

Análogos de insulina: en búsqueda del reemplazo fisiológico

Francisca Eyzaguirre C^{1,a}, Ethel Codner².

Insulin analogues: searching for a physiological replacement

Insulin analogues, developed by molecular engineering, have structural changes in the A and B insulin chains. These modifications change their action profile, rendering insulin replacement closer to physiology. Rapid acting analogues like lispro, aspart and glulisine, are absorbed rapidly from the subcutaneous tissue to the circulation. In addition, two long acting insulin analogues have been developed: glargine and detemir. The combination of a long acting insulin, to maintain baseline levels, and multiple daily doses of a rapid acting analogue are the mainstay of basal-bolus therapy. Multiples studies have compared human insulin (NPH and regular) with insulin analogues in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus, showing an improvement in the metabolic control, fewer hypoglycemic events and better quality of life. In summary, insulin analogues offer new therapeutic options and allow an individualized intensive treatment (Rev Méd Chile 2006; 134: 239-50).

(Key words: Diabetes mellitus, insulin dependent; Insulin; Insulin, long acting; Pro insulin)

Recibido el 16 de marzo, 2005. Aceptado el 26 de mayo, 2005.

Trabajo financiado parcialmente por el proyecto FONDECYT #1050452.

¹Hospital Clínico San Borja Arriarán, Universidad de Chile, Campus Centro. ²Instituto de Investigaciones Materno Infantil (I.D.I.M.I.), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile y Clínica Alemana, Santiago, Chile.

^aBecada Pediatría

En los últimos años se han producido avances importantes en el tratamiento de la diabetes mellitus (DM). Inicialmente se publicaron dos grandes estudios prospectivos, el DCCT en DM tipo 1 (DM1) y el UKPDS en DM tipo 2 (DM2)^{1,2}, quienes demostraron que la disminución de la glicemia reduce significativamente la aparición de

complicaciones microvasculares. Otro gran avance ha sido el desarrollo de los análogos de insulina. Con ellos se ha buscado un reemplazo insulínico más semejante a la secreción fisiológica, mediante esquemas intensificados³.

Los grandes beneficios que otorgan esquemas intensificados en el control de la DM motivaron al Ministerio de Salud de Chile a incluir a la DM1 y DM2 entre las patologías con garantías explícitas (AUGE)⁴. Asimismo, existen reportes chilenos que demuestran que es posible instaurar esquemas con múltiples dosis en el sistema público de salud^{5,6}.

Correspondencia a: Dra. Ethel Codner D. IDIMI, Universidad de Chile. Casilla 226-3, Santiago, Chile. Teléfono: 562-424-8280. Fax: 562-424-7240. E mail: ecodner@med.uchile.cl

SECRECIÓN DE INSULINA DURANTE EL PERÍODO
POSTPRANDIAL EN SUJETOS SANOS

En sujetos sanos, inmediatamente después de ingerir alimentos, se secreta insulina desde las células β a la circulación portal, alcanzando insulinemias elevadas, con niveles máximos de hasta 80 uU/ml a los 30 min⁷. La insulina secretada se unirá a las células del tejido adiposo, hígado y músculo, estimulando la entrada de nutrientes a la célula, y evitando así un ascenso excesivo de la glicemia postprandial. Estos niveles retornan a niveles basales a las 2-3 h de la ingesta⁸. La dificultad en imitar la secreción fisiológica en un paciente con DM1, está dada por la necesidad de un ascenso rápido de insulina postprandial paralelo al aumento de la glicemia y posteriormente la mantención de niveles basales de insulina hasta la siguiente comida.

REEMPLAZO DE INSULINA DURANTE EL PERÍODO
POSTPRANDIAL

Insulina cristalina (IC). Hasta la década 1980-89 era la única insulina prandial disponible. Sus cristales corresponden a hexámeros de insulina producidos por agregados de la hormona unidos entre sí a través de la cadena B. Normalmente, la porción terminal de la cadena B tiene una disposición β plegada que tiende a asociarse con otras

moléculas en forma antiparalela, no covalente, pero estable. Estos dímeros, en presencia de zinc, se asocian en grupos de tres, originando hexámeros, que en el tejido subcutáneo se disocian lentamente a dímeros y monómeros, retardando su paso a la circulación sistémica⁹.

La absorción lenta de IC determina una tardanza en su paso a la circulación con respecto a la máxima absorción de glucosa desde el tubo digestivo. Este es el fundamento para indicar la inyección media hora antes de comer, acción que generalmente no se cumple estrictamente¹⁰.

La IC no es una verdadera insulina prandial, porque los niveles máximos alcanzados son inferiores a los de un individuo sano^{7,11}, determinando frecuentemente hiperglicemia postprandial. Asimismo, mantiene niveles elevados por 5-6 h^{12,13}, comportándose durante este período como una insulina basal (Figura 1). Este hecho aumenta el riesgo de hipoglicemia y, por ende, obliga a ingerir una colación tardía⁷.

Análogos de insulina de uso prandial (Tablas 1 y 2 y Figuras 1 y 2). Son moléculas que difieren de la insulina en la secuencia de aminoácidos, pero son capaces de unirse a su receptor y actuar como ella⁹. Estos cambios aminoácidos modifican su velocidad de absorción desde el subcutáneo y le otorgan ventajas farmacológicas por asemejarse más a la secreción de insulina durante el período de ayuno («basal») y prandial^{9,14}.

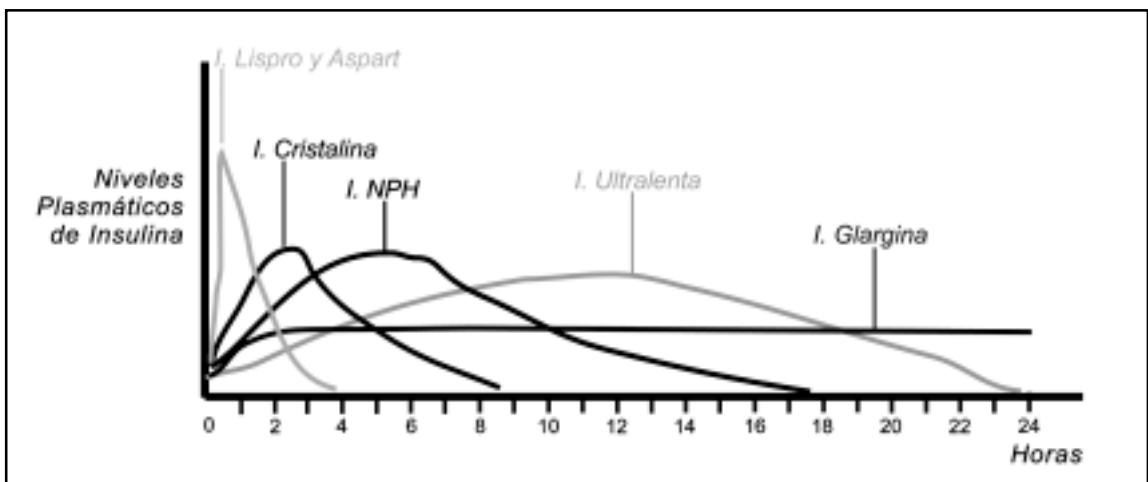


Figura 1. Esquema de los niveles plasmáticos de insulina logrados después de una inyección subcutánea.

Tabla 1. Comparación estructural y funcional de los análogos de insulina

	Cambio estructural	Tiempo de inicio de acción	Tiempo en alcanzar el <i>peak</i> (minutos)	Duración de la acción (horas)
Análogos prandiales				
Lispro	Inversión de prolina en B28 y lisina en B29	≤15 min	30-90.	4-5
Aspart	Cambio de prolina en B28 por ácido aspártico	≤15 min	30-90	4-5
Glulisina	Cambio de lisina en B29 por ácido glutámico y aspargina en B3 por lisina	10-15 min	30-60	4-5
Análogos basales				
Glargina	Adición de 2 residuos de arginina al final de la cadena B y reemplazo de aspargina en A21 por glicina	2-4 hr	No presenta <i>peak</i>	20-24
Detemir	Adición de ácido mirístico a lisina en B29 y remoción de treonina en B30	≤15-30 min	No presenta <i>peak</i>	12

Tabla 2. Estudios recientes con uso de análogos de insulinas ultrarrápidos

Autor y año publicación	Diseño	N	Edad de los pacientes (años)	Conclusiones
Lispro				
Anderson et al, 1997 (20)	Multicéntrico, randomizado, abierto	1008	Adultos	Lispro logra mejor control glicémico postprandial y reduce las hipoglicemias vs insulina cristalina
Deeb et al, 2001 (25)	Randomizado, prospectivo	61	3-12	En niños prepuberales el uso de lispro preprandial es seguro y mejora glicemias postprandiales vs insulina cristalina
Chase et al, 2001 (26)	Prospectivo	884	0 - <18	Lispro reduce la HbA1 sin aumentar el riesgo de hipoglicemia
Aspart				
Home et al, 1998 (37)	Multicéntrico, randomizado, doble ciego, con entrecruzamiento	90	18-60	Aspart mejora glicemias postprandiales vs insulina cristalina. Menor incidencia de hiper e hipoglicemia
Mortensen et al, 2000 (34)	Randomizado, doble ciego, con entrecruzamiento	9	6-12	En niños al igual que en adultos, se observa un inicio de acción más rápido de aspart vs insulina cristalina
Plank et al, 2002 (32)	Randomizado, doble ciego, con entrecruzamiento	24	36±8	Lispro y Aspart son igualmente efectivas en el control de la hiperglicemia postprandial
Danne et al, 2003 (39)	Randomizado, prospectivo	42	6-12	Uso de aspart postprandial es segura y efectiva en niños y adolescentes
Glulisina				
Dailey et al, 2004 (43)	Randomizado, multicéntrico, abierto, en grupos paralelos	876	≥18	Dos dosis de glulisina al día asociada a NPH mejora el control metabólico vs insulina cristalina en DM2

