



ARTÍCULO ESPECIAL

Nuevas insulinas. Actualización

L. Tapia Ceballos*

Departamento de Pediatría, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

Recibido el 3 de julio de 2008; aceptado el 19 de agosto de 2008

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 1;
Insulina;
Análogos

Resumen

Las insulinas tradicionales como la insulina regular y la insulina *neutral protamine Hagedorn* (NPH) presentan una eficacia limitada, debido fundamentalmente a su perfil farmacocinético y farmacodinámico. En la última década, gracias a los avances en ingeniería genética, se han realizado modificaciones en la molécula de insulina que han perseguido fundamentalmente alterar su formulación galénica, con el objetivo de hacer mucho más rápida a la insulina regular y mucho más lenta a la insulina NPH. Así, se han comercializado cinco nuevas insulinas conocidas como «análogos»: dos lentas (insulina glargina y detemir) y tres rápidas (insulina lispro, aspart y glulisina). En este artículo revisamos las propiedades de cada una de ellas, analizando las posibles ventajas y desventajas que puede ofrecernos su utilización en niños con diabetes tipo 1.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Type 1 diabetes;
Insulin;
Analogos

Update on new insulins

Abstract

Standard human insulin preparations such as regular soluble insulin and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin have shortcomings in terms of their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties that limit their clinical efficacy. In the last decade, due to advances in genetic engineering, structurally modified insulin molecules have been developed with the aim of changing their galenic properties to make regular soluble insulin faster and NPH insulin slower. Five insulin analog preparations have become commercially available: two long-acting analogs (insulin glargine and detemir) and three rapid or fast-acting analogs (insulin lispro, aspart and glulisine). This article highlights the specific

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: leotapiaceb@hotmail.com

properties of these new insulin analog preparations and focuses on their potential advantages and disadvantages when used in children with diabetes mellitus.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Desde que el estudio DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) demostró que el tratamiento intensivo con insulina reducía la frecuencia y la gravedad de las complicaciones crónicas propias de la diabetes, éste se ha convertido en el tratamiento de elección en diabéticos jóvenes con expectativa de vida (dicho estudio no incluía a niños, solo jóvenes con pubertad completa y mayores de 13 años)¹. En pediatría no existe un estudio similar, y las recomendaciones de tratamiento intensivo han llegado más tarde, en forma de opiniones de expertos y consenso de sociedades²⁻⁶. Muchos autores cuestionaron su indicación en niños debido a que el efecto adverso más frecuente y temido de esta terapia intensiva es la aparición de hipoglucemias graves, potencialmente más nocivas en niños por el riesgo de deterioro neurológico (con especial preocupación por las nocturnas, más difíciles de detectar)⁷⁻¹². La mayoría de estas hipoglucemias son debidas a que el perfil farmacocinético de las insulinas de las que disponíamos, la insulina *neutral protamine Hagedorn* (NPH; Humulina NPH[®] e Insulatard NPH[®]) y la insulina regular (Humulina Regular[®] y Actrapid[®]), no era el más adecuado.

En los últimos 10 años, gracias a los avances en ingeniería genética, hemos sido testigos de la aparición de nuevas insulinas, que de forma progresiva han ido desplazando a aquéllas, modificando, por lo tanto, las pautas de insulinización de los pacientes diabéticos¹³⁻¹⁷. Aunque los endocrinólogos pediátricos están familiarizados con estas nuevas insulinas, otros muchos pediatras que atienden a niños diabéticos no lo están; la finalidad de este artículo es ayudar a paliar esta situación.

Consideraciones generales

El páncreas consigue un balance adecuado del metabolismo hidrocarbonado y para ello utiliza una secreción continua de insulina entre comidas y durante la noche, en respuesta a la producción de glucosa por el hígado en ayunas (secreción basal) y una secreción aguda en respuesta a las comidas (picos). La secreción basal, aunque es continua, sufre variaciones a lo largo del día ya que los requerimientos insulínicos no son constantes. Por ejemplo, los lactantes necesitan más insulina al atardecer, mientras que los niños mayores y adolescentes lo hacen al amanecer. El objetivo del tratamiento con insulina subcutánea es intentar imitar, en la medida de lo posible, esta secreción fisiológica; esta estrategia se conoce como régimen basal/bolos.

