están apareciendo algunos estudios en los que se incluye a pacientes con 2 dosis de glargina al día y que son capaces de demostrar una mejoría de la HbA_{1c} frente a la NPH⁴⁴, así como unos resultados similares a los obtenidos con la bomba de insulina⁴⁵. En estos trabajos se observa que un 29 y un 24%, respectivamente, de los pacientes tratados con glargina requirieron 2 dosis de este tipo de insulina.

Por otro lado, el uso de insulina glargina proporciona beneficios al uso de análogos de insulina rápida, tales como: *a)* mejor diferenciación entre dosis “basal” y dosis en forma de bolo cuando se utiliza terapia intensiva; *b)* menor riesgo de hipoglucemias nocturnas con mejor control de las glucemias en ayunas; *c)* no es necesario hacer suplementos entre comidas; *d)* mayor importancia y capacidad de control de la glucemia posprandial a través del ajuste preciso de análogos de insulina rápida, y *e)* mayor adiestramiento por parte del paciente en el recuento de las raciones de hidratos de carbono.

Insulina detemir

Otro análogo de insulina de acción prolongada es la insulina detemir, la cual se obtiene añadiendo un áci-

do graso de cadena larga (ácido mirístico C14) al aminoácido B29 de la insulina. Dicha modificación le confiere las siguientes características farmacodinámicas²⁷: *a)* una duración de acción de unas 20 h; *b)* un perfil plano de acción, *c)* un efecto retardado por un doble mecanismo: unión a la albúmina en el tejido celular subcutáneo y unión a la albúmina en el torrente circulatorio, y *d)* menor variabilidad de absorción que la insulina NPH.

Por otro lado, la insulina detemir, dadas las características farmacodinámicas antes mencionadas y su unión a la albúmina, presenta algunas limitaciones, tales como: no presenta una clara relación dosis-efecto y su efecto no es equipolente al de la insulina NPH, de tal manera que su efecto puede ser de aproximadamente el 30% por degradación en el tejido celular subcutáneo, por presentar una alta afinidad a la albúmina plasmática y por poder tener mayor dificultad para el paso transcapilar.

Estudios comparativos de insulina detemir con insulina NPH en pacientes con diabetes mellitus 1 han recogido un control glucémico más predecible, con glucemias basales mejores, con menos variabilidad en el control glucémico y, una vez adecuadamente titulada, un menor número de hipoglucemias⁴⁶. Se ha podido comprobar que detemir tiene un perfil farmacocinético muy consistente y estable, fenómeno que se ha observado en distintos grupos de edades, tanto en niños y adolescentes como en adultos. Estos datos indican que la insulina detemir puede utilizarse en niños y adolescentes, en quienes puede titularse de la misma manera que se hace en adultos. Su escasa variabilidad y su comportamiento altamente predecible consiguen que haya una muy escasa disparidad en estos grupos de pacientes⁴⁷. Un estudio reciente realizado en un amplio grupo de pacientes con diabetes mellitus 1 (n = 448) ha comparado detemir y NPH (2 dosis) junto con insulina aspart antes de cada comida, y ha observado que con detemir se consiguen un mejor perfil glucémico vespertino y una mejor glucemia basal, con oscilaciones menores de la glucemia, menos hipoglucemias a lo largo del período de seguimiento, evitando además ganancia ponderal⁴⁸.

Podemos resumir que hasta la fecha los resultados clínicos con detemir son los siguientes: *a)* es capaz de conseguir una mejor glucemia en ayunas; *b)* menor variabilidad de la glucemia en ayunas; *c)* menor riesgo de hipoglucemias totales y nocturnas; *d)* no existe ninguna alteración de su espectro de acción en pacientes con disfunción hepática o renal, y *e)* tiene menor mitogenicidad y menor unión a receptores del factor 1 de crecimiento insulinoide que otros análogos de insulina.

Iniciación de insulino terapia intensiva con glargina más insulina regular frente a lispro/aspart

Para plantear un tratamiento insulínico con múltiples dosis empleando como insulina de acción prolon-

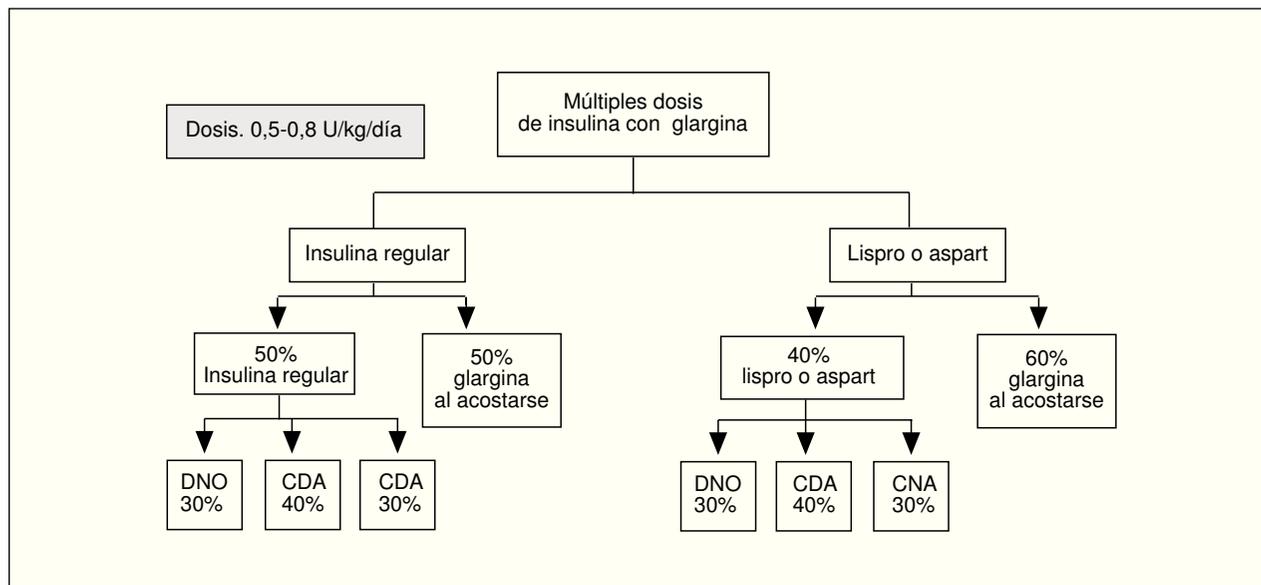


Fig. 1. Algoritmo del tratamiento insulínico con múltiples dosis empleando la insulina glargina. DNO: desayuno; CDA: comida; CNA: cena.

gada la insulina glargina, podemos usar el siguiente algoritmo (fig. 1):

1. *Tratamiento de inicio.* La dosis diaria de insulina será de 0,5-0,8 UI/kg/día. Si se utiliza insulina regular, el 50% de las necesidades se cubrirán con esta insulina y el 50% restante, se cubrirá con glargina.

En el caso de que se utilice insulina lispro o aspart, el 40% de las necesidades se cubrirá con estas insulinas y el 60% restante, con glargina.

Tanto si se utiliza insulina regular como lispro o aspart, el reparto de las insulinas antes de las comidas principales será un 30% en el desayuno, un 40% en el almuerzo y un 30% en la cena.

2. Paso a insulina glargina:

– Paso de MDI con una dosis de NPH a glargina. Se pondrá la misma dosis de glargina que antes se ponía de NPH. Se harán ajustes individuales de insulina regular, lispro o aspart y se introducirán incrementos de un 10% de la dosis de insulina glargina hasta conseguir glucemias basales en torno a 80-120 mg/dl.

– Paso de MDI con 2 dosis de NPH a glargina. Se reducirá un 20% la dosis total de NPH y ésta será la dosis de glargina. Se harán ajustes individuales de insulina regular, lispro o aspart y se introducirán incrementos de un 10% de la dosis de insulina glargina hasta conseguir glucemias basales en torno a 80-120 mg/dl.

Requisitos para el tratamiento intensivo con insulina glargina

Los requisitos imprescindibles para esta modalidad de terapia intensiva no difieren mucho de otras modalidades, y podemos resumirlos en los siguientes: *a)* necesidad de controlar frecuentemente la glucemia; *b)* ajuste adecuado de la insulina, según los valores que

se obtengan; *c)* gran motivación e implicación en el tratamiento de la diabetes, y *d)* aprendizaje y adiestramiento en el uso de las raciones de hidratos de carbono, condición muy útil para calcular mejor las dosis de análogos de insulina rápida.