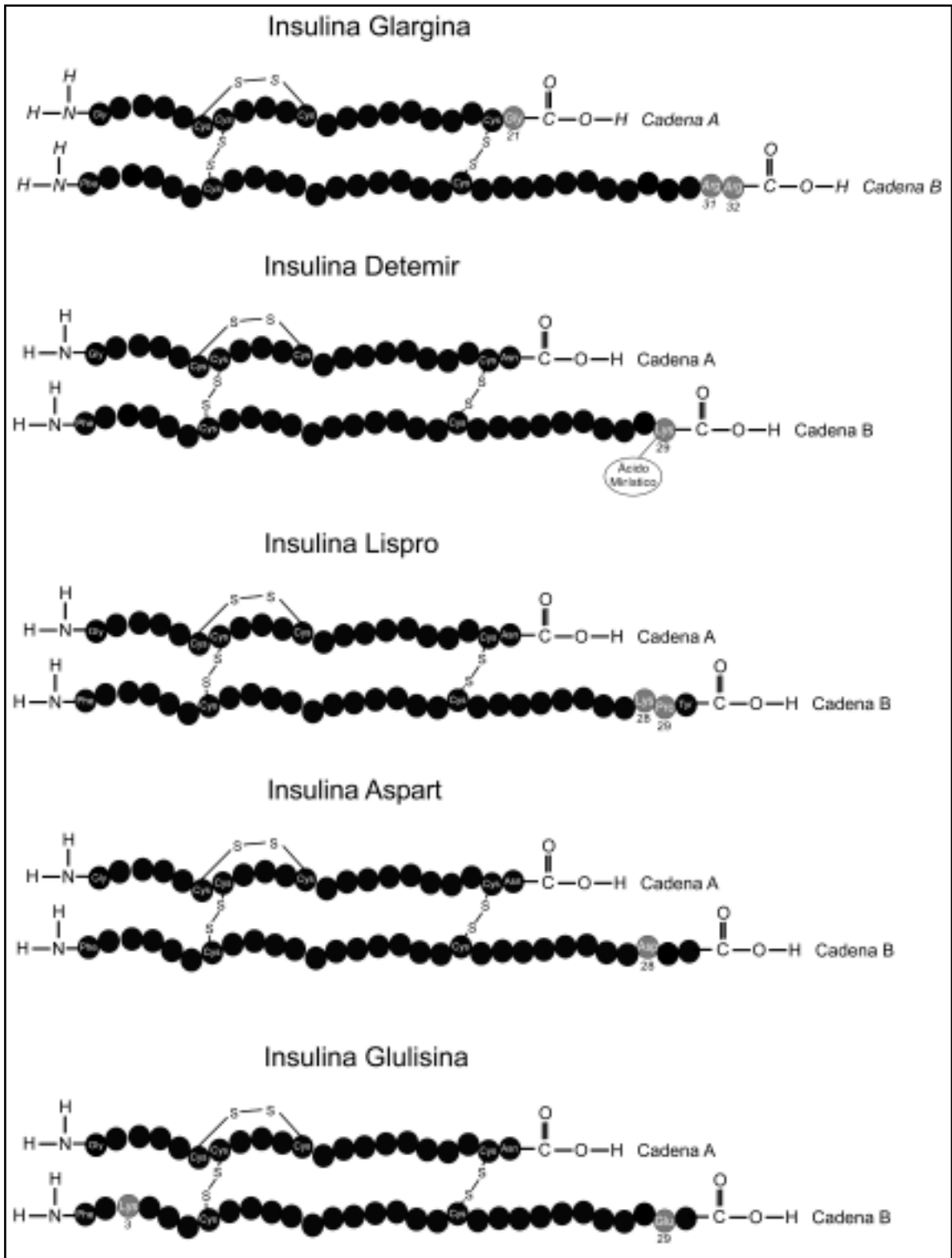


FIGURA 2. Cambios en la secuencia aminoacídica de los diferentes análogos de insulina.

Los análogos de insulina conocidos como ultrarápidos disponibles actualmente son: lispro, aspart y glulisina, y se caracterizan por modificaciones en la cadena B, que evitan la disposición β plegada y con ello la formación de los hexámeros, tendiendo a permanecer como monómeros y dímeros en el subcutáneo, lo cual acelera su absorción¹⁵.

Estos cambios estructurales adelantaron el momento de máxima acción y permitieron lograr insulinemias máximas superiores a las alcanzadas con la IC. Este perfil farmacocinético permite, a diferencia de la cristalina, la inyección al momento de comer, flexibilizando el tratamiento. Gracias a su mecanismo de acción, los análogos son el tipo de insulina ideal para usar como suplemento o refuerzo en caso de comidas fuera del horario programado. Más aún, su rápida absorción permite el uso inmediatamente después de comer, facilitando el manejo en niños menores, en quienes es difícil estimar *a priori* la cantidad de alimentos que van a ingerir. Asimismo, el uso posterior a la comida permite ajustar la dosis de insulina según la ingesta^{5,6}.

Otra similitud con la secreción fisiológica de insulina que presentan los análogos rápidos, es su menor tiempo total de acción, generalmente alrededor de 4 h, por lo tanto, carecen de efecto basal y se comportan como verdaderas insulinas prandiales^{14,16}. Estas características reducen el riesgo de hipoglicemia y la necesidad de colaciones.

Insulina lispro. Fue el primer análogo en desarrollarse, a principios de la década 1990-99. Su nombre se debe a la inversión de los residuos prolina en posición B28 y lisina en B29 (Lys^{B28}Pro^{B29})¹⁵ (Figura 2). Este cambio no altera su unión al receptor de insulina; su afinidad es semejante a la de la insulina humana, aumenta su unión al receptor de IGF-1 en 1,5 veces, pero corresponde sólo al 0,1% de la que presenta IGF-1¹⁷.

Este cambio estructural en la cadena B reduce 300 veces la dimerización de las cadenas proteicas¹⁸. Su acción se inicia en los primeros 15 min post-inyección, alcanza un máximo a los 90 min, finalizando a las 4-5 h¹⁹. Logra niveles plasmáticos más altos durante el período postprandial, disminuyendo la hiperglicemia en éste²⁰. Al comparar la farmacocinética de lispro con IC, su efecto máximo es más precoz. Howey, demostró que una inyección de 10 U de lispro logra un efecto máximo a los 99±39 versus

179±93 min de la IC¹⁹. Lispro respecto a cristalina presenta menor variabilidad intrasujeto y según el sitio anatómico inyectado^{19,21,22}, siendo, por lo tanto, más predecible su efecto biológico. Además, el tiempo en alcanzar su máximo es independiente de la dosis administrada, a diferencia de la IC cuyo efecto máximo se incrementa a mayor dosis²³.

Múltiples estudios controlados en niños y adultos han demostrado beneficios en el control metabólico comparada con IC^{24,25}. Chase et al, en un seguimiento de niños y adolescentes DM1 observaron que lispro redujo significativamente la HbA1c en todos los grupos etáreos²⁶. En algunos estudios, las diferencias con IC han sido sutiles, en parte debido a que se compara su efecto con IC administrada media hora antes de comer, hecho que es infrecuentemente cumplido por los pacientes fuera de un protocolo de investigación¹⁰.

Lispro disminuye los episodios de hipoglicemia versus IC²⁰. Este beneficio se debe a una absorción menos variable^{19,21,22}, así como a su acción como verdadera insulina prandial. Anderson comparó su uso versus cristalina en pacientes tratados en forma randomizada durante 6 meses, y lispro redujo en 12% las hipoglicemias, principalmente nocturnas²⁰.

Al igual que en DM1, en DM2, los análogos han demostrado beneficios en el manejo de la hiperglicemia postprandial²⁷. En adultos con DM2 con mal control metabólico en tratamiento con gliburide, al asociar lispro con las comidas logró una mejoría del control metabólico superior que al agregar NPH o metformina²⁷.

Los principales inconvenientes de esta insulina incluyen su mayor costo²⁸ y falta de efecto a las 4-6 h, obligando frecuentemente a aumentar la dosis de insulina basal^{24,28}. Aunque lispro no es idéntica a la insulina natural, no produce reacciones alérgicas, pero induce mayor síntesis de anticuerpos en pacientes sin insulinoterapia previa²⁹.

Su uso no está aprobado en embarazadas, debido a su posible paso transplacentario y a evidencias de favorecer la progresión de la retinopatía³⁰. Es posible que pronto sea autorizada, ya que recientemente se observó que lispro atraviesa la placenta sólo en caso de dosis extremadamente elevadas³¹.

Insulina aspart. De aparición posterior a lispro, en este análogo se sustituyó la prolina en posición B28 por ácido aspártico, lo cual evita la formación

de hexámeros y acelera su paso a la circulación. Presenta un tiempo de inicio, máximo efecto y duración indistinguible de lispro³². Asimismo, presenta menor variabilidad intra e interindividual comparada con cristalina^{33,34}.

Al igual que lispro, su rápida absorción desde el subcutáneo permite su uso como insulina prandial. Clínicamente, este perfil farmacocinético determina glicemias postprandiales inferiores que con IC³³, permite administrarla después de comer y ajustar la dosis según la ingesta³⁴.

Los beneficios de aspart se traducen en mejorar la calidad de vida^{32,35,36}, disminución de las hipoglicemias^{37,38} y la HbA1c³⁹. Induce menos reacciones inmunológicas versus NPH, IC y lispro, transformándose en una opción segura de tratamiento⁴⁰. Sin embargo, aún no está autorizado su uso en embarazadas.

En DM2, se ha introducido aspart asociada a hipoglicemiantes orales (metformina, rosiglitazona y glimepiride), logrando disminuir significativamente la HbA1c a largo plazo⁴¹.

Glulisina. Este análogo ultrarrápido comenzó su comercialización en 2004 (Apidra®, Laboratorio Aventis). Al igual que los otros, presenta modificaciones estructurales; cambio de lisina en B29 por ácido glutámico y reemplazo de asparagina en B3 por lisina⁴².

Existen escasos estudios con glulisina en DM1 y DM2⁴³. En adultos, el uso de glulisina y lispro 15 minutos preprandial asociado a glargina como basal, demostró un control metabólico y episodios de hipoglicemia equivalentes⁴⁴. Otro estudio con IC precomida o glulisina 0-15 minutos preprandial o 0-20 minutos desde el inicio de la comida, asociado a glargina, demostró un descenso superior de la HbA1c en los pacientes con glulisina⁴².

No está estudiado su efecto en embarazadas ni en niños, proscribiéndose su uso en ellos actualmente. Se han descrito reacciones alérgicas locales como eritema, dolor y edema, con escasos reportes de reacciones sistémicas graves⁴².

FISIOLOGÍA DE LA SECRECIÓN DE INSULINA DURANTE EL PERÍODO INTERPRANDIAL

Paradójamente, la insulina también cumple un rol durante el período de ayuno («insulina basal»), encon-

trándose en bajas concentraciones sanguíneas. Durante este período inhibe la neoglucogénesis hepática, evitando la hiperglicemia de ayuno. Asimismo, inhibe la lipólisis desde el tejido adiposo, disminuyendo el aporte de ácidos grasos al hígado y con ello, la cetogénesis²⁸. Por lo tanto, ante el déficit de insulina basal se produce hiperglicemia de ayuno y cetosis.

La secreción basal de insulina al sistema portal es continua, en niveles muy bajos, alcanzando directamente el hígado donde ejerce su principal efecto. Pese a que ésta es continua durante el período interprandial, los niveles varían durante el día; por ejemplo, los requerimientos de insulina basal son 30% mayores en la madrugada que en las primeras horas de la noche⁴⁵. El aporte exógeno de insulina en sujetos con DM1 no se libera directamente a la circulación portal y tampoco imita las variaciones en los niveles de insulina basal como ocurre en el sujeto sano.

Reemplazo de insulina durante el período interprandial o basal

Insulina NPH. Esta insulina contiene protamina, proteína básica extraída de la esperma de los peces, y zinc en proporciones estequiométricas^{46,47}. Considerada una insulina de acción intermedia, inicia su acción a las 2 h y tiene una duración total del efecto entre 13-18 h, con una acción máxima a las 5-8 h^{48,49}.

Su uso como insulina basal tiene varias limitaciones. En primer lugar, tiene un perfil farmacocinético con un máximo, alcanzando insulinemias que se asemejan a una insulina prandial. Este perfil de acción mezcla elementos de insulina basal y prandial, obligando al paciente a cubrir el período de máxima acción con comidas a horarios fijos y creando problemas en el control glicémico nocturno. La inyección vespertina de NPH tiene su máximo efecto en las primeras horas de la madrugada, cuando aún no ha comenzado el fenómeno del amanecer, siendo causa frecuente de hipoglicemia nocturna^{45,50}.

Otra desventaja de la NPH son las variaciones de su efecto de hasta 40-50% intrasujeto, reflejando una respuesta clínicamente impredecible^{51,52}. Esta variabilidad se debe, en parte, a que la NPH debe ser homogeneizada, moviendo suavemente el frasco antes de inyectarse, acción que no realizan siempre los pacientes. Además, el momento de su máximo efecto es también altamente

Tabla 3. Estudios recientes con uso de análogos de insulinas para uso como aporte basal

Autor y año publicación	Diseño	N	Edad de los pacientes (años)	Conclusiones
Glargina				
Lepore et al, 2000 (49)	Randomizado, secuencial y con entrecruzamiento	20	32±2	Glargina carece de peak y tiene menor variabilidad intersujeto que NPH y ultralenta
Ratner et al, 2000 (60)	Randomizado, multicéntrico, en grupos paralelos	534	38,5±12,04	Con glargina los pacientes presentan menos hipoglicemia y menores glicemias de ayuno vs NPH en 1 ó 2 dosis diarias
Chase et al, 2003 (58)	Prospectivo	114	2-18	Glargina reduce los episodios de hipoglicemia en niños y adolescentes con control metabólico subóptimo
Kaplan et al, 2004 (54)	Prospectivo, randomizado, con entrecruzamiento	14	13,5±0,5	La mezcla de lispro o aspart en la misma jeringa no deteriora el control metabólico y no tiene efectos adversos
Detemir				
Danne et al, 2003 (52)	Randomizado, abierto, con entrecruzamiento	34	Jun-65	Detemir tiene una respuesta más predecible vs NPH, menor variabilidad y efecto semejante entre las diferentes edades
Vague et al, 2003 (65)	Prospectivo, en grupos paralelos, abierto	448	38,9±13,3 y 41,8±12,2	Detemir tiene un efecto más predecible, se asocia a menor número de hipoglicemias y a un menor peso en sus usuarios vs NPH
Heise et al, 2004 (51)	Randomizado, doble ciego	32	38±10	Detemir tiene menor variabilidad intersujetos, y efecto más predecible que NPH y glargina

variable. Danne demostró que NPH produce un máximo efecto más temprano a edades menores⁵²; a las 3 h en niños, a las 6 h en adolescentes y a las 8 h en adultos.

Análogos basales de insulina (Tablas 1 y 3 y Figuras 1 y 2). Estos análogos se han diseñado con el objetivo de obtener insulinas de acción prolongada con un perfil farmacocinético plano y, por ende, más semejantes a la insulina basal. Se encuentran disponibles en el mercado glargina y detemir.

Insulina glargina (HOE901). Fue el primer análogo basal desarrollado, a la venta en Estados Unidos de Norteamérica (EEUU) y Europa desde el año 2000. Esta insulina es el resultado de dos modificaciones estructurales; elongación de la cadena B en su porción final con 2 residuos de arginina, que modifican su punto isoeléctrico y la

hacen soluble a pH ácido y, por ende, menos soluble a pH fisiológico. La segunda modificación consistió en el reemplazo de la aspargina en posición A21 por glicina, confiriéndole mayor estabilidad. Su presentación es líquida en una solución ácida e incolora, que al contactarse con el pH neutro del subcutáneo precipita. El precipitado se disocia lentamente a hexámeros y posteriormente a dímeros y monómeros, dando una absorción sostenida y lenta que determina niveles plasmáticos planos⁵³.

El hecho de ser una solución ácida obliga a ser inyectada separada de la insulina prandial, aumentando el número de inyecciones totales diarias⁶. A pesar de esto, recientemente, se publicó un reporte del uso de glargina mezclada con lispro o aspart en la misma jeringa, sin presentar deterioro del control glicémico ni aumento de las hipoglicemias⁵⁴. Glargina tiene la ventaja de ser

una solución líquida que no requiere ser homogeneizada.

Su inicio de acción se produce a las 2-4 h, manteniendo niveles estables por más de 24 h^{49,55}. Este perfil farmacodinámico permite su administración en una sola inyección diaria, a cualquier hora del día, para otorgar una insulínemia basal, asociada a análogos ultrarrápidos con las comidas⁵⁶. Ocasionalmente, especialmente en niños menores, se requieren dos dosis diarias.

El cambio del tratamiento desde insulina NPH a glargina permite una disminución de la dosis de insulina basal en 20-30%. En cambio, las dosis de insulina prandial, en general, no requieren grandes modificaciones⁵⁷.

Glargina se ha asociado, en niños y adultos, a menores episodios de hipoglicemia⁵⁸⁻⁶⁰, especialmente con la administración matinal⁵⁶. Su uso ha logrado una mejoría en el control metabólico en DM1 y DM2 comparado con NPH⁶¹; incluso consigue un control glicémico semejante a la bomba de infusión de insulina⁶².

El uso de glargina no ha sido aún aprobado en menores de 6 años, pero estudios han evidenciado beneficios en este grupo, incluso en lactantes⁶³. Uno de los inconvenientes de glargina, en este grupo etéreo, es la restricción en la ingesta de colaciones a deshora, hecho que puede superarse utilizando una dosis nocturna de glargina asociada a NPH matinal⁵⁸. Su administración no está permitida aún en embarazadas ni en pacientes con insuficiencia hepática o renal⁵³.

Insulina detemir. Es el análogo de acción prolongada [Lys^{B29}(N^E-tetracanoyl)des(B30)] de más reciente desarrollo. Su efecto prolongado se produce por un mecanismo diferente a los otros análogos. La adición de un ácido graso de C14 (ácido mirístico) a la lisina en B29 le confiere capacidad de unirse a albúmina y de esta forma, actúa como un reservorio de insulina, prolongando su efecto. La remoción de una treonina en B30 facilita la formación de hexámeros, alargando su acción. Esta proteína es soluble a pH neutro y alcanza su efecto a los 90 min de la administración, con niveles más bien planos, permitiendo su uso como insulina basal^{51,52,64}.

Detemir generalmente debe ser usada en dos inyecciones diarias y es de alto costo. Su principal ventaja está dada porque es la insulina basal con

la menor variabilidad intrasujeto entre las dosis^{51,52,65}. Comparada con NPH, tiene menos variaciones en su efecto en el mismo sujeto, su tiempo de máximo efecto no cambia según la edad y logra un mejor control metabólico^{51,52,65}. Al igual que glargina, existe menor riesgo de hipoglicemia diurna y nocturna⁶⁵.

Tratamiento intensificado con análogos de insulina (Tabla 1 y Figura 1).

Su objetivo es imitar la secreción natural de insulina, para lo cual se utiliza una insulina basal, asociada a una de acción rápida en cada una de las comidas principales, esquema conocido como bolo-basal⁶⁶. Como basal se ha utilizado NPH, ultralenta, glargina o detemir y como prandial, el paciente puede recibir IC, lispro, aspart o glulisina.

Se han publicado diversos esquemas intensificados con múltiples dosis de NPH, entre 2 y 4 dosis diarias, pero éstos han mostrado un peor control metabólico y mayor complejidad que el tratamiento con glargina^{61,67}. El año 2003 se publicó el primer esquema intensificado en DM1 realizado en un hospital público chileno. Consistió en el uso de dos dosis de NPH y tres dosis diarias de cristalina, lográndose un control metabólico semejante a otros centros que tratan adolescentes en forma intensificada⁵. Posteriormente, este mismo grupo del Hospital San Borja Arriarán, que no cuenta con glargina, publicó sus resultados con tres dosis diarias de NPH⁶. Este esquema fue el preferido en adolescentes, permitiendo mayor flexibilidad en el horario de la cena y aumentar la ingesta de la colación en la tarde.

En el caso de usar glargina o detemir asociada a análogos ultrarrápidos, se separa el aporte de insulina basal de la prandial. Este esquema elimina la necesidad de colaciones, otorga mayor libertad y flexibilidad en los horarios de alimentación y en la cantidad de carbohidratos por comida^{66,68}. Si el paciente sabe cuantificar los carbohidratos de la comida a ingerir y conoce la cantidad de ellos cubiertos por una unidad de insulina, puede modificar la dosis de insulina prandial según la ingesta y la glicemia^{6,69}.

Otra forma de realizar tratamiento intensificado es con bomba de infusión continua subcutánea de insulina. Este tipo de tratamiento permite el aporte permanente de insulina con velocidad

variable, permitiendo ajustes en el aporte de insulina basal y prandial. El uso de bomba con análogos de insulina ultrarrápidos, por su absorción rápida, logra que la bomba subcutánea se asemeje a una infusión endovenosa a la vía sistémica⁷⁰.

En conclusión, los análogos de insulina han permitido ofrecer nuevas alternativas terapéuticas a los pacientes con diabetes mellitus, pero aún no se logra homologar la secreción fisiológica de insulina.