La insulina ideal para utilizar como insulina basal sería una sin pico de acción, con vida media prolongada y cuya absorción fuera lo más predecible posible, con poca variabilidad. La insulina NPH ha sido y es utilizada con esta finalidad, pero en absoluto cumple con estos requisitos. Es

una insulina «demasiado rápida» para ser utilizada como basal, con un pico de acción importante a las 3-4h de su administración (causante de muchas hipoglucemias) y con una vida media demasiado corta, lo que obliga a administrarla, en la mayoría de las ocasiones, en 3 dosis (aun así, la dosis de antes de la cena o de las 24h acaba siendo insuficiente para el control preprandial del desayuno). Además, uno de sus mayores inconvenientes es la gran variabilidad de absorción y acción que presenta (de hasta un 68%, según el individuo), lo que en numerosas ocasiones dificulta su manejo.

De la misma manera, la insulina ideal para utilizar en bolos sería una de inicio de acción muy rápido, con un pico breve y una vida media también muy corta. La insulina regular o rápida tampoco cumple este perfil, ya que su inicio de acción es demasiado lento (30-45 min), con un pico tardío (unos 90-120 min) y una vida media demasiado larga (5-6 h), causante también de bastantes hipoglucemias.

Debido al perfil farmacocinético de ambas insulinas, su utilización conjunta hace que en ocasiones resulte bastante difícil interpretar la causa de algunas hipoglucemias o hiperglucemias, a la vez que complica, en cierta medida, la educación diabetológica que se les da a los padres (sobre todo resulta laborioso hacerles entender que la NPH es una insulina «lenta o basal»).

Para obviar estos inconvenientes los laboratorios han investigado arduamente y consiguieron crear nuevas insulinas, conocidas como análogos. Las modificaciones que se han realizado mediante ingeniería genética en las moléculas de la insulina han perseguido, fundamentalmente, modificar su formulación galénica, con el objetivo de hacer mucho más rápida a la insulina regular y mucho más lenta a la insulina NPH.

Análogos de insulina lenta

Dos son los análogos de lenta de los que disponemos en la actualidad:

- Insulina glargina (Lantus[®], Sanofi-Aventis). Fue la primera en aparecer (diciembre de 2003), obtenida al añadir dos argininas en la región C-terminal de la cadena beta y sustituir la asparagina por glicina en la posición A21 de la cadena alfa, añadiendo pequeñas cantidades de cinc necesarias para la cristalización y disolución desde el tejido subcutáneo. El resultado es una disolución ácida que, al depositarse en el tejido subcutáneo, precipita en forma de hexámeros, lo que produce una difusión lenta hacia el torrente sanguíneo^{18,19}.
- Insulina detemir (Levemir[®], Novo-Nordisk). Aparecida en mayo de 2005 es obtenida al añadir a la molécula de insulina un ácido graso, el ácido mirístico (en la lisina de posición B29), y retirar una molécula de treonina de la

posición B30. Estas modificaciones facilitan la unión de albúmina en la posición 29. Tras su inyección subcutánea se forman hexámeros, de difusión lenta al torrente circulatorio. Una vez allí, una fracción se une a moléculas de albúmina, tanto en el espacio intersticial como en plasma, que resulta en un equilibrio entre insulina libre y ligada a albúmina. Sólo la fracción libre es activa y la fracción ligada va liberándose progresivamente^{20,21}.

Estos cambios provocados en la molécula de insulina modifican su perfil farmacocinético y, como hemos comentado previamente, vienen a sustituir a la insulina NPH, intentando mantener estables las concentraciones de insulina durante 24 horas. Las características de ambas insulinas y su comparación con la NPH se pueden observar en la [tabla 1](#).

Como vemos, teóricamente ninguna de las dos presenta pico, con una vida media considerablemente más larga, por ello se ajustan mucho más al perfil que reclamábamos para la insulina basal ideal. También presentan menos variabilidad, con un perfil mucho más estable y predecible²². Han sido numerosos los estudios que se han realizado con ambas insulinas²³⁻³², si bien en la edad pediátrica la experiencia es

considerablemente mayor con la insulina glargina³³⁻⁴¹ que con la detemir⁴².

Hay algunas diferencias entre ambas. Así la duración de la acción de la insulina detemir parece ser dependiente de la dosis, a menor dosis menor duración⁴³. A dosis de 0,4 U/kg/día es de unas 20h, por ello, muchos pacientes requieren dos inyecciones diarias. Esta observación es particularmente importante durante la infancia, ya que estudios farmacodinámicos apuntan a una vida media más corta en niños y adolescentes⁴⁴. Su potencia de acción es menor, lo que en la práctica clínica se traduce en la utilización de dosis mayores cuando se le compara con las demás insulinas lentas. En cuanto a la insulina glargina, aunque diversos estudios han demostrado que es igualmente eficaz independientemente del momento en que se la administre, en la práctica y debido a que puede tener un pequeño pico a las 6-8h de su administración, puede haber un mayor riesgo de hipoglucemias si se administra en la cena o al acostarse.

Entre las ventajas clínicas que presentan los análogos de lenta se encuentran: facilitar la aplicación y explicación del régimen bolos/basal; disminuir de forma significativa la frecuencia y la gravedad de las hipoglucemias nocturnas⁴⁵⁻⁵⁴; mejorar el control metabólico y reducir la ganancia de peso observada con los regímenes intensivos. Entre las desventajas: según la ficha técnica, no pueden utilizarse en menores de 6 años, requiere de su «uso compasivo» que incluye consentimiento informado, autorización del centro y del Ministerio (hay publicaciones que muestran su eficacia en este grupo de niños⁵⁵); no pueden mezclarse en la misma jeringa con otras insulinas, ya sea regular o análogos de rápida (hay autores que lo han hecho sin por ello perder efectividad⁵⁶), y debido a su reciente aparición, desconocemos su seguridad a largo plazo ([tabla 2](#)).

Tabla 1 Insulinas basales

	NPH	Glargina	Detemir
Inicio de acción	1-2 h	90 min	90-120 min
Máximo efecto	3-6 h	Poco pico	Poco pico
Duración	8-10 h	20-24 h	12-20 h

Tabla 2 Ventajas e inconvenientes de los análogos de lenta

	Ventajas	Inconvenientes
Glargina	Menor variabilidad interindividual e intraindividual y perfil más estable Administración una vez al día Menor riesgo de hipoglucemias nocturnas	No se deben mezclar Dolor en sitio de inyección Seguridad y beneficio a largo plazo sin establecer
Detemir	Menor variabilidad interindividual e intraindividual y perfil más estable Menor acción mitogénica por menor afinidad por la IGF1 Menor riesgo de hipoglucemias Menor ganancia ponderal	Menor potencia hipoglucemiante por lo que es necesario mayor dosis Seguridad y beneficio a largo plazo sin establecer

Tabla 3 Insulinas rápidas

	Insulina regular	Análogo lispro	Análogo aspart	Análogo glulisina
Inicio de acción	30-45 min	10-15 min	15-20 min	10-15 h
Máximo efecto	1-3 h	30-90 min	40-90 min	30-90 h
Duración	5-6 h	2-3 h	3-4 h	2-3 h

Análogos de rápida

Los análogos de rápida de los que disponemos en la actualidad son tres (tabla 3):

- Insulina lispro (Humalog[®], Lilly), que se obtiene al cambiar la prolina por lisina en la posición 28 de la cadena B y la lisina por prolina en la posición 29.
- Insulina aspart (NovoRapid[®], Novo-Nordisk), que se obtiene por sustitución de la prolina por un ácido aspártico en la posición 28 de la cadena B.
- Insulina glusilina (Apidra[®], Sanofi-Aventis), obtenida por sustitución de la asparragina por lisina en la posición B3 y de la lisina por un ácido glutámico en la posición B29. De reciente aparición está autorizado su uso en niños mayores de 6 años de edad, a diferencia de las dos anteriores que pueden utilizarse en mayores de 2 años.

Cuando la insulina regular es aplicada vía subcutánea las moléculas de insulina se asocian formando hexámeros de alto peso molecular que difunden lentamente hacia la circulación. Las modificaciones realizadas para la obtención de estos análogos disminuyen esta capacidad de asociación, ya que reducen la formación de hexámeros y aumentan la proporción de monómeros de menor peso molecular y absorción mucho más rápida. Esto hace que presenten un inicio de acción mucho más rápido, lo que permite que puedan ser administradas solo 5-10 min antes de las comidas, en comparación con los 30-40 min que había que esperar con la insulina regular. Incluso en lactantes o niños pequeños, caprichosos a la hora de comer, se pueden administrar tras las comidas, una vez hayamos visto la cantidad de alimentos ingeridos. Esto permite mayor flexibilidad y libertad de movimientos, detalles que mejoran mucho la calidad de vida de los pacientes diabéticos y, por ello, muy valorados. Su vida media más corta reduce la necesidad de ingerir alimentos unas 2-3 h después de su administración, hábito necesario con la insulina regular, cuya vida media más larga causaba hipoglucemias tardías posprandiales. Por todo ello, su utilización en edad pediátrica se ha extendido en los últimos años⁵⁷⁻⁶⁴. Como «inconveniente» encontramos la necesidad de administrar insulina en cada toma, lo que conlleva en ocasiones más pinchazos (con la insulina regular y debido a su farma-

cocinética lenta, alguna ingesta, sobre todo la merienda, en ocasiones estaba cubierta con la dosis anterior administrada) (tabla 4).

Entre las ventajas clínicas que presentan se encuentran: facilitar la aplicación y explicación del régimen bolos/basal; disminuir de forma significativa la frecuencia y la gravedad de las hipoglucemias nocturnas⁶⁵ y mejorar significativamente la calidad de vida⁶⁶⁻⁶⁸. Entre las desventajas: aumenta la frecuencia de hipoglucemias posprandiales precoces y se desconoce su seguridad a largo plazo.

Pautas de insulinoterapia con análogos

En la diabetes mellitus tipo 1 las pautas de insulina deben individualizarse y adaptarse tanto al perfil glucémico del paciente como a su régimen de vida. En primer lugar será necesario calcular las necesidades diarias de insulina que, según la edad del paciente, su estadio puberal, su peso y los años de evolución de la enfermedad, pueden variar desde 0,7 a 1,5 U/kg/día. Si tras valorar todo estos parámetros se opta por la utilización de análogos, una pauta orientativa sería:

- El 50% de la insulina necesaria se administrará como análogo de lenta, en una sola dosis en el caso de la insulina glargina (puede administrarse con cualquiera de las comidas, y es importante hacerlo todos los días a la misma hora) y en dos dosis en el caso de la insulina detemir.
- El otro 50% se administrará en forma de análogo de rápida a razón de 0,1-0,2 U/kg/dosis 10-15 min antes de las comidas.

Uso de análogos en situaciones especiales

El tratamiento intensivo con una infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) mediante una bomba externa, es el método que mejor imita la secreción fisiológica de insulina⁶⁹. Permite la programación de tantos tramos basales como se desee y además, al ahorrar pinchazos, facilita la administración de bolos ante cualquier ingesta, por pequeña que ésta sea. Los análogos de rápida han demostrado ser seguros y eficaces cuando son utilizados en esta modalidad de tratamiento⁷⁰⁻⁷².

La cetoacidosis es la complicación más grave que puede presentarse en cualquier paciente diabético, también es la forma de inicio de casi un 30% de los niños. Su tratamiento requiere hospitalización, ya que la perfusión continua de insulina intravenosa, junto con una rehidratación energética, es el tratamiento de elección. El uso de análogos vía venosa no está aceptado, por lo que se requiere en estos casos utilizar insulina regular. No obstante, cuando por diversos motivos no es posible acceder a una vía venosa, el tratamiento con dosis frecuentes (cada 2-4 h) de análogos de rápida ha demostrado ser una terapia segura y eficaz^{73,74}.

