

## ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO INSULÍNICO DE LA DIABETES

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica irreversible, constituye uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y además es una de las primeras causas de ceguera adquirida, nefropatía y amputación de miembros inferiores.

Entre las medidas a tomar para lograr un control adecuado se incluyen controles de glucemia, medidas dietéticas y ejercicio, junto con tratamiento intensivo con insulina en DM tipo 1 y antidiabéticos orales y/o insulina en DM tipo 2<sup>(1-3)</sup>.

El objetivo del tratamiento con insulina es inducir un efecto metabólico similar al producido por la secreción de insulina endógena. Por ello, son los parámetros farmacocinéticos (inicio de la acción, pico de acción máximo y duración de la acción) los que condicionan su uso en la práctica clínica<sup>(4)</sup>.

Los análogos de insulina pretenden mejorar las características farmacocinéticas de las insulinas convencionales y superar las limitaciones que éstas presentan en algunos pacientes.

El objetivo de este boletín es valorar si estas modificaciones farmacocinéticas se traducen en una mejoría del control de la DM.

### INTRODUCCIÓN

Desde que hace más de 80 años se aislara la molécula de insulina hasta la actualidad, se han desarrollado numerosos y diversos tipos con diferente origen y duración de acción. Las insulinas existentes en el mercado actual se obtienen en su totalidad por tecnología de ADN recombinante y a una concentración de 100 UI/ml, diferenciándose entre ellas en el perfil farmacocinético que presentan.

Por otro lado, se han desarrollado los denominados análogos de insulina humana, con el objetivo de mejorar las características farmacocinéticas de las insulinas convencionales y superar las limitaciones que éstas presentaban en algunos pacientes para mantener un control glucémico adecuado: la hiperglucemia postprandial (por comienzo de acción lento en el caso de la insulina soluble o regular de acción corta), o la hipoglucemia nocturna (debido a los picos de acción en el caso de insulina intermedia o NPH)<sup>(4,5)</sup>.

### CONCLUSIONES

- Los análogos de insulina de acción rápida no presentan diferencias significativas respecto a la insulina regular en el control glucémico o la incidencia de hipoglucemias totales en DM tipo 2. En DM tipo 1 no presentan diferencias en el control glucémico. Existe cierta diferencia en la incidencia de hipoglucemias graves a favor de los análogos, pero no en la incidencia de hipoglucemias totales.
- Los análogos de acción prolongada proporcionan un control glucémico similar a la NPH, aunque con menor incidencia de hipoglucemias nocturnas en DM 1 y en DM 2 (sólo glargina). No existen ensayos de eficacia comparativa entre insulina glargina e insulina detemir.
- Dado que no existen diferencias en cuanto a eficacia respecto a las insulinas tradicionales, la ausencia de datos de seguridad a largo plazo y su coste más elevado, el uso de análogos de insulina en pacientes con buen control glucémico y sin hipoglucemias nocturnas no está justificado.
- La insulina inhalada presenta una farmacocinética y eficacia similar a los análogos de acción rápida, sin suprimir la necesidad de tratamiento parenteral con insulinas basales. Dada su escasa experiencia de uso, contraindicación en importantes grupos de pacientes y alto coste, aún no es posible establecer un lugar en la terapéutica bien definido para este fármaco.

La aparición de estas nuevas insulinas ha venido provocando un cambio continuo en el mercado farmacéutico desde el año 2004, con presentaciones que han sido recientemente retiradas, así como cambios de denominación de diversas presentaciones<sup>(6)</sup>. Todo ello introduce elementos de complejidad en el tratamiento farmacológico de la diabetes y puede generar confusiones al realizar intercambios entre los diferentes tipos de insulinas<sup>(7)</sup>.

### CLASIFICACIÓN<sup>(8,9)</sup> (Ver Tabla 1)

#### Insulinas de acción rápida

##### Insulina Humana o Regular (*Actrapid*<sup>®</sup>, *Humulina Regular*<sup>®</sup>)

Tiene como inconveniente que presenta una absorción demasiado lenta desde el lugar de administración (debido a su asociación en dímeros y hexámeros), lo que retrasa su ini-

cio de acción a los 30-60 minutos y obliga a administrarla 30-40 minutos antes de las comidas. El efecto máximo se consigue a las 1-3 horas y la duración es de 5-8 horas, lo que aumenta el riesgo de hipoglucemias postprandiales (ver Figura 1).