REFERENCIAS

1. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *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. HIRSCH IB. Intensive treatment of type 1 diabetes. *Med Clin North Am* 1998; 82: 689-719.
4. AYLWIN C, CODNER E, GARCÍA H, PÉREZ J, UGARTE F, ESCOBAR M ET AL. Protocolo AUGE. *Diabetes Mellitus tipo 1*. Santiago: Ministerio de Salud de Chile; 2004.
5. CODNER E, MERICQ V, GARCÍA H, LÓPEZ C, CÁCERES J, GAETE X ET AL. Resultados de un programa multidisciplinario de tratamiento intensificado de la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) en un Hospital Público. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 857-64.
6. CODNER E, MERICQ MV, ROMÁN R, HRLIC I, MARTÍNEZ A, UNANUE N ET AL. Nuevos esquemas de tratamiento con insulina en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) en un Hospital Público. *Rev Chil Pediatr* 2004; 75: 520-9.
7. BOLLI GB, DIMITRIADIS GD, PEHLING GB, BAKER BA, HAYMOND MW, CRYER PE ET AL. Abnormal glucose counterregulation after subcutaneous insulin in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1984; 310: 1706-11.
8. CIOFETTA M, LALLI C, DEL SINDACO P, TORLONE E, PAMPANELLI S, MAURO L ET AL. Contribution of postprandial versus interprandial blood glucose to HbA1c in type 1 diabetes on physiologic intensive therapy with lispro insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999; 22: 795-800.
9. BURGE MR, SCHADE DS. Insulins. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 575-98.
10. DEL SINDACO P, CIOFETTA M, LALLI C, PERRIELLO G, PAMPANELLI S, TORLONE E ET AL. Use of the short-acting insulin analogue lispro in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus: importance of appropriate replacement of basal insulin and time-interval injection-meal. *Diabet Med* 1998; 15: 592-600.
11. DIMITRIADIS GD, GERICH JE. Importance of timing of preprandial subcutaneous insulin administration in the management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1983; 6: 374-7.
12. HEINEMANN L, RICHTER B. Clinical pharmacology of human insulin. *Diabetes Care* 1993; 16 Suppl 3: 90-100.
13. HEINEMANN L, CHANTELAU EA, STARKE AA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneously administered U40 and U100 formulations of regular human insulin. *Diabete Metab* 1992; 18: 21-4.
14. STANDL E. Insulin analogues - state of the art. *Horm Res* 2002; 57 Suppl 1: 40-5.
15. HOLLEMAN F, HOEKSTRA JB. Insulin lispro. *N Engl J Med* 1997; 337: 176-83.
16. WILLIAMS RM, DUNGER DB. Insulin treatment in children and adolescents. *Acta Paediatr* 2004; 93: 440-6.
17. SLIEKER LJ, BROOKE GS, CHANCE RE, AL E. Insulin and IGF-1 analogs: novel approaches to improved insulin pharmacokinetics. En: Le Roith D, M.K. R, eds. *Current directions in insulin-like growth factor research*. New York: Plenum Press, 1994; 25-32.
18. CISZAK E, BEALS JM, FRANK BH, BAKER JC, CARTER ND, SMITH GD. Role of C-terminal B-chain residues in

- insulin assembly: the structure of hexameric LysB28ProB29-human insulin. *Structure* 1995; 3: 615-22.
19. HOWEY DC, BOWSER RR, BRUNELLE RL, WOODWORTH JR. [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes* 1994; 43: 396-402.
 20. ANDERSON JH JR, BRUNELLE RL, KOIVISTO VA, PFUTZNER A, TRAUTMANN ME, VIGNATI L ET AL. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes* 1997; 46: 265-70.
 21. TER BRAAK EW, WOODWORTH JR, BIANCHI R, CERIMELE B, ERKELENS DW, THIJSEN JH ET AL. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro and regular insulin. *Diabetes Care* 1996; 19: 1437-40.
 22. HEINEMANN L, HEISE T, WAHL LC, TRAUTMANN ME, AMPUDIA J, STARKE AA ET AL. Prandial glycaemia after a carbohydrate-rich meal in type I diabetic patients: using the rapid acting insulin analogue [Lys(B28), Pro(B29)] human insulin. *Diabet Med* 1996; 13: 625-9.
 23. TUOMINEN JA, KARONEN SL, MELAMIES L, BOLLI G, KOIVISTO VA. Exercise-induced hypoglycaemia in IDDM patients treated with a short-acting insulin analogue. *Diabetologia* 1995; 38: 106-11.
 24. EBELING P, JANSSON PA, SMITH U, LALLI C, BOLLI GB, KOIVISTO VA. Strategies toward improved control during insulin lispro therapy in IDDM. Importance of basal insulin. *Diabetes Care* 1997; 20: 1287-9.
 25. 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.
 26. CHASE HP, LOCKSPEISER T, PEERY B, SHEPHERD M, MACKENZIE T, ANDERSON J ET AL. The impact of the diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 430-4.
 27. BASTYR EJ 3RD, STUART CA, BRODOWS RG, SCHWARTZ S, GRAF CJ, ZAGAR A ET AL. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA1c. IOEZ Study Group. *Diabetes Care* 2000; 23: 1236-41.
 28. BOLLI GB. Physiological insulin replacement in type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 Suppl 2: S317-332.
 29. FINEBERG NS, FINEBERG SE, ANDERSON JH, BIRKETT MA, GIBSON RG, HUFFERD S. Immunologic effects of insulin lispro [Lys (B28), Pro (B29) human insulin] in IDDM and NIDDM patients previously treated with insulin. *Diabetes* 1996; 45: 1750-4.
 30. LOUKOVAARA S, IMMONEN I, TERAMO KA, KAAJA R. Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetic women treated with insulin lispro. *Diabetes Care* 2003; 26: 1193-8.
 31. BOSKOVIC R, FEIG DS, DEREWLANY L, KNIE B, PORTNOI G, KOREN G. Transfer of insulin lispro across the human placenta: *in vitro* perfusion studies. *Diabetes Care* 2003; 26: 1390-4.
 32. PLANK J, WUTTE A, BRUNNER G, SIEBENHOFER A, SEMLITSCH B, SOMMER R ET AL. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2053-7.
 33. HEINEMANN L, WEYER C, RAUHAUS M, HEINRICH S, HEISE T. Variability of the metabolic effect of soluble insulin and the rapid-acting insulin analog insulin aspart. *Diabetes Care* 1998; 21: 1910-4.
 34. MORTENSEN HB, LINDHOLM A, OLSEN BS, HYLLEBERG B. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 483-8.
 35. DEVRIES JH, LINDHOLM A, JACOBSEN JL, HEINE RJ, HOME PD. A randomized trial of insulin aspart with intensified basal NPH insulin supplementation in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003; 20: 312-8.
 36. REYNOLDS NA, WAGSTAFF AJ. Insulin Aspart: A Review of its Use in the Management of Type 1 or 2 Diabetes Mellitus. *Drugs* 2004; 64: 1957-74.
 37. HOME PD, LINDHOLM A, HYLLEBERG B, ROUND P. Improved glycemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. UK Insulin Aspart Study Group. *Diabetes Care* 1998; 21: 1904-9.
 38. HERMANSSEN K, FONTAINE P, KUKOLJA KK, PETERKOVA V, LETH G, GALL MA. 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.
 39. 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.

40. YASUDA H, NAGATA M, MORIYAMA H, FUJIHIRA K, KOTANI R, YAMADA K ET AL. Human insulin analog insulin aspart does not cause insulin allergy. *Diabetes Care* 2001; 24: 2008-9.
41. POULSEN MK, HENRIKSEN JE, HOTHER-NIELSEN O, BECK-NIELSEN H. The combined effect of triple therapy with rosiglitazone, metformin, and insulin aspart in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3273-9.
42. BARLOCCO D. Insulin glulisine. *Aventis Pharma. Curr Opin Investig Drugs* 2003; 4: 1240-4.
43. DAILEY G, ROSENSTOCK J, MOSES RG, WAYS K. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2363-8.
44. AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. Apidra (insulin glulisine [rDNA origin] injection). *Rev April* 2004a.
45. PERRIELLO G, DE FEO P, TORLONE E, FANELLI C, SANTEUSANIO F, BRUNETTI P ET AL. The dawn phenomenon in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: magnitude, frequency, variability, and dependency on glucose counterregulation and insulin sensitivity. *Diabetologia* 1991; 34: 21-8.
46. SCOTT S, FISHER A. Studies on insulin with protamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1936; 58.
47. HALLAS-MOLLER K, JERSILD M, PETERSEN K, SCHLICHTKRULL J. Clinical studies on new insulin preparations with prolonged action; one daily injection with insulin zinc preparations. *Ugeskr Laeger* 1951; 113: 1767-71.
48. STARKE AA, HEINEMANN L, HOHMANN A, BERGER M. The action profiles of human NPH insulin preparations. *Diabet Med* 1989; 6: 239-44.
49. 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.
50. BOLLI GB, PERRIELLO G, FANELLI CG, DE FEO P. Nocturnal blood glucose control in type I diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16 Suppl 3: 71-89.
51. 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.
52. DANNE T, LUPKE 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.
53. GILLIES PS, FIGGITT DP, LAMB HM. Insulin glargine. *Drugs* 2000; 59: 253-60.
54. KAPLAN W, RODRÍGUEZ LM, SMITH OE, HAYMOND MW, HEPTULLA RA. Effects of mixing glargine and short-acting insulin analogs on glucose control. *Diabetes Care* 2004; 27: 2739-40.
55. 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.
56. HAMANN A, MATTHAEI S, ROSAK C, SILVESTRE L. 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.
57. TAN CY, M WILSON D, BUCKINGHAM B. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2004; 5: 80-6.
58. 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.
59. 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.
60. RATNER R, HIRSCH I, NEIFING J, GARG S, MECCA T, WILSON C. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 639-43.
61. 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: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care* 2003; 26: 1490-6.

62. WEINTROB N, BENZAQUEN H, GALATZER A, SHALITIN S, LAZAR L, FAYMAN G ET AL. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 2003; 112: 559-64.
63. GOONETILLEKE R, POLLITZER M, MANN N. Insulin for toddlers with difficult diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1505.
64. HEINEMANN L, SINHA K, WEYER C, LOFTAGER M, HIRSCHBERGER S, HEISE T. Time-action profile of the soluble, fatty acid acylated, long-acting insulin analogue NN304. *Diabet Med* 1999; 16: 332-8.
65. VAGUE P, SELAM JL, SKEIE S, DE LEEUW I, ELTE JW, HAAHR H ET AL. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003; 26: 590-6.
66. HIRSCH IB, FARKAS-HIRSCH R, SKYLER JS. Intensive insulin therapy for treatment of type I diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13: 1265-83.
67. LALLI C, CIOFETTA M, DEL SINDACO P, TORLONE E, PAMPANELLI S, COMPAGNUCCI P ET AL. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999; 22: 468-77.
68. FRANZ MJ, BANTLE JP, BEEBE CA, BRUNZELL JD, CHIASSON J-L, GARG A ET AL. Evidence-Based Nutrition Principles and Recommendations for the Treatment and Prevention of Diabetes and Related Complications. *Diabetes Care* 2002; 25: 148-98.
69. RABASA-LHORET R, GARON J, LANGELIER H, POISSON D, CHIASSON JL. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes Care* 1999; 22: 667-73.
70. WEISSBERG-BENCHELL J, ANTISDEL-LOMAGLIO J, SESHADRI R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079-87.