Consideraciones finales

Como podemos apreciar consultando la bibliografía, un gran número de estudios recientes han demostrado los beneficios

Tabla 4 Ventajas e inconvenientes de los análogos de rápida

Ventajas	Inconvenientes
Perfil de acción más parecido a la insulina endógena	Mayor coste
Mejor control de la glucemia posprandial	Puede requerir incremento del número de inyecciones de insulina
Disminuye el riesgo de hipoglucemias nocturnas	Hipoglucemias leves posprandiales
Mejoría en calidad de vida, no necesita administrarse mucho antes de la ingesta	

significativos que se obtienen con la utilización de estas nuevas insulinas, en términos de reducir la frecuencia de las temidas hipoglucemias nocturnas, y mejorar tanto los controles posprandiales de glucemia como la calidad de vida de los pacientes cuando se comparan con las insulinas tradicionales. Sólo puntualizar que, en lo referente a conseguir un mejor control metabólico general que debe reflejarse en una disminución en los valores de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), muchos de estos estudios pediátricos presentan varios inconvenientes. Las evidencias más firmes en cuanto a efectividad de tratamientos se derivan de ensayos clínicos aleatorizados, de los que no hay muchos. Casi todos los estudios realizados en niños son pre-postintervención, que siempre estarán sesgados, como bien comentan García et al, «los resultados beneficiosos sin duda estarán matizados por la mayor ilusión y motivación de los pacientes ante una nueva terapia, mejorando su adherencia a la misma, el aumento del número de autoanálisis necesarios para ajustar las nuevas dosis y la repercusión que la mejora de la calidad de vida pueda tener sobre la adherencia al tratamiento». Además, suelen ser estudios de una duración relativamente corta. Por todo ello, nos parece adecuado concluir que, por el momento, la evidencia actual que sostiene que con los análogos se consigue una reducción significativa a largo plazo de la HbA_{1c} es al menos modesta.

Bibliografía

- DDCT Research Group. Diabetes Control and Complication Trial: 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.
- Bangstad HJ, Danne T, Deeb LC, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R. 2006/2007 International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) clinical practice consensus guidelines drafts: Insulin treatment. *Pediatr Diabetes.* 2007;8:88–102.
- Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, et al, American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;28:186–212.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2007. *Diabetes Care.* 2007;30:S4–S40.
- Buckingham B, Bluck B, Wilson DM. Intensive diabetes management in pediatric patients. *Curr Diab Rep.* 2001;1:11–8.
- Ludvigsson J, Bolli GB. Intensive insulin treatment in diabetic children. *Diabetes Nutr Metab.* 2001;14:292–403.
- Nordfeldt S, Ludvigsson J. Fear and other disturbances of severe hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:83–91.
- Matyka KA. Nocturnal hypoglycaemia in children: the effects on cognitive function. *Diabetes Nutr Metab.* 2002;15:390–4.
- Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocr Pract.* 2003;9:530–43.
- Matyka KA. Sweet dreams? – nocturnal hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes.* 2002;3:74–81.
- Devries JH, Wentholt IM, Masurel N, et al. Nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes-consequences and assessment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20(Suppl 2):S43–6.
- Kaufman FR, Austin J, Neinstein A, et al. Nocturnal hypoglycemia detected with the Continuous Glucose Monitoring System in pediatric patients with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2002;141:625–30.
- Acosta D. Nuevos abordajes terapéuticos de la diabetes mellitus tipo 1. *Endocrinol Nutr.* 2004;51:277–86.
- Iafusco D. Insulin therapy regimens in paediatric age. *Acta Biomed.* 2005;76(Suppl 3):39–43.
- Oiknine R, Bernbaum M, Mooradian AD. A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs.* 2005;65:325–40.
- Hirsch I. Insulin analogues. *N Engl J Med.* 2005;352:174–83.
- Miles HL, Acerini CL. Insulin analog preparations and their use in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Drugs.* 2008;10:163–76.
- Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, McKeage K, Scott LJ. Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs.* 2003;63:1743–78.
- Warren E, Watherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess.* 2004;8:1–57.
- Home P, Kurtzhals P. Insulin detemir: from concept to clinical experience. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7:325–43.
- Goldman-Levine JD, Lee KW. Insulin detemir – a new basal insulin analog. *Ann Pharmacother.* 2005;39:502–7.
- Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2004;53:1614–20.
- Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care.* 2004;27:1554–8.
- Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli CG, Torlone E, Scionti L, et al. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabet Med.* 2004;21:1213–20.
- Fulcher GR, Gilbert RE, Yue DK. Glargine is superior to neutral protamine Hagedorn for improving glycated haemoglobin and fasting blood glucose levels during intensive insulin therapy. *Intern Med J.* 2005;35:536–42.
- Home PD, Roskamp R, Forjanic-Klapproth J, Dressler A. A randomized multicentre trial of insulin glargine compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21:545–53.
- Kudva YC, Basu A, Jenkins GD, Pons GM, Quandt LL, Gebel JA, et al. Randomized controlled clinical trial of glargine versus ultralente insulin in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:10–4.
- Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet Med.* 2008;25:442–9.
- Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA, et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2004;47:622–9.
- Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-Broutin H, Heeg JE, Abrams P, et al. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2004;27:1081–7.
- Chapman TM, Perry CM. Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2004;64:2577–95.
- Pieber TR, Draeger E, Kristensen A, Grill V. Comparison of three multiple injection regimens for type 1 diabetes: morning plus

- dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. *Diabet Med.* 2005;22:850–7.
33. Jackson A, Ternand C, Brunzell C, Kleinschmidt T, Dew D, Mills C, et al. Insulin glargine improves hemoglobin A1c in children and adolescents with poorly controlled type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2003;4:64–9.
 34. Dixon B, Peter CH, Burdick J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G, et al. Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2005;6:150–4.
 35. 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.
 36. Alemzadeh R, Ellis JN, Holzum MK, Parton EA, Wyatt DT. Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible multiple daily insulin regimen using insulin glargine in type 1 diabetes. *Pediatrics.* 2004;114:e91–5.
 37. Hathout EH, Fujishige L, Geach J, Ischandar M, Maruo S, Mace JW. Effect of therapy with insulin glargine on glycemic control in toddlers, children, and adolescents with diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2003;5:801–6.
 38. Colino E, López-Capapé M, Golmayo L, Álvarez MA, Alonso M, Barrio R. Therapy with insulin glargine (Lantus) in toddlers, children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;70:1–7.
 39. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K, and the Pediatric Study Group on 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.
 40. Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Cappa M, Crino A. An observational study comparing continuous subcutaneous insulin infusion and insulin glargine in children with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21:347–52.
 41. García-García E, Ramos-Lao J, López-Rufaza E, Aguilera-Sánchez P, Rodríguez-Martínez M, Bonillo-Perales A. Insulina glargina en diabetes mellitus tipo 1 en tratamiento intensivo. *An Pediatr. (Barc)* 2007;66:267–71.
 42. Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2007;24:27–34.
 43. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, Gorzer E, Regittnig W, et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care.* 2005;28:1107–12.
 44. Danne T, Lupke K, Walte K, Von Schuetz W, Gall MA. Levemir is characterised by a consistent pharmacokinetic profile across age groups in children, adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:3087–92.
 45. Alemzadeh R, Berhe T, Wyatt DT. Flexible insulin therapy with glargine insulin improved glycemic control and reduced severe hypoglycemia among preschool-aged children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005;115:1320–4.
 46. Chase HP, Dixon B, Pearson J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G, et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin. *J Pediatr.* 2003;143:737–40.
 47. Kordonouri O, Driss D, Hoppenmueller W, Leupke K, Von Schuetz W, Danne T. Treatment with insulin glargine reduces asymptomatic nightly hypoglycemia detected by continuous subcutaneous glucose monitoring in children and adolescents with type 1 diabetes [resumen]. *Diabetes.* 2002;51(Suppl 2):1754P.
 48. Garg SK, Paul JM, Karsten JI, Menditto L, Gottlieb PA. Reduced severe hypoglycemia with insulin glargine in intensively treated adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2004;6:589–95.
 49. Garg SK, Gottlieb PA, Hisatomi ME, D'Souza A, Walker AJ, Izuora KE, et al. Improved glycemic control without an increase in severe hypoglycemic episodes in intensively treated patients with type 1 diabetes receiving morning, evening, or split dose insulin glargine. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;66:49–56.
 50. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA, et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:639–43.
 51. De Leeuw I, Vague P, Selam JL, Skeie S, Lang H, Draeger E, et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7:73–82.
 52. Kolendorf K, Ross GP, Pavlic-Renart I, Parriello G, Philotheou A, Jendle J, et al. Insulin detemir lowers the risk of hypoglycaemia and provides more consistent plasma glucose levels compared with NPH insulin in type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2006;23:729–35.
 53. Brunton SA. Nocturnal hypoglycemia: Answering the challenge acting insulin analogs. *Med Gen Med.* 2007;9:38–53.
 54. Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, Draeger E, Bolinder J. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type I diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin Ther.* 2004;26:724–36.
 55. Dixon B, Chase HP, Burdick J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G, et al. Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2005;6:150–4.
 56. Fiallo-Scharer R, Horner B, McFann K, Walravens P, Chase HP. Mixing rapid-acting insulin analogues with insulin glargine in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2006;148:481–4.
 57. Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R, Zalani S, Brink S, Jenner M, et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics.* 2001;108:1175–9.
 58. Fairchild JM, Ambler GR, Genoud-Lawton CH, Westman EA, Chan A, Howard NJ, et al. Insulin lispro versus regular insulin in children with type 1 diabetes on twice daily insulin. *Pediatr Diabetes.* 2000;1:135–41.
 59. Holcombe JH, Zalani S, Arora VK, Mast CJ, Lispro in Adolescents Study Group, et al. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clin Ther.* 2002;24:629–38.
 60. Danne T, Aman J, Schober E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH, et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2359–64.
 61. Home PD, Hallgren P, Usadel KH, Sane T, Faber J, Grill V, et al. Pre-meal insulin aspart compared with pre-meal soluble human insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;71:131–9.
 62. Robinson DM, Wellington K. Insulin glulisine. *Drugs.* 2006;66:861–9.
 63. Becker R, Frick AD. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glulisine. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:7–20.
 64. Danne T, Becker RH, Heise T, Bittner C, Frick AD, Rave K. Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:2100–5.
 65. Ford-Adams ME, Murphy NP, Moore EJ, Edge JA, Ong KL, Watts AP, et al. Insulin lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2003;20:656–60.
 66. Grey M, Boland EA, Tamborlane WV. Use lispro insulin and quality of life in adolescents on intensive therapy. *Diabetes Educ.* 1999;25:934–41.

67. Kamoi K, Miyakoshi M, Maruyama R. A quality-of-life assessment of intensive insulin therapy using insulin lispro switched from short-acting insulin and measured by an ITR-QOL questionnaire: a prospective comparison of multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;64:19–25.
68. Bott U, Ebrahim S, Hirschberger S, Skovlund SE. Effect of the rapid-acting insuline analogue insulin aspart on quality of life and treatment satisfaction in patient with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2003;20:626–34.
69. Kaufman FR. Intensive management of type 1 diabetes in young children. *Lancet.* 2005;365:737–8.
70. Tubiana-Rufi N, Coutant R, Bloch J, Munz-Licha G, Delcroix C, Montaud-Raguidean N, et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study. *Horm Res.* 2004;62:265–71.
71. Weinzimer SA, Ternand C, Howard C, Chang CT, Becker DJ, Laffel L, for the Insulin Aspart Pediatric Pump Study Group. A Randomized Trial Comparing Continuous Subcutaneous insulin Infusion of Insulin Aspart Versus insulin Lispro in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31:210–5.
72. Hoogma RP, Schumicki D. Safety of insulin glulisine when given by continuous subcutaneous infusion using a external pump in patient with type 1 diabetes. *Horm Metab Res.* 2006;38:429–33.
73. Della Manna T, Steinmetz L, Campos PR, Farhat SC, Schwartsman C, Kuperman H, et al. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 2005;28:1856–61.
74. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, et al. European Society for Paediatric Endocrinology/ Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;113:e133–40.