

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen
Volume **13**

Suplemento
Supplement **1**

Julio-Septiembre
July-September **2005**

Artículo:

Tratamiento con insulina.

Alternativas actuales

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

Otras secciones de
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



edigraphic.com



Tratamiento con insulina. Alternativas actuales

Francisco Javier Gómez Pérez*

* Jefe del Departamento de Endocrinología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Durante los últimos 20 años se han desarrollado nuevas técnicas de ingeniería genética que han permitido la introducción de múltiples moléculas de insulinas modificadas; éstas se obtienen por cambios de la proteína nativa a través de la sustitución o adición de residuos de aminoácidos o por la unión de otras moléculas químicas, con la finalidad de modificar su velocidad y duración de acción, de lograr efectos más selectivos, con mayor especificidad tisular y conseguir posibles nuevas rutas de administración. Estas innovaciones nos han permitido alcanzar niveles de glucemia más bajos y más cercanos a lo normal, con menor prevalencia de hipoglucemia. Las principales barreras para el uso de estos nuevos procedimientos son la pobre información, las limitaciones económicas y el temor a la hipoglucemia.

El objetivo de este trabajo es revisar extensamente las alternativas actuales de tratamiento con insulina.

NUEVOS ANÁLOGOS CON ACCIÓN MÁS RÁPIDA O MÁS LENTA

Análogos ultra-rápidos

Nosotros pensamos, como otros, que estos análogos deben ser clasificados como moléculas de acción ultra-corta/ultra-rápida. Esta denominación nos permitirá su distinción de la insulina regular puesto que estos análogos tienen una acción más corta y más rápida y alcanzan picos más altos que aquéllos obtenidos con la insulina regular. Los análogos de acción ultra-rápida disponibles, lispro y aspart, producen elevaciones de insulina que se-melan más estrechamente los cambios normales producidos en respuesta al alimento.

Insulina lispro

El primer análogo introducido para uso clínico fue la insulina lispro. Este análogo difiere de la insulina humana por la inversión de los residuos de aminoácidos en posición 28 y 29 de la cadena B, prolina-lisina en el caso de la insulina humana, y lisina-prolina para la insulina lispro.

La tendencia de la insulina regular a formar conglomerados se explica por la unión intermolecular condicionada por la presencia de los residuos de aminoácidos clave en la porción carboxilo terminal de la cadena B. Esta interacción ocurre por puentes de hidrógeno y alineación de la cadena en forma antiparalela, resultando en la formación de dímeros. Tres dímeros se agregan en una unidad hexamérica estabilizada por 2 moléculas de zinc. Una formulación de insulina regular en una concentración de 100 U/mL tiene que ser diluida más de 10,000 veces en el tejido celular subcutáneo para alcanzar una forma monomérica y ser reconocida por los receptores de la hormona para producir el efecto biológico.

La sustitución de aminoácidos en posiciones 28 y 29 disminuye la dimerización debido a una menor interacción entre las cadenas B, por tanto, hay menor formación de hexámeros después de su inyección subcutánea.

Farmacocinética: la absorción más rápida de la lispro produce un pico más rápido, más alto y más corto de insulina comparado con la insulina regular. Esta respuesta es más adecuada para la elevación de glucosa que ocurre después de un alimento. Aunque los niveles se asemejan a los observados en sujetos no diabéticos, se consideran suprafisiológicos por algunos autores. Después de la administración subcutánea de lispro se alcan-

za un pico alrededor de una hora y desaparece 4 horas más tarde. Si se administra subcutánea o intramuscular el efecto es similar. Basados en lo arriba descrito, el alimento debe estar en frente del paciente cuando la lispro se inyecta, puesto que el paciente debe iniciar su alimento inmediatamente después de la aplicación. Otros investigadores han reportado que la administración postprandial puede ser una opción con menor riesgo de hipoglucemia y mejor efecto transprandial. La insulina lispro puede ser administrada después de los alimentos ricos en grasa, cuando el vaciamiento gástrico está disminuido. La insulina lispro y la rápida no difieren en su farmacodinamia cuando se administran IV. La afinidad de la lispro por el receptor de insulina es similar o ligeramente más baja que la de la insulina rápida. La afinidad por el receptor de IGF-1 es 50% más alta que la de la insulina regular.