Indicaciones para el tratamiento con multidosis de insulina usando glargina

Entre las indicaciones para el uso de insulina glargina mencionaremos las siguientes: *a)* persistencia de una HbA_{1c} mayor del 7,5% a pesar del tratamiento intensificado con régimen multidosis; *b)* presencia de una diabetes mellitus inestable; *c)* presencia de hiperglucemia de ayuno; *d)* historia de hipoglucemias frecuentes; *e)* presencia de hipoglucemias inadvertidas, y *f)* estar sometido a régimen de vida irregular, turnos de trabajo cambiantes, etc.

Con los resultados de que hoy disponemos, teniendo en cuenta los datos de coste-eficacia, el uso de glargina podría plantearse como primera opción de tratamiento en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sometidos a tratamiento intensificado en régimen multidosis.

En relación con los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el uso de glargina podría plantearse como tratamiento de primera o segunda opción, teniendo en cuenta las situaciones antes mencionadas y los siguientes condicionantes clínicos: *a)* aquellos pacientes diabéticos que necesiten de la ayuda de otra persona, que estén ingresados en instituciones y en quienes la administración de una sola dosis de insulina pueda facilitar su tratamiento y control; *b)* aquellos pacientes que tengan muchas hipoglucemias sintomáticas, y *c)* aquellos que, además de agentes orales, necesiten 2 o más dosis de insulina NPH.

Estudios comparativos de tratamiento con bombas de insulina y multidosis de insulina usando análogos de acción prolongada

Tanto las bombas de insulina, mediante la administración basal y en bolos de insulina, como las pautas multidosis con análogos de insulina de acción prolongada y de acción rápida constituyen en la actualidad formas adecuadas de implantar un tratamiento insulínico al paciente con diabetes mellitus tipo 1, a fin de intentar imitar el comportamiento fisiológico normal de la secreción insulínica.

Han ido apareciendo trabajos en los que se comparan los 2 sistemas de tratamiento, de tal manera que usando MDI con glargina más lispro o aspart los resultados han sido a veces algo peores que con bomba de insulina⁴⁹, mientras que en otros trabajos los resultados han sido similares^{50,51} y se propone el uso de glargina más insulina rápida como una alternativa terapéutica para períodos de descanso de la bomba de insulina⁵².

Si bien la HbA_{1c} obtenida con los 2 sistemas de tratamiento puede ser similar, la monitorización continua de glucosa puede poner de manifiesto la superioridad de un sistema sobre otro midiendo el tiempo que se mantiene la glucemia en rangos adecuados y el tiempo que permanece fuera de ese rango. Así, algunos trabajos han demostrado la superioridad de los SICI⁵³.

Si bien MDI y SICI son 2 sistemas de tratamiento distintos, existen situaciones en las que se podrían conjugar los 2. Son los casos de cetoacidosis recurrente, en los que podría administrarse parte de la infusión basal de insulina con bomba y parte con la administración de análogos de acción prolongada. Este sistema de administración basal evitaría las situaciones de cetoacidosis recurrente en un determinado grupo de pacientes⁵⁴.

OTRAS VÍAS ALTERNATIVAS DE ADMINISTRACIÓN DE INSULINA

En un principio, la insulina se comenzó a administrar por vía intramuscular. Posteriormente se observó que la administración subcutánea era igual de efectiva y menos molesta. Con la finalidad de encontrar formas aún menos molestas y más fisiológicas, se están desarrollando nuevas formas de administración, entre las que encontramos las siguientes⁵⁵:

– Los *jet* inyectoros, que administran insulina sin aguja y la liberan a alta presión en el tejido celular subcutáneo. Es una técnica que ofrece pocas ventajas, resulta casi más dolorosa que la propia aguja y sólo es útil en casos muy particulares donde exista una marcada fobia a la aguja.

– La administración transdérmica, a través de los siguientes procesos: a) iontoforesis, fenómeno que permitiría la administración de una insulina basal⁵⁶; b) ultrasonidos de baja frecuencia, que incrementan la

permeabilidad de la piel a las macromoléculas. Este mecanismo posiblemente no permita un suplemento fisiológico, y c) transfersomas, que serían vesículas cargadas de insulina que, aplicadas a la piel en una superficie de 40 cm² o menor, podría permitir una administración basal de insulina.

– La administración intranasal en principio parece prometedora. Necesita de sustancias incrementadoras de la permeabilidad pero, a pesar de todo, la biodisponibilidad es baja y tanto los problemas locales como el fracaso del tratamiento son frecuentes.

– La administración oral entérica tiene unas limitaciones bien conocidas. Hasta la fecha, la insulina más prometedora es la hexilinsulinmonoconjugado 2 (HIM2), que ha conseguido alcanzar una biodisponibilidad del 5%⁵⁷.

– La administración oral bucal de insulina está muy poco desarrollada hasta la fecha.

– La administración pulmonar de insulina es la vía alternativa más desarrollada, de tal manera que ya se han demostrado algunos resultados comparables a los conseguidos con la administración subcutánea⁵⁸.

– Los sistemas implantables de asa cerrada con sensores de glucosa pueden constituir una opción terapéutica muy adecuada, lo cual puede facilitar de manera importante el manejo del paciente con diabetes tipo 1.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Diabetes Control and Complications Trial 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. 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;352:837-53.
3. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyosi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the regression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
4. Holleman F, Hoekstra JBL. Insulin lispro. *N Engl J Med* 1997;337:176-83.
5. Chapman TM, Noble S, Goa KL. Insulin aspart: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002;62:1945-81.
6. McKeage K, Goa KL. Insulin glargine. A review of its therapeutic use as a long-acting agent for the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2001;61:1599-624.
7. Brunner GA, Sendlhofer G, Wutte A, Ellmerer M, Sogaard B, Siebenhofer A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of long-acting insulin analogue NN304 in comparison to NPH insulin in humans. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108:100-5.
8. Teutsch SM, Herman WH, Dwyer DM, Lane JM. Mortality among diabetic patients using continuous insulin-infusion pumps. *N Engl J Med* 1984;310:361-8.
9. American Diabetes Association. Position statement: continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl 1):116.

10. Dahl-JKogensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, et al. Effect of near normoglycaemia for two years on progresión of early diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy: the Oslo Study. *BMJ* 1986;293:1195-9.
11. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;324:1-6.
12. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years. Evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:593-8.
13. Weissberg-Benchel J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26:1079-87.
14. Kaufman FR, Halvorson M, Millar D, Mackenzie M, Fisher LK, Pitukcheewanont P. Insulin pump therapy in type 1 pediatric patients: now and into the year 2000. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:338-52.
15. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycaemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1779-84.
16. Blackelt PR. Insulin pump treatment for recurrent ketoacidosis in adolescence. *Diabetes Care* 1995;18:881-2.
17. Kaufman FR, Halvorson M, Carpenter S, Devoe D, Pitukcheewanont P. Insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Spectr* 2001;14:84-9.
18. Gabe SG, Holing E, Temple P, Brown ZA. Benefits, risks, costs and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1283-91.
19. Simmons D, Thompson CF, Conroy C, Scout DJ. Use of insulin pumps in pregnancies complicated by type 2 diabetes and gestational diabetes in a multiethnic community. *Diabetes care* 2001;24:2078-82.
20. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycaemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:324-7.
21. Schade DS, Valentine V. To pump or not to pump. *Diabetes Care* 2002;25:2100-2.
22. Renner R, Pfützner A, Trautmann, M, Harper O, Sauter K, Landgraf R, on behalf of the German Humalog-CSII study group. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. *Diabetes Care* 1999;22:784-8.
23. Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, Raskin P, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion. A randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:439-44.
24. Guerci B, Meyer L, Sallé A, Charrie A, Dousset B, Ziegler O, et al. Comparison of metabolic deterioration between insulin analog and regular insulin after a 5-hours interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2673-8.
25. Attia N, Jones TW, Holcombe J, Tamborlane W. Comparison of human regular and lispro insulins after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion and in the treatment of acutely decompensated IDDM. *Diabetes Care* 1998;21:817-21.
26. Vajo Z, Duckworth FJ. Recombinant DNA technology in the treatment of diabetes: insulin analogs. *Endocr Rev* 2001;22:706-17.
27. Vajo Z, Duckworth FJ. Genetically engineered insulin analogs: diabetes in the new millennium. *Pharmacol Rev* 2000;52:1-9.
28. 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;23:644-9.
29. Heise T, Bott S, Rave K, Dressler A, Roskamp R, Heinemann L. No evidence for accumulation of insulin glargine (LAN-TUS): a multiple injection study in patients with type 1 diabetes. *Diabet med* 2002;19:490-5.
30. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000;49:2142-8.
31. Pieber TR, Eugene-Jolchine I, Derobert E. The European study group of HOE 901 in type 1 diabetes. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:157-62.
32. Rosentock J, Park G, Zimmerman J, for the US Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. *Diabetes Care* 2000;23:1137-42.
33. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA, for the US Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. Less hypoglycaemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:639-43.
34. Hamman A, Matthaie S, Rosak C, Silvestre L, for the HOE901/4007 Study Group. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1738-44.
35. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E, et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime. *Diabetes Care* 2003;26:1490-6.
36. Fulcher G, Yue D, Gilbert R, for the Australian Lantus Study investigators. Insulin glargine vs NPH insulin in patients with type 1 diabetes: the effects of intensive insulin therapy on glycaemic control, hypoglycaemia and quality of life. *Diabetologia* 2002;45(Suppl 2):258.
37. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Paten K, and the Pediatric Study Group of Insulin Glargine. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:369-76.
38. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Hallé JP, Mecca T. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with lispro in patients with type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1666-71.
39. Porcellati F, Rossetti P, Fanelli GC, Scionti L, Brunetti P, Bolli GB. Gargine vs NPH as basal insulin in intensive treatment of T1DM given lispro at meals: one year comparison. *Diabetologia* 2002;45(Suppl 2):51.
40. Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2001;18:619-25.
41. Silvestre L, Bradley C, Witthaus E. Improved treatment satisfaction and perceived metabolic control with insulin glargine, regardless of whether injected before breakfast, dinner or bedtime in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2003;52(Suppl 1):456.
42. Mohn A, Strang S, Wernicke-paten K, Lang AM, Edge JA, Dunger DB. Nocturnal glucose control and free insulin levels in children with type 1 diabetes by use of the long-acting insulin HOE 901 as part of a three-injection regimen. *Diabetes Care* 2000;23:558-9.
43. Murphy NP, Keane SM, Ong KK, Ford-Adams M, Edge JA, Acerini CL, et al. Randomized cross-over trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. *Diabetes Care* 2003;26:799-804.

Acosta D. Nuevos abordajes terapéuticos de la diabetes mellitus tipo 1

44. Albright ES, Desmond R, Bell DSH. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin injection to once-or twice-daily injections of insulin glargine in type 1 diabetic patients using basal-bolus therapy. *Diabetes Care* 2004;27:632-3.
45. Harmel AP, Mathur R. Similar A1c outcomes in type 1 diabetic patients undergoing intensive diabetes management with preprandial rapid-acting insulin and either CSII or glargine. *Diabetes Care* 2004;27:272-3.
46. Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:296-301.
47. Danne T, Lüpke K, Walte K, Von Schuetz W, Gall MA. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3087-92.
48. Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw I, Elte JWF, Haahr H, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycaemic control and reduced risk of hypoglycaemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003;26:590-6.
49. Boland E, Weinzimer S, Ahern JA, Steffen A, Tamborlane W. Randomized prospective trial of CSII vs MDI with glargine in children: a preliminary report. *Diabetes* 2003;52(Suppl 1):45.
50. Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Trevisan R. Both continuous subcutaneous insulin infusion and a multiple daily insulin injection regimen with glargine as basal insulin are equally better than traditional multiple daily insulin injection treatment. *Diabetes Care* 2003;26:1321-2.
51. Alemzadeh R, Ellis J, Holzum M, Parton E. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) with flexible Multiple daily insulin (FMDI) regimen using insulin glargine in pediatric type 1 diabetes mellitus. *Diabetes* 2003;52(Suppl 1):A101.
52. Bode B, Hirsch I, Hu P, Santiago O. Type 1 diabetes patients can temporarily switch from continuous subcutaneous insulin infusion with insulin aspart to basal bolus therapy with insulin aspart and insulin glargine. *Diabetes* 2003;52(Suppl 1):102.
53. King AB, Armstrong D. A comparison of basal insulin delivery. *Diabetes Care* 2003;26:1322.
54. Phillips BD, Aurand LA, Bedwell MM, Levy JR. A novel approach to preventing diabetic ketoacidosis in a patient treated with an insulin pump. *Diabetes Care* 2003;26:2960-1.
55. Cefalu WT. Concept, strategies, and feasibility of noninvasive insulin delivery. *Diabetes Care* 2004;27:239-46.
56. Heinemann L, Pfoetzner 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;7:1327-51.
57. Kipnes M, Dandona P, Tripathy D, Still JG, Kosutic G. Control of postprandial plasma glucose by an oral insulin product (HIM2) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:421-6.
58. Kim D, Mudaliar S, Chinnapongse S, Chu N, Boies SM, Davis T, et al. Dose-response relationships of inhaled insulin delivered via the aerodose insulin inhaler and subcutaneously injected insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2842-7.