### Análogos de insulina de acción rápida

En la actualidad existen comercializados tres análogos de insulina de acción rápida.

- La **insulina aspart** (*Novorapid*<sup>®</sup>) se diferencia de la insulina humana regular en la sustitución de la prolina en la posición 28 de la cadena B por un ácido aspártico. Esto reduce la agregación en hexámeros y aumenta al doble la velocidad de absorción (inicio a los 5-15 minutos), alcanza un pico de concentración dos veces mayor y más rápido (60-120 minutos), con una duración de acción más breve (2-4 horas).
- La **insulina lispro** (*Humalog*<sup>®</sup>) tiene intercambiada la secuencia de aminoácidos prolina-lisina de las posiciones 28 y 29 de la cadena B a lys-pro. Esto le confiere unas características farmacocinéticas similares a las de insulina aspart.
- La **insulina glulisina** (*Apidra*<sup>®</sup>) es el último análogo de insulina rápida, con comercialización prevista en el año 2007. Tiene características farmacocinéticas similares a los otros dos anteriores y se diferencia estructuralmente de la insulina humana en dos posiciones de la cadena B: Asn es sustituido por Lys en la posición 3 y Lys es sustituido por Glu en la posición 29.

Las características farmacocinéticas de los análogos de insulina permiten su administración inmediatamente antes de las comidas (5-10 minutos). Es importante asegurarse que el paciente entiende esta información<sup>(7)</sup>.

Los resultados de una reciente revisión sistemática de 49 ensayos clínicos que comparaban los análogos de acción corta y la insulina regular, en un total de 8.274 pacientes con diabetes mellitus, mostraron<sup>(10)</sup>:

- Discreta mejoría del control glucémico en los pacientes con DM tipo 1 (Diferencia Media Ponderada (DMP) de HbA1c -0,1% a favor de los análogos), sólo observable cuando se utiliza insulina en infusión continua, no manifestándose en la administración habitual.

- Ninguna mejoría significativa en la DM tipo 2 (DMP de HbA1c del 0,0%).

- No se encuentran diferencias en la incidencia de hipoglucemias totales, tanto para DM tipo 1 como para DM tipo 2. Parece detectarse una menor incidencia de hipoglucemias graves con los análogos, pero los datos aportados carecen de significación estadística.

No se dispone de datos suficientes acerca del uso de estos análogos en niños menores de 6 años, ancianos, embarazadas ni en lactancia, si bien la insulina aspart puede utilizarse durante el embarazo y la lispro está clasificada por la FDA como B.

No existen estudios de seguridad a largo plazo, sugiriéndose por el momento una respuesta cautelosa frente a la promoción energética de los análogos de insulina.

### Recomendaciones del NICE para los análogos de insulina de acción rápida<sup>(11)</sup>

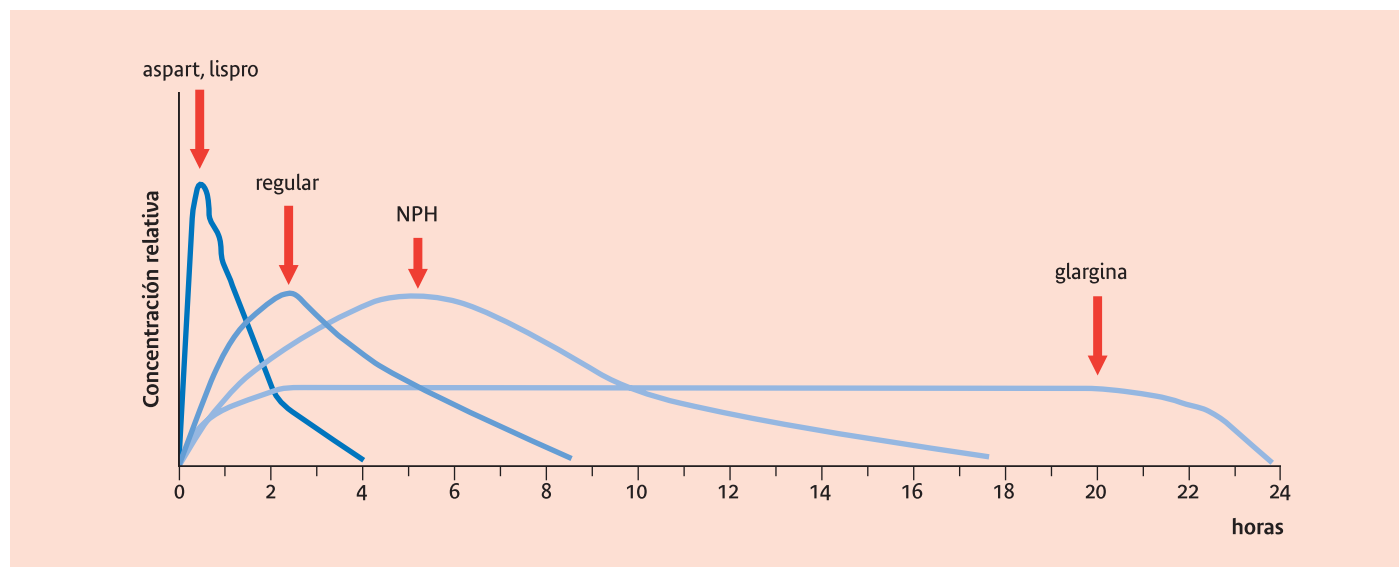
- Pacientes para los que los episodios de hipoglucemia supongan un problema.
- Pacientes para los que comer algo entre comidas, a fin de mantener un adecuado control glucémico, les resulte problemático.

### Insulinas de acción intermedia y prolongada

#### Insulina Isofánica ó NPH (*Humulina NPH*<sup>®</sup>, *Insulatard*<sup>®</sup>)

Con el fin de retrasar la absorción de la insulina humana y prolongar su acción, se han utilizado diversas técnicas. La

Figura 1. Farmacocinética de los análogos de insulina.



Tomada de Butlletí Groc 2006. Vol. 19, nº 3.<sup>(29)</sup>

Tabla 1. Clasificación de las insulinas

TIPO		NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIÓN	COSTE (€)	INICIO ACCIÓN	EFECTO MÁXIMO	DURACIÓN DE ACCIÓN
RÁPIDA	REGULAR, NORMAL O SOLUBLE	Actrapid®	Vial 10 ml c/1	0,60	0,5 h	1-3 h	5-8 h
		Actrapid Innolet®	Pluma 3 ml c/5	1,04			
	ASPART	Humulina Regular®	Vial 10 ml c/1	0,62	0,5 h	1-3 h	5-7 h
		Novorapid Flexpen®	Pluma 3 ml c/5	1,23	0,15-0,3	1-3 h	3-5 h
	LISPRO	Humalog®	Vial 10 ml c/1	0,86	0,25 h	0,5-1,2 h	2-5 h
		Humalog Pen®	Pluma 3 ml c/5	1,25			
INTERMEDIA	NPH o ISOFÁNICA	Humulina NPH®	Vial 10 ml c/1	0,62	1 h	2-8 h	18-20 h
		Humulina NPH Pen®	Pluma 3 ml c/6	1,01			
	LISPRO PROTAMINA (NPL)	Insulatard®	Vial 10 ml c/1	0,60			
		Insulatard Flexpen®	Pluma 3 ml c/5	1,04	1,5 h	4-12 h	24 h
		Insulatard Innolet®	Pluma 3 ml c/5	1,04			
	MEZCLAS RÁPIDA-INTERMEDIA	REGULAR/NPH 30:70	Humalog NPL Pen®	Pluma 3 ml c/5	1,30	1-2 h	4-8 h
Humulina 30:70®			Vial 10 ml c/1	0,61	0,5 h	1-8 h	14 h
ASPART/ASPART-PROTAMINA 30:70		Humulina 30:70 Pen®	Pluma 3 ml c/6	1,01			
		Mixtard 30®	Vial 10 ml c/1	0,60	0,5 h	2-8 h	24 h
LISPRO/LISPRO-PROTAMINA 25:75		Mixtard 30 Innolet®	Pluma 3 ml c/5	1,04			
		Novomix 30 Flexpen®	Pluma 3 ml c/5	1,28	0,15-0,3	1-4 h	24 h
LISPRO/LISPRO-PROTAMINA 50:50	Humalog Mix 25 Pen®	Pluma 3 ml c/5	1,30	0,25 h	0,5-1,2 h	2-5 h	
	Humalog Mix 50 Pen®	Pluma 3 ml c/5	1,30	0,25 h	0,5-1,2 h	2-5 h	
PROLONGADA	GLARGINA	Lantus®	Vial 10 ml c/1	2,05			
		Lantus Opticlik®	Cartuchos 3 ml c/5	2,05	1-2 h	4-5 h	18-24 h
	DETEMIR	Lantus Optiset®	Cartuchos 3 ml c/5	2,05			
		Levemir Flexpen®	Pluma 3 ml c/5	2,09	1-2 h	6-8 h	10-18 h

Fuente: BOT. Consultado a fecha 18-12-06. Disponible en <http://pfarmals.portalfarma.com>. Los parámetros farmacocinéticos han sido recogidos del Catálogo de Medicamentos del CGCOF 2006 y de las Fichas técnicas de los medicamentos. Coste calculado en DDD (40 UI)

insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) es insulina humana con cantidades equimolares de protamina, lo que provoca que su comienzo de acción se retrase 1-2 horas desde su administración.

### Insulina Lispro-Protamina (*Humalog NPL Pen*<sup>®</sup>)

Es una formulación de insulina lispro protamínica, a la que se suele denominar NPL dado que tanto su farmacocinética como su farmacodinamia es comparable a la de la insulina NPH.

### Análogos de insulina de acción prolongada

- La **insulina glargina** (IG) (*Lantus*<sup>®</sup>) es un análogo de insulina de larga duración que puede ser utilizado en DM tipo 1 y tipo 2<sup>(12)</sup>. Tiene un perfil farmacocinético más estable que la insulina NPH, con un inicio de acción aproximadamente a la hora de su administración, una concentración máxima a las 4-5 horas y una duración del efecto de aproximadamente 24 horas, por lo que puede administrarse una dosis única diaria.

Los resultados de los ensayos realizados en comparación con la NPH muestran que la eficacia de la IG es similar a la insulina NPH en el control de la glucosa plasmática. En los estudios con diabéticos tipo 1, la IG administrada una vez al día proporcionó reducciones similares de HbA1c respecto a insulina NPH<sup>(13-18)</sup> (en dosis al menos de una vez al día), aunque disminuyó significativamente los niveles de glucosa en ayunas<sup>(19,20)</sup>. En estudios con diabéticos tipo 2 no se encontraron diferencias significativas entre IG y NPH en la reducción de la HbA1c o los niveles de glucemia en ayunas, usadas solas o en combinación con antidiabéticos orales<sup>(21-26)</sup> (ADO).

Su perfil de seguridad parece semejante al de la NPH. En los ensayos clínicos disponibles se observó una mayor frecuencia de reacciones en el lugar de administración con IG. Los resultados comparativos son variables en cuanto a la incidencia global de hipoglucemia, pero la mayoría de los ensayos coinciden en demostrar una menor frecuencia de episodios nocturnos con IG respecto a la NPH<sup>(12,27-29)</sup>.

Como inconveniente, dado su pH ácido, no puede ser mezclada con otras insulinas, pues precipitaría, por lo que se necesitan un mayor número de inyecciones. Por otra parte, a diferencia del resto de insulinas de acción intermedia y prolongada, su solución es transparente como la de insulina regular, lo que podría conducir a errores.

La IG puede ser de utilidad en pacientes seleccionados que requieran insulina de acción intermedia más de una vez al día y no alcanzan un control glucémico adecuado y/o presentan frecuentes episodios de hipoglucemia sintomática, especialmente nocturna<sup>(12)</sup>. Si se cambia de insulina NPH dos veces al día a IG una vez al día, inicialmente, se debe usar una dosis 20-30% inferior a la NPH, aumentándola si es necesario<sup>(30)</sup>.

- La **insulina detemir** (ID) (*Levemir*<sup>®</sup>) es un análogo de acción lenta que presenta gran afinidad por la albúmina tisular subcutánea y plasmática, lo que condiciona una lenta absorción y una acción prolongada. No se dispone de estu-

dios de eficacia comparativos con IG. De los estudios comparativos disponibles frente a insulina NPH puede deducirse una eficacia comparable en el tratamiento de la DM tipo 1 en cuanto al control global de la glucemia<sup>(31-37)</sup> excepto en uno de ellos, en el que los valores de HbA1c al finalizar el estudio fueron significativamente inferiores en el grupo tratado con ID (7,88% vs 8,11%, p<0,001)<sup>(38)</sup>. En DM tipo 2 las evidencias disponibles son más limitadas y tampoco permiten establecer ventajas frente al tratamiento con insulina NPH<sup>(29,40,41)</sup>. En comparación con IG tiene menor duración de acción (en pacientes con DM tipo 1, son necesarias dos inyecciones diarias)<sup>(42,44)</sup>.

### Recomendaciones del NICE para insulina glargina<sup>(11,43)</sup>

- En DM tipo 1 puede utilizarse como otra opción, en pacientes tratados con análogos de acción rápida, a los que el tratamiento con NPH les provoque problemas con la hipoglucemia nocturna y aquellos con mal control glucémico de su hiperglucemia matinal.
- En DM tipo 2 no se recomienda habitualmente. Únicamente se recomienda en pacientes que necesitan ayuda para su administración, pacientes con episodios hipoglucémicos sintomáticos recurrentes, que afectan a su calidad de vida y aquellos que necesitan más de una dosis de insulina basal NPH, además del tratamiento con fármacos orales para mantener el control glucémico.

Su perfil de efectos adversos es similar al de la insulina NPH, excepto en que la ID produce menor incremento de peso<sup>(31-42)</sup>, aunque las diferencias son de escasa relevancia clínica<sup>(44)</sup>. También parece producir menor riesgo de hipoglucemia nocturna, aunque en DM tipo 2 las diferencias no fueron significativas en algunos ensayos<sup>(39,40)</sup>. Las reacciones en el punto de inyección parecen más frecuentes con ID. Al igual que con IG, el aspecto claro de la solución de ID puede inducir confusión con las insulinas de acción rápida (insulina humana regular o un análogo de acción rápida)<sup>(45)</sup>.

### Formulaciones premezcladas

Se componen de mezclas en proporciones fijas de insulina de acción rápida y de acción intermedia. Son usadas en la terapia insulínica convencional, actuando tanto como insulinas basales como preprandiales. El inicio de acción de las mezclas de análogos es más rápido que con la insulina regular. Se suelen administrar antes del desayuno y la cena. Frecuentemente los pacientes tratados con este tipo de insulinas requieren un aporte dietético a media mañana, ya que es cuando coincide el efecto de ambos tipos de insulinas y pueden aparecer hipoglucemias. Las mezclas prefijadas tienen el inconveniente de su limitada flexibilidad: dosis que son idóneas habitualmente, pueden ser incorrectas por cambios puntuales en las actividades o comidas habituales<sup>(46)</sup>.

Recientemente se han retirado numerosas especialidades del mercado que contenían diferentes proporciones de insulina rápida e intermedia. En la tabla 1 se relacionan las existentes en el momento actual.

Los análogos no deben mezclarse con insulina NPH ya que la interacción entre las mismas afecta a las propiedades farmacocinéticas. Por ello, las mezclas de análogos contienen el análogo en sí, junto con una fracción protamínica del mismo.

## SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN

### Viales

Son los sistemas de administración más antiguos, mediante aguja y jeringa desechable graduada. Tienen la ventaja de su menor coste y la posibilidad de realizar mezclas manuales de diferentes tipos de insulina. Como inconveniente, citar la dificultad que conlleva su manejo y ajuste de dosis, sobre todo si el paciente no tiene buena vista.

En el momento actual existen en el mercado viales de insulina regular, lispro, NPH, glargina y mezclas de insulina regular (30%) y NPH (70%) (ver tabla 1).

### Plumas

Son sistemas de administración en los que la insulina ya va cargada en un cartucho, que o bien se recambia tras su uso, o se desecha todo el dispositivo por uno nuevo. Los que existen en la actualidad en el mercado contienen 300 unidades en 3 ml. Tienen un sistema graduado de dosificación que permite ajustar la dosis de una forma más sencilla y fiable que el ajuste visual en la jeringa, sobre todo por pacientes con limitaciones visuales y/o físicas. Esto, unido a su mayor facilidad de administración y a su mayor discreción en el transporte y administración de la misma, hace que tengan una mayor aceptación por parte de los pacientes, aunque no han demostrado una mejora en el control de la glucemia respecto a los viales. Como inconveniente tienen un coste más elevado.

### Jet

Es un pequeño aparato tipo bolígrafo, que mediante un sistema de alta presión permite la penetración de la insulina en la piel sin necesidad de aguja. Puede ser efectivo en pacientes que no toleran las agujas. Como inconveniente tiene su elevado coste y poca experiencia de uso. En la actualidad no está introducido en España.

### Bombas de infusión continua

Son sistemas de pequeño tamaño, que permiten la infusión subcutánea de insulina de acción rápida desde un reservorio. Una programación permite mantener tanto los niveles basales de insulina como la introducción de bolos rápidos que aumentan los niveles postprandiales, con el objetivo de conseguir un mejor control metabólico, minimizando el riesgo de hipoglucemias.

Están especialmente indicados para pacientes con DM tipo 1 en los que no se consigue un control metabólico óptimo con otro tipo de terapia insulínica.

### Otras vías de administración

La administración de la insulina por vía subcutánea tiene como principal inconveniente para el paciente el gran número de pinchazos que debe de realizar, por lo que se han investigado vías de administración alternativas, más cómodas. La **insulina inhalada** (*Exubera*<sup>®</sup>) es una de ellas. Está autorizada por la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos), aunque

todavía no comercializada. En el Reino Unido se ha autorizado como no financiada.

Está indicada para el tratamiento de la DM tipo 1 y 2 en adultos sin problemas pulmonares conocidos. Utiliza un sistema de liberación similar a los utilizados para el asma, presentándose en dosis de 1 mg ó 3 mg, necesiéndose dosis mayores a las utilizadas por vía subcutánea para lograr el mismo efecto. Su farmacocinética<sup>(47)</sup> es similar a la de los análogos de insulina de acción rápida (aspart o lispro), proporcionando niveles de eficacia similar (no se han obtenido diferencias significativas en los valores de HbA1c)<sup>(48)</sup>, cuando se utiliza conjuntamente con insulina de acción prolongada. El uso de Exubera<sup>®</sup> no supone la supresión del tratamiento parenteral, dada la necesidad de administración de insulinas basales. Se ha observado un mayor grado de satisfacción de los pacientes a corto plazo<sup>(47,49)</sup>.

Su uso no está indicado en menores de edad (debido a la ausencia de estudios que avalen su uso), diabéticos con problemas pulmonares conocidos (asma, EPOC, enfisema) o alérgico a alguno de los componentes de la formulación. Debido a que el tabaco aumenta la tasa de absorción de insulina inhalada, no se puede utilizar en fumadores o en exfumadores de menos de seis meses. En su contra, no se conocen sus efectos a largo plazo, no se consigue un mejor control glucémico que conlleve una disminución del riesgo de complicaciones del diabético y el dispositivo de administración requiere aprendizaje y rigor<sup>(50)</sup>. Dada la falta de experiencia de uso y la ausencia de estudios, es pronto para establecer una clara comparación coste/efectividad respecto a las insulinas subcutáneas disponibles.

### Recomendaciones del NICE para insulina inhalada<sup>(51)</sup>

- La insulina inhalada no se recomienda en el tratamiento rutinario de la DM tipo 1 ni de la DM tipo 2.
- Es una opción en pacientes con DM tipo 1 o DM tipo 2 que muestren evidencias de un mal control glucémico una vez que otras alternativas (dieta, ADO, insulina subcutánea) unidas a un adecuado soporte educacional, no ha logrado mejorarlo, siendo incapaces de iniciar o intensificar el tratamiento con insulina subcutánea preprandial debido a un marcado y persistente miedo o fobia a las inyecciones; en diagnosticados por un especialista en diabetes o salud mental o debido a severos y persistentes problemas con las zonas de inyección (como puede ser lipohipertrofia).
- El tratamiento debe continuarse a largo plazo si existe evidencia de una mejora significativa y clínicamente relevante de HbA1c, con el fin de disminuir el riesgo de aparición de complicaciones relacionadas con la diabetes.
- La iniciación y monitorización debe realizarse por especialistas en diabetes. Debe informarse al paciente de los riesgos y beneficios del tratamiento con insulina inhalada.
- Los datos de uso deben recogerse como parte de un estudio prospectivo y observacional.



- Couper JJ, Prins JB. Recent advances in therapy of diabetes. *MJA*. 2003; 179: 441-47.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28S:54-536.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of the intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial (DCCT). *Ann Intern Med*. 1998;128:517-23.
- Aragón A, Oliván B, Manzano P, Lucas T. Las nuevas insulinas: Revisión, Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2003; 28: 41- 49.
- Actualización de Insulinas. INFAC. Marzo 2005; 13 (3). Disponible en: <http://osanet.euskadi.net>. Acceso [3-octubre-2006]
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Comunicación sobre cese de comercialización de insulinas. Nota informativa de 17 de enero de 2006.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Posible confusión en el cambio de una insulina rápida humana (Actrapid®, Humulina®, Humaplast®) por un análogo de insulina rápida (Novorapid®, Humalog®). Nota informativa 2005/03 (3 de febrero de 2005). Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/insulinas-1.htm>.
- Catálogo de Medicamentos 2006. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 440-44.
- Fichas Técnicas Humulina®, Novorapid®, Humalog®, Apidra®, Lantus® y Levemir®, disponibles en <http://www.emea.eu.int>
- Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Análogos de insulina de acción rápida versus insulina humana corriente en pacientes con diabetes mellitus (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- National Institute for Clinical Excellence. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. NICE Clinical guidelines. 15 July 2004. Disponible en <http://www.nice.org.uk/CG015>.
- Áreas 1,2,3,7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Insulina Glargina. *Notas Farmacoter* 2005;12(1):1-2.
- Fulcher GR, et al. Glargine is superior to neutral protamine hagedorm for improving glycated haemoglobin and fasting blood glucose levels during intensive therapy. *Intern Med J* 2005; 35 (9):536-42.
- Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA for the Study Group of Insuline Glargine in Type 1 Diabetes. Less hypoglycaemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:639-43.
- Pieber TR, Eugène-Jolchine I, Derobert E. The European Study Group of HOE 901 vs. NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:157-62.
- Porcellati F, 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 (11):1213-20.
- Rossetti P et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 given rapid-acting insulin 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 (5):1490-6.
- Warren E, Wheatley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess* 2004; 8 (45): 1-57.
- Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, et al. A 16-week comparison of the novel insulin analog insuline glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1666-71.
- Rosenstock J, et al. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. *Diabetes Care* 2000;23 (8):1137-42.
- HOE 901/2004 Study Investigator Group. Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2003; 20 (7):545-51.
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J on behalf of the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.
- Thisted H, Johnsen SP, Rungby J. An Update on the long-Acting Insulin Analogue Glargine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006; 99:1-11.
- Yki-Jarvinen H, Dresser A, Ziemer M. The HOE 901/3002 Study Group. Less nocturnal hypoglycaemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1130-1136.
- Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes. 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:631-636.
- Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M. A one-year, randomised, multi-centre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2003 Mar;35(3):189-96.
- Insulina Glargina. Nuevo Medicamento a examen. *Osakidetza*. 2006 nº 110. Disponible en: <http://www.osanet.euskadi.net>. Acceso [21-noviembre-2006].
- Insulina Glargina. Ficha de Novedad Terapéutica. CADIME. EASP. 2006 nº 5. Disponible en: <http://www.easp.es>. Acceso [21-noviembre-2006].
- Análogos de la insulina. *Butlletí Groc. Fundació Institut Calalá de Farmacologia*. 2006. Vol 19, nº 3.
- Insulin Glargine (Lantus) for type 1 and 2 diabetes mellitus. *Rational Assessment of Drugs and Research*. December 2006;5-8.
- Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, et al. Effects of QD Insulin Detemir or Neutral Protamine Hagedorn on Blood Glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin Ther*. 2004;26:724-36.
- Standl E, Lang H, Roberts A. The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6:579-88.
- Pieber TR, Draeger E, Kristensen A et al. 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. *Diabetes Med*. 2005;22:850-7.
- Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care* 2001;24:296-301.
- Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw I, Elte JW, Haahr H, Kristensen A, Draeger E. 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.
- Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-Broutin H, Heeg JE, Abrams P, Landin-Olsson M, Hylleberg B, Lang H, Draeger E; Study to Evaluate the Administration of Detemir Insulin Efficacy, Safety and Suitability (STEADINESS) Study Group. 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.
- De Leeuw I, Vague P, Selam JL, Skeie S, Lang H, Draeger E, Elte JW. 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.
- Hermansen K, Fontaine P, Kukulja 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.
- Ráslóvá K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall M-A, Hâncu M. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2004;66:193-201.
- Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:56-64.
- Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1269-74.
- Goldman-Levine J, Lee KW. Insulin Detemir-A New Basal Insulin Analog. *Ann Pharmacoter* 2005;39:502-7.
- National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes -insulin glargine. NICE Technology Appraisal Guidance Nº53. December 2002. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/TA053>.
- Levemir®: Scientific Discussion. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Disponible en <http://www.emea.eu.int/humandocs/humans/EPAR/levemir/htm>.
- Nuevas insulinas. *Boletín Terapéutico Andaluz. CADIME*. 2006; 22 (5). Disponible en [www.easp.es](http://www.easp.es). Acceso [21-noviembre-2006].
- Phillips P. Insulins in 2002. *Australian Prescriber*. 2002; 25 (2): 29-31.
- Odegard PS, Capoccia KL. Inhaled Insulin: Exubera. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2001; 39 (5): 843-853. Disponible en [www.theannals.com](http://www.theannals.com). Acceso [21-noviembre-2006].
- Royle P, Waugh N, McAuley L, McIntyre L, Thomas S. Insulina inhalada para la diabetes mellitus (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Testa, M.A. Turner RR, Hayes JF, Simonson DC. Patient satisfaction with insulin therapy in type 2 diabetes: a randomized trial of injectable vs. inhaled insulin. *Diabetes* 2002; 51: A135.
- Anónimo. *La Revue Prescrire*. 2006; 26 (275): 564.
- National Institute for Clinical Excellence. Inhaled insulin for the treatment of diabetes (type 1 & 2). Technology Appraisal. December 2006. Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/TA113](http://www.nice.org.uk/guidance/TA113).

**C. EDITORIAL:**

Almodóvar M<sup>a</sup> J, Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Aylón R, Gangoso A, Martínez H, Mateo C, Morera T, Pérez A, Ruiz J, Saiz LC, Sevillano M<sup>a</sup> L, Siguín R.

**EDITA:**

Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria, Áreas 1, 2, 3, 5 y 7.

ISSN: 1575-5487 – Depósito Legal: M.16.281-1999

**CORRESPONDENCIA:**

Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria del Área 2. C/ O'Donnell 55, 5ª Planta, 28009 Madrid. Tfno.: 91 557 60 32  
[farmac.gapm02@salud.madrid.org](mailto:farmac.gapm02@salud.madrid.org)