Estudios clínicos con lispro: Los estudios clínicos iniciales y aun los recientes no han demostrado diferencias significativas en los niveles de hemoglobina A1c cuando la lispro se compara con la insulina rápida. La corta duración de acción de este análogo administrado antes de los alimentos más el uso de sólo una dosis de insulina NPH también antes de los alimentos, no cubre el período postprandial, después de que la acción de la lispro desaparece. La ventaja de un mejor control postprandial inmediato se relaciona con la desventaja de un aumento en los niveles de glucosa antes de cada alimento. Si no se añade NPH en la mañana o particularmente al medio día, la hiperglucemia postprandial resultante puede deteriorar el control a largo plazo. Estudios más recientes usando tres o aun cuatro dosis de NPH han inducido mejores niveles basales e interprandiales de glucosa.

Una ventaja del uso de lispro es la reducción de las colaciones necesarias para evitar hipoglucemia. Además la lispro ha demostrado su superioridad en la corrección de la hiperglucemia incidental.

Uso en DM tipo 2: La insulina lispro aplicada con cada alimento o el uso de 70/30 NPH/regular, no difiere en las concentraciones de hemoglobina A1c, glucosa de ayuno y 2 horas posprandial en pacientes con falla secundaria a hipoglucemiantes orales. El uso de análogos de acción ultra-corta en pacientes con DM tipo 2, está indicado sólo en aquellos pacientes que no responden a programas más sencillos de insulina, que pueden incluir a los análogos ultra-lentos.

Seguridad: La lispro ha sido comparada con la insulina rápida en relación al desarrollo y progresión de complicaciones crónicas. En un meta-análisis incluyendo 10 estudios, la seguridad de la lispro fue comparable a la de la insulina rápida. De acuerdo a estudios agudos, subcrónicos y crónicos, se ha demostrado que la lispro tiene una inmunogenicidad extremadamente débil. Se ha re-

portado un caso de resistencia a la insulina rápida, que mejoró con el uso del análogo.

Se ha reportado una menor incidencia de hipoglucemia con el uso de lispro comparada con insulina rápida. La menor incidencia de hipoglucemia ocurrió principalmente durante la noche. Un metaanálisis confirmó esta observación e incluyó 24 estudios controlados, 19 abiertos y 5 doble ciego. Entre éstos, 22 fueron hechos con lispro. Se encontró una reducción significativa de la hipoglucemia leve (22%), pero no hubo diferencia en la frecuencia de episodios de hipoglucemia severa.

Uso de lispro durante el embarazo: La experiencia es limitada, pero en los estudios disponibles no se han demostrado efectos adversos en el feto o en la madre, en particular, no se ha observado progresión de la retinopatía en la madre.

Insulina Aspart: asp B28, Novolog

Este análogo resulta de la substitución de prolina por ácido aspártico en posición 28 de la cadena B de la molécula de la insulina humana. Este es el análogo más recientemente aprobado por la FDA en los Estados Unidos, con el nombre comercial de Novo-Log. Las consecuencias de estos cambios moleculares en la cadena B son similares a aquéllos descritos para la lispro. La insulina aspart tiene una apariencia clara e incolora.

Farmacocinética. Su acción inicia en los primeros 15 minutos después de la inyección y alcanza un pico entre 40 y 50 minutos. La duración de acción es entre 4 y 6 horas. Las concentraciones pico son del doble de las alcanzadas con dosis similares de insulina rápida.

La eficacia y los mecanismos de acción son similares a aquéllos descritos para la lispro. La tendencia de las moléculas de la insulina a agregarse es reducida. El inicio de la actividad hipoglucémica en sujetos normales es similar cuando se administra en la región abdominal, deltoides o femoral. Sin embargo, su acción desaparece más rápidamente cuando es inyectada en el abdomen. Como la lispro, la aspart produce mayores reducciones de la glucosa postprandial que la insulina regular, cuando es administrada al inicio de los alimentos y cuando se administra 30 minutos antes. La ventaja del análogo es una menor incidencia de hipoglucemia. Como la lispro, el uso de este análogo requiere una buena cobertura basal interprandial con por lo menos 2 o mejor tres dosis de NPH o un análogo de larga acción como la insulina glargina.

La insulina aspart ha demostrado en algunos estudios, que conduce a los pacientes a un control glucémico significativamente mejor que la insulina rápida, después de 6 a 12 meses de terapia. La HbA1c fue ligeramente más baja con aspart a los 6 meses, pero a los 12 meses no se observaron diferencias significativas.

En un trabajo presentado en la Reunión Anual de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes en el 2000, la eficacia de aspart comparada con la insulina rápida, en niños y adolescentes, fue similar, con base en niveles HbA1c y fructosamina. En un estudio en diabéticos tipo 1, con 6 meses de seguimiento se comparó la insulina aspart aplicada al inicio de los alimentos, con la insulina rápida administrada 30 minutos antes: con la insulina aspart se consiguieron niveles de HbA1c más bajos y una menor incidencia de hipoglucemia. Sin embargo, se requirió un 8% más de insulina NPH en el grupo que requirió el análogo.

Como es el caso para la lispro, la insulina aspart se ha asociado con niveles más bajos de glucosa postprandial sin diferencias en la HbA1c, cuando se compara con la insulina regular. La administración postprandial es una opción. En un estudio se obtuvieron mejores resultados administrando la insulina aspart 15 minutos después del inicio de los alimentos que cuando se administró 5 minutos antes del alimento. Aunque la administración preprandial de aspart es generalmente preferible, la administración postprandial de insulina aspart es una alternativa segura y efectiva, como una forma de ajustar la dosis de acuerdo a la cantidad del alimento y su composición.

Insulina glulisina (LysB3, GluB29) (HMR1964).

Este es un nuevo análogo, aún experimental, pero en estadio avanzado de evaluación clínica, diseñada para usarse como una insulina de acción ultra-rápida. Difiere de la insulina humana por el reemplazo del aminoácido asparagina por una lisina en posición 3 y una lisina por un ácido glutámico en posición 29 de la cadena B. Comparada con la insulina rápida, este análogo tiene un inicio de acción más corto y una menor duración. En algunos estudios ya se ha demostrado que con la insulina glulisina se logran niveles de HbA1c más bajos que con la insulina rápida, con una diferencia pequeña, pero significativa.

Análogos ultra-largos

Insulina glargina (HOE901, 30^a-L-Arg-30^b-L-Arg-human insulin (Lantus).

Este análogo resulta de la substitución de las asparaginas en posición 21 de la cadena A por glicina y la adición de dos residuos de arginina en posición 30 de la cadena B.

Farmacocinética: La adición de dos residuos de arginina produce un cambio en el punto isoeléctrico y un cambio en el pH de 5.4 a 6.7, lo que hace a la molécula menos soluble en el pH del tejido celular subcutáneo y que forme microprecipitados en el punto de la inyección. Esto resulta en una absorción lenta. Como resultado la con-

centración de insulina semeja los niveles interprandiales normales de insulina. La substitución de la asparagina en posición 21 de la cadena A por glicina evita la desaminación y dimerización en un ambiente ácido. Esta insulina tiene una apariencia clara a pH de 4, en el cual la solubilidad del análogo está aumentada. A causa de su acidez este análogo no puede ser mezclado con insulinas con pH neutro, tal como la insulina rápida. Aparentemente esta acidez explica el dolor ligero que resulta de su inyección.

Este análogo ha sido estudiado, principalmente en comparación con la insulina NPH en humanos y en animales. La duración de su acción ha sido establecida usando técnicas de clamp euglucémico. En estos estudios se ha demostrado la ausencia de un pico de acción, con una duración de acción de alrededor de 24 horas. Por tanto una sola aplicación es necesaria para mantener niveles de insulina similares a los observados en sujetos normales en períodos interprandiales. Este análogo ha demostrado una variabilidad interindividual menor que la insulina ultralenta y el final de su acción se presentó más tarde con la insulina glargina, que con la ultralenta y la NPH.

La ausencia de pico de acción máxima de la insulina glargina disminuye la probabilidad de eventos hipoglúcicos. Esta propiedad parece ser la ventaja principal de este análogo. Se ha reportado un menor porcentaje de hipoglucemia con insulina glargina comparada con dos aplicaciones de insulina NPH (33 vs 50%). Hay incremento de peso con ambas insulinas, glargina y NPH. Los pacientes que están recibiendo una sola dosis de insulina NPH por día, pueden ser directamente transferidos a la misma dosis de insulina glargina. Se recomienda una reducción de por lo menos el 20%, cuando el paciente cambia de un esquema de NPH dos veces al día, a glargina, que deberá aplicarse una vez al día. En los casos en los que esta reducción no se hizo, se reportó un aumento en la frecuencia de hipoglucemias nocturnas.

Estudios clínicos: La insulina glargina ha sido usada en estudios de corto y largo plazo, incluyendo pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. Los estudios a largo plazo han hecho seguimientos que varían de 16 a 52 semanas, la mayoría son multicéntricos, con distribución aleatoria de los pacientes y abiertos.

Usos en diabetes tipo 1. Un estudio comparativo de insulina NPH vs glargina en pacientes diabéticos tipo 1 mostró niveles más bajos de glucosa con glargina. La diferencia fue significativa a las 8 am. Se han encontrado hallazgos similares en otros estudios y esto es concordante con un mejor control nocturno con niveles de glucosa de ayuno más bajos y con menos incidencia de hipoglucemia (68), que son las características sobresalientes de este análogo.

Aunque teóricamente estas insulinas no deben ser mezcladas, se ha demostrado en estudios recientes que la administración de insulina glargina 2 veces al día, más insulina lispro o aspart en la misma jeringa o aplicadas en forma separada, no modifica las concentraciones de glucosa.

Uso en pacientes con diabetes tipo 2. En un estudio europeo la insulina glargina fue comparada con insulina NPH en pacientes con diabetes tipo 2. Se encontró una menor frecuencia de hipoglucemia con glargina, comparada con la NPH. La inmunogenicidad fue menor con el análogo que con la NPH. Por otro lado, en un estudio en el cual el tratamiento con insulina se combinó con hipoglucemiantes orales, mejoró el control glucémico tanto con NPH como con glargina. Se observó una tendencia a presentar HbA1c más baja con la NPH.

Seguridad y tolerancia: Los efectos adversos pueden ser principalmente locales (ardor en el área de inyección). Esos efectos son ligeros y no requirieron suspensión de la hormona. Son raras las reacciones sistémicas de hipersensibilidad. La formación de anticuerpos es rara y no se asocia con pérdida del control glucémico.

En un estudio de 28 semanas, incluyendo pacientes con diabetes tipo 2, se observó un aumento significativo en la incidencia de retinopatía. Este incremento no estuvo relacionado al control glucémico o a la dosis de insulina. En un estudio también de 28 semanas, en diabéticos tipo 1, se observó la misma tendencia negativa. Los resultados de un meta-análisis de todos los estudios disponibles no demuestran una diferencia significativa en el número de sujetos que tienen progresión de la retinopatía, que reciben insulina glargina o NPH. Los sujetos que muestran progresión de la retinopatía generalmente presentan mayor mejoría en el control glucémico que los sujetos sin progresión. Este fenómeno puede relacionarse a la mayor afinidad de la insulina glargina con el receptor de IGF-1. El hallazgo de esta afinidad 6 a 8 veces mayor de la insulina glargina por el receptor de IGF-1, que la insulina humana, fue descrito en un estudio en células de osteosarcoma. Sin embargo, en células musculoesqueléticas humanas cultivadas, la afinidad de la glargina por el receptor de IGF1 es substancialmente menor (200 veces) que la del ligando fisiológico, el IGF-1.

MEZCLAS DE ANÁLOGOS DE INSULINA

NPH-Lispro-75/25 (Humalog Mix® 75/25: 75% lispro cristalizada con protamina-25% lispro libre). La combinación de insulina lispro libre y en complejos que resultan de la cristalización de la lispro y protamina (NPL o neutral protamin lispro) ofrece un efecto dual, una acción ultra-corta y otra prolongada. Estas formulaciones están disponibles en el mercado en proporciones de 25/75 (Humalog Mix

25); 50/50 (Humalog Mix 50). La vida media de NPL es similar a la NPH. Se ha promovido el uso de estos análogos con el argumento de que su uso es más sencillo para los pacientes, pues reduce los errores que ocurren cuando 2 insulinas se usan por separado, pero varios estudios clínicos que comparan estas mezclas con NPH, no han demostrado diferencias en la HbA1c.

Mezcla de aspart/aspart-protamina30 (30% de aspart libre, 70% aspart protamina cristalizada) (Biapas 30). Este análogo es similar a la mezcla descrita previamente en su diseño y en su acción, excepto que el análogo de acción corta es aspart en lugar de lispro. Esta mezcla tiene un pico más alto y más temprano que el observado con mezcla de NPH y rápida.

La eficacia de Biapas 30 administrada 2 veces al día, se comparó con la de la NPH en un estudio multicéntrico de 12 semanas de duración. El control global con HbA1c no fue diferente y no hubo diferencia en el riesgo de hipoglucemia.

ANÁLOGOS ACILADOS DE INSULINA

Conjugada a L-tiroxina: en la patofisiología de la diabetes tipo 2, se ha demostrado resistencia hepática a la insulina y resistencia periférica, principalmente muscular. De acuerdo a estos estudios, la glucemia de ayuno correlaciona directamente con la producción hepática de glucosa e, inversamente, con la desaparición de la glucosa del plasma.

Los análogos hepatoselectivos, con una mayor dimensión de su molécula o unidos a grandes moléculas como las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas (THBPs) pueden tener menos acceso a los receptores periféricos con más efecto en el hígado. Esto puede explicarse, por la presencia de una barrera capilar endotelial periférica, mientras que en el hígado los sinusoides permiten el libre acceso de los constituyentes plasmáticos a los hepatocitos. Debido a que el páncreas libera insulina en la vena portal, el hígado se expone a grandes concentraciones de la hormona, de las que extrae el 60% dependiendo de las condiciones prevalentes.

Fue diseñado y sintetizado un nuevo análogo y consiste de insulina unida en forma covalente a la tiroxina. Esta molécula tiene la capacidad de unirse al receptor de insulina y también a través de una conexión acilada de L-tiroxina a proteínas que normalmente se unen a la tiroxina (THBPs). La formación de complejos explica la relativa hepatoselectividad. Esta insulina se une a receptores de insulina con la misma afinidad que la insulina nativa en ausencia de THBPs.

Este análogo produce un mayor efecto en la producción hepática de glucosa que en tejidos periféricos. La inyección IV del análogo se toleró bien y produjo menor

inhibición de la lipólisis que la NPH. Por tanto los niveles de ácidos grasos no esterificados fueron mayores con el análogo. En este estudio no hubo cambios en los niveles de TSH.

El perfil de su tiempo de acción es similar a la NPH. Esta insulina está aún en fase experimental.

ANÁLOGOS DE INSULINA CONJUGADOS CON ÁCIDOS GRASOS

Se han diseñado nuevos análogos aprovechando la capacidad de los ácidos grasos de unirse a la albúmina; al acilar los análogos con ácidos grasos se ha inducido una mayor duración de acción en el tejido celular subcutáneo y en compartimentos vasculares. La unión puede ser muy fuerte y resulta en una disminución de la eficacia hipoglucémica como ocurre con el análogo C16-HI, también conocido como N-épsilon-palmitoil Lys (B29).

Se obtuvo un análogo de la unión de la insulina a un ácido graso saturado, formando una unión acilo con el grupo épsilon de la lisina en posición B28. La unión involucra tanto uniones polares como iónicas. Estos análogos se unen a ácidos grasos con 10 a 16 carbonos. La afinidad de los análogos depende del número de carbonos del ácido graso, de tal forma que se han producido análogos con variable efecto hipoglucemiante.

Insulina Detemir (NN304), B29 Lys (ϵ -tetradecanoyl), desN30 Insulina Humana

La insulina NN304 es un análogo acilado de larga acción con un ácido graso de 14 carbonos. Tiene un perfil de tiempo de acción más plano que el de la NPH y alcanza su pico de concentración 90 minutos después. Su prolongada acción se ha atribuido a la unión reversible de la insulina a la albúmina cuando es inyectada SC. La más alta afinidad por la albúmina y la duración más larga se ha encontrado con la insulina LysB29 tetradecanoyl decanoil des (B30), (NN304, insulina detemir, Novo Nordisk). Esta insulina tiene una menor afinidad por el receptor de insulina pero un tiempo prolongado de disociación del receptor comparada con la insulina humana. Las substancias capaces de liberar ácidos grasos como la heparina y los beta agonistas no modifican la unión de este análogo a la albúmina. No se ha encontrado ningún efecto con agentes que desplazan ácidos grasos de sus sitios de unión con la albúmina como las sulfonilureas y el ácido valproico, etc. La farmacodinámica comparativa de la NN304 y la NPH en sujetos voluntarios sanos en dosis de 0.3 y 0.6 U/mL en un estudio doble ciego con placebo, controlado y con diseño cruzado con asignación aleatorizada del tratamiento, demostró que las áreas de glucosa bajo la curva después de una infusión de glucosa du-

rante un clamp euglucémico fueron más bajas con NN304 que con NPH; estas insulinas no son equipotentes, como previamente se consideró en relación a la utilización de glucosa. Este análogo ha sido administrado una vez al día y comparado con una sola dosis de NPH y múltiples dosis preprandiales de insulina rápida. La variación intrapacientes en la glucosa de ayuno fue significativamente menor en el período de tratamiento con la insulina detemir. La dosis promedio de insulina detemir fue 2.34 veces mayor que la NPH. Menos pacientes reportaron hipoglucemia con insulina detemir que con NPH. Otros parámetros como el área de glucosa bajo la curva y los niveles de fructosamina no mostraron diferencias significativas entre los tratamientos. De acuerdo a varios estudios, estos análogos se han asociado con una reducción en el riesgo de hipoglucemia, principalmente en la noche y menos variabilidad en la glucosa de ayuno.

Otros análogos y rutas de administración de insulina

Existen otros análogos con diferentes rutas de administración cuya efectividad se está probando en diferentes estudios. Estos análogos son: insulina oral, insulina para administración bucal/sublingual, insulina intranasal, insulina transdérmica, insulina de aplicación rectal, vaginal y ocular y la insulina inhalada.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Gómez PJ, Rull JA. Insulin Therapy: Current Alternatives. *Arch Med Res* 2005; 36: 258-272.
2. Bakaysa DL, Radziuk J, Havel HA, Brader ML, Li S, Dodd SW, Beals JM, Pekar AH, Brems DN. Physicochemical basis for the rapid time-action of LysB28ProB29-insulin: dissociation of a protein-ligando complex. *Protein Sci* 1996; 5: 2521-2531.
3. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodworth JR. Lys B28, Pro B29-human insulin. A rapidly absorbed analog of human insulin. *Diabetes* 1994; 43: 396-402.
4. Toth EL, Lee KC. Guidelines for using insulin lispro. *Can Fam Physician* 1998; 44: 2444-2449.
5. Schernthaner G, Sandholzer K, Equiluz-Bruck S, Bates P, Birkett MA. Postprandial insulin lispro. A new therapeutic option for type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 570-573.
6. Home PD, Barriocanal L, Lindholm A. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel rapid-acting insulin analogue, insulin aspart, in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 199-203.
7. Setter SM, Corbett CF, Campbell RK, White JR. Insulin aspart: a new rapid-acting insulin analog. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1423-1431.
8. Simpson KL, Spencer CM. Insulin aspart. *Drugs* 1999; 57: 759-765.

9. Danne T, Aman J, Schoeber E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH, Jensaen LH. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescent with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2359-2364.
10. Becker R, Frick A, Wessels D, Scholtz H. Pharmacodynamic and pharmacokinetics of a new, rapidly acting insulin analog, insulin glulisine. *Diabetes* 2003; 52: A110.
11. Dailey G, Sosentock J, Moses RG, Ways K. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 27: 2362-2368.
12. Rosskamp R, Park G. Long-acting analogs. *Diabetes Care* 1999; 22: B109-B113.
13. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli GG, Porcellati F, Nruneti P, Bolli GB. Pharmacokinetics and dynamics of sc injection of insulin glargin, NPH and ultralente in T1DM, comparison with CSII. *Diabetes* 2000; 49: A9.
14. Kaplan W, Rodríguez LM, Smith OE, Haymond MW, Heptulla RA. Effect of mixing glargin and short-acting insulin analogs on glucose control. *Diabetes Care* 2004; 27: 2739-2740.
15. Ratner RE, Hirsh IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargin in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 639-643.
16. Telfer MJ, Shojaee-Moradie F, Sunderman E, Schuttler A, Brandenburg D, Jones RH. The effects of thyroid hormone binding proteins on insulin receptor binding of thyroxyl-insulin analogues *in vitro*. *Diabet Med* 1998; 15: 55.
17. Shojaee-Moradie F, Powrie JK, Sunderman WE, Spring MW, Schuttler A, Sonksen PH, Brandenburg D, Jones RH. Novel hepatoselective insulin analog: studies with a covalently linked thyroxyl-insulin complex in humans. *Diabetes Care* 2000; 23: 1124-1129.
18. Kurtzhals P, Havelund S, Jonassen I, Kiehr B, Ribel U, Markussen J. Albumin binding and time action of aylated insulins in various species. *J Pharm Sci* 1996; 85: 304-308.
19. Vajo S, Fawcett J, Duckwort WC. Recombinant DNA technology in the treatment of diabetes: insulin analogues. *Endocr Rev* 2001; 22: 706-717.
20. Gómez PJ, Hernández JS, Aguilar SCA, Rull JA. Insulin analogues. A critical review. *Rev Invest Clin (Mex)* 2002; 54: 527-541.