

Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022

Tratamiento con insulina en niños y adolescentes con diabetes

Eda Cengiz¹ | Thomas Danne² | Tariq Ahmad³ | Ahila Ayyavoo⁴ | David Beran⁵ | Sarah Ehtisham⁶ | Jan Fairchild⁷ | Przemyslaw Jarosz-Chobot⁸ | Sze May Ng^{9,10} | Megan Paterson¹¹ | Ethel Codner¹²

¹University of California San Francisco (UCSF) Pediatric Diabetes Program, UCSF School of Medicine, San Francisco, CA, USA

²Auf Der Bult, Diabetes Center for Children and Adolescents, Hannover, Germany

³Pediatric Endocrinology, UCSF Benioff Children's Hospital Oakland, Oakland, CA, USA

⁴GKNM Hospital, Coimbatore, India.

⁵Division of Tropical and Humanitarian Medicine, Faculty of Medicine University of Geneva and Geneva University Hospitals, Faculty of Medicine Diabetes Centre, Geneva, Switzerland

⁶Mediclinic City Hospital, Dubai, UAE

⁷Department of Endocrinology and Diabetes, Women's and Children's Hospital, North Adelaide, Australia

⁸Faculty of Medical Sciences in Katowice, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

⁹Paediatric Department, Southport and Ormskirk NHS Trust, Southport, UK

¹⁰Department of Women's and Children's Health, University of Liverpool, Liverpool, UK

¹¹John Hunter Children's Hospital, HRMC NSW, Australia

¹²Institute of Maternal and Child Research (IDIMI), School of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile

Autor correspondiente: Eda Cengiz, MD, MHS, FAAP, Professor of Pediatrics, UCSF Benioff Professor in Children's Health, Director, Pediatric Diabetes Program, University of California San Francisco School of Medicine, 1500 Owens St. Suite 300, San Francisco, CA 94158, Email: Eda.Cengiz@ucsf.edu

Palabras clave: Diabetes tipo 1, insulina, niños, adolescentes

1. QUÉ HAY DE NUEVO O DIFERENTE

- Secciones actualizadas sobre tratamientos con insulina, incluidas nuevas formulaciones de insulina en bolos y basal.
- Recomendaciones refinadas sobre los principios de regímenes de tratamiento con insulina intensivos.
- Revisión del rol y los fundamentos de los nuevos análogos de la insulina, biosimilares y dispositivos de tecnología para la diabetes para la insulino terapia en diabetología pediátrica.
- Consideraciones clave respecto al acceso y la asequibilidad de la insulina.

2. RESUMEN Y RECOMENDACIONES

- El tratamiento con insulina debe empezar lo antes posible después del diagnóstico (por lo general dentro de las 6 horas posteriores, si hubiera cetonuria) para evitar una descompensación metabólica y

la cetoacidosis diabética (CAD). **A**

- Los regímenes de insulina intensivos administrados mediante combinaciones de múltiples inyecciones diarias o tratamiento con bomba, con sustitución de insulina basal y prandial, que apuntan a lograr un nivel glucémico óptimo, se han transformado en el método de referencia para el tratamiento de la diabetes en niños de todas las edades. **E**
- La insulino terapia debe personalizarse para lograr objetivos glucémicos óptimos y así reducir las complicaciones de la diabetes. **E**
- Lograr y mejorar los objetivos glucémicos a través del tratamiento intensivo con insulina ha demostrado una reducción de las complicaciones de la diabetes, de las comorbilidades y de la mortalidad en adolescentes y adultos. **A** No hay motivo para pensar que no sea este el caso en los niños más pequeños. **E**
- En todos los grupos etarios, el objetivo debe ser la sustitución lo más cercana posible a la insulina fisiológica y un control glucémico óptimo con el uso de las insulinas basales y prandiales disponibles a nivel local. **A**

- El tratamiento con insulina debe estar respaldado por una educación integral adecuada para la edad, la madurez y las necesidades personales del niño y de la familia, independientemente del régimen de insulina. **A**
- Hay que apuntar a una dosificación de insulina adecuada durante las 24 horas para cubrir los requisitos de insulina basal y en bolo prandial para intentar que coincidan con el efecto glucémico de las comidas. **E**
- La administración de insulina prandial antes de cada comida es mejor que la inyección posprandial y es preferible, si fuera posible. **C**
- La dosificación diaria de insulina varía mucho según cada persona y cambia con el tiempo. Por lo tanto, es preciso revisarla y reevaluarla periódicamente. **E**
- La distribución de insulina a lo largo del día tiene una gran variación de persona a persona. Independientemente del modo de insulino terapia, las dosis deben adaptarse a la variación circadiana basándose en el patrón diario de niveles de glucemia (NG). **B**
- Todas las personas jóvenes deben tener insulina de acción rápida o regular a disposición para prevenir y manejar emergencias de hiperglucemia diabética y cetosis. **E**
- Es fundamental tener a mano un pequeño suministro de insulina de repuesto para todos los niños y adolescentes, de modo que el suministro sea ininterrumpido. **E**
- Es preciso alentar a los niños y adolescentes a inyectarse sistemáticamente en la misma zona (abdomen, muslo, nalgas, brazo), a una hora específica del día, pero evitar inyectar reiteradamente en el mismo punto, para evitar la lipohipertrofia. **B**
- Las insulinas tienen que administrarse con jeringas para insulina u otros dispositivos de inyección calibrados para el tipo y la concentración de insulina que se usa. **E**
- La revisión periódica de los sitios de inyección para detectar reacciones, y de la técnica y las destrezas para inyectar con el fin de asegurar la administración correcta de la insulina, sigue siendo responsabilidad de los padres y las madres, los cuidadores y los profesionales de la salud. **E**
- Los profesionales de la salud tienen la responsabilidad de asesorar a los padres y las madres, a los demás cuidadores y a las personas jóvenes sobre cómo ajustar la insulino terapia de manera segura y eficaz. Esta capacitación requiere de una revisión periódica, el reconocimiento de patrones, reevaluaciones y refuerzo. **E**

3. INTRODUCCIÓN

La insulina ha sido el tratamiento fundamental para salvar la vida en casos de diabetes desde su descubrimiento en 1921. La casi normoglucemia se ha establecido bien como meta del tratamiento de la diabetes tipo 1 (DT1) sobre la base de los resultados del histórico Ensayo sobre control y complicaciones de la diabetes (*Diabetes Control and Complications Trial*, DCCT). El DCCT y su estudio de seguimiento, Epidemiología de las intervenciones y complicaciones de la diabetes (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*, EDIC), confirmaron que una mejoría del control de la glucosa a largo plazo mediante una insulino terapia intensificada y vastas instancias de

apoyo y educación pueden reducir la incidencia de complicaciones y retrasar el avance de las complicaciones ya existentes en la DT1 en adolescentes y adultos.¹

Pese a los importantes adelantos en el tratamiento con insulina, el uso clínico de la insulina es notablemente complejo y lograr y mantener el control glucémico óptimo puede ser un desafío. La existencia de un régimen de tratamiento predecible que se aplique siempre a todas las personas es excepcional, en particular en el caso de niños y adolescentes con DT1. La cantidad de insulina que necesitan los niños y adolescentes con DT1 nunca es estática, dada la naturaleza dinámica del crecimiento y del desarrollo y los cambios hormonales durante la infancia y la adolescencia, los que requieren ajustes de dosis frecuentes. En consecuencia, las personas jóvenes con DT1 necesitan un sistema personalizado, sumamente dinámico y atractivo para mantener un control glucémico óptimo y combatir a las múltiples alteraciones de la vida diaria.

La administración de insulina exógena que recapitula lo mejor posible el patrón fisiológico de la secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas se ha considerado el tratamiento con insulina ideal para lograr un control glucémico óptimo. La fisiología de la secreción de insulina incluye un patrón basal y un patrón prandial.² Una célula beta pancreática sana segrega insulina basal constante (nivel bajo) e insulina posprandial gradual (nivel alto) con las comidas, para mantener controlados a los NG dentro de un rango acotado.² Los principios fundamentales del tratamiento pediátrico con insulina intentan replicar este patrón de secreción de insulina basal e insulina prandial. Este abordaje del tratamiento también se conoce como insulina basal-bolo o múltiples inyecciones diarias (MID) de insulina. Este tipo de tratamiento permite más flexibilidad en la vida diaria de las personas con diabetes, adaptándose parcialmente a los patrones de alimentación variables y a veces impredecibles. Además, en ensayos aleatorizados se logró un mejor control de la glucemia usando regímenes de MID, ya sea con inyecciones de insulina o tratamiento con bomba, en comparación con un tratamiento de insulina administrada dos veces por día.^{1,3}

Las personas jóvenes con diabetes a menudo necesitan múltiples inyecciones diarias de insulina usando combinaciones de insulina de acción rápida, de liberación a corto plazo, de acción intermedia o de liberación prolongada antes de las comidas y a la hora de acostarse para mantener un control óptimo de la glucemia. El tratamiento con bomba de insulina es otro tipo de insulina basal-bolo que se usa con frecuencia en niños. Los regímenes de insulina tienen ciertas variaciones, tanto dentro de las regiones como entre diabetólogos pediátricos de un mismo país, lo que puede explicarse por la disponibilidad, el costo o la cobertura de seguro de las formulaciones de insulina más nuevas, o por preferencias y experiencias personales del paciente y su respectivo equipo de diabetes.

La evolución de las formulaciones de insulina con el paso de los años ha ampliado las opciones de tratamiento para las necesidades únicas de las personas jóvenes con diabetes. Los nuevos análogos de la insulina y las herramientas de tecnología para la diabetes han transformado el tratamiento con insulina en las últimas décadas. Las insulinas regular y NPH (isofánica)/ultralenta que se usaron durante el DCCT han sido sustituidas por formulaciones de insulina

de generaciones más nuevas en muchos países. Se desarrollaron análogos de insulina de acción rápida y de liberación prolongada para ofrecer un perfil insulínico más fisiológico.

La disponibilidad de las nuevas insulinas y el uso de la nueva tecnología mejoraron el manejo de la diabetes. El mayor riesgo de una hipoglucemia grave era un efecto adverso de la terapia intensiva durante el DCCT¹. En contraste con la experiencia del DCCT, los estudios recientes de grandes registros de diabetes han mostrado claramente una disminución de la relación de la hipoglucemia importante o grave con los objetivos glucémicos más bajos en las personas con DT1.⁴ Por otra parte, el efecto perjudicial de la hiperglucemia sobre el cerebro en desarrollo ha sido preocupante y resalta la importancia de controlar tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia.⁵

4. FORMULACIONES DE INSULINA

Las formulaciones de insulina (aprobadas para uso pediátrico) se enumeran en la Tabla 1, y están clasificadas en tres grupos

principales como insulinas prandiales, insulinas de acción intermedia e insulinas basales de liberación prolongada. En general, las insulinas prandiales constan de insulinas de acción rápida creadas para inyección en bolo antes de las comidas o para uso en bombas de insulina. Las insulinas basales son insulinas de liberación prolongada creadas para inyección no más de una o dos veces por día.

4.1 Insulinas prandiales

Los bolos de insulinas prandiales intentan imitar la secreción de insulina endógena en respuesta a una comida. En respuesta al consumo de alimentos, normalmente las células beta liberan insulina en una primera fase rápida, seguida de una segunda fase con liberación prolongada de insulina a la circulación portal. Las insulinas de acción rápida (IAR) se desarrollaron para imitar más detalladamente la respuesta fisiológica de la insulina endógena humana ante el consumo de alimentos, para mejorar el control de las fluctuaciones posprandiales de la glucemia y para reducir el riesgo de hipoglucemia.⁶ Se puede administrar un bolo de insulina IAR correctivo antes de comer o entre comidas para normalizar la glucemia.

Tabla 1. Tipos de preparaciones de insulina (aprobados en pediatría) y perfiles de acción en administración subcutánea (SC).

Tipo de insulina	Inicio de la acción (h)	Pico de la acción (h)	Duración de la acción (h)
Insulinas prandiales			
Análoga de acción ultrarrápida (Faster Aspart)	0.1-0.2	1-3	3-5
Análogas de acción rápida (aspart, glulisina y lispro ^{***})	0.15-0.35	1-3	3-5
Regular/soluble (de acción rápida)	0.5-1	2-4	5-8
Insulina de acción intermedia			
NPH*	2-4	4-12	12-24**
Análoga basal de acción rápida			
Glargina ^{***}	2-4	8-12	22-24**
Detemir	1-2	4-7	20-24**
Glargine U300	2-6	Pico mínimo	30-36
Degludec	0.5-1.5	Pico mínimo	>42

* NPH = Protamina neutra de Hagedorn, insulina isofánica.

** La duración de acción puede ser más breve.

*** Formulación biosimilar aprobada en algunos países.

Nota al pie: Todas las insulinas deben usarse en condiciones de "Buenas prácticas de elaboración/Buenas prácticas de laboratorio". Los picos y la duración de la acción de una formulación específica de insulina se ven afectados por la dosis, p. ej., las dosis grandes tienden a durar más que las dosis pequeñas.

4.1.1 Insulina regular (de liberación a corto plazo)

La insulina regular soluble (idéntica a la insulina humana) se sigue usando como componente fundamental en muchas partes del mundo, ya sea:

- Como inyecciones en bolo antes de comer en regímenes de insulina basal-bolo (administrada de 20 a 30 minutos antes de comer) junto con insulina de acción intermedia 2-3 (o incluso 4) veces por día o una análoga basal de liberación prolongada administrada una o dos veces por día.

- O combinada con insulina de acción intermedia en un régimen de dos veces por día.

4.1.2 IAR

La insulina de acción rápida (IAR) se fabrica modificando la insulina humana, concretamente cambiando la secuencia de aminoácidos o añadiendo cadenas de ácidos grasos libres a la molécula original que conduce principalmente a una absorción alterada por parte del tejido subcutáneo. Estas alteraciones atienden uno de dos propósitos

principales: (1) imitan la secreción fisiológica de insulina prandial acelerando la absorción de insulina en el torrente sanguíneo para un inicio rápido de la acción en relación con la insulina regular humana y (2) tienen una acción de duración más breve que proporciona más tiempo para controlar los NG posprandiales a la vez que previene una hipoglucemia posterior.

Las IAR tienen un inicio de acción más rápido y una duración de actividad más breve en comparación con la insulina regular humana cuando se administran por vía subcutánea. Este perfil de acción de reducción de la glucosa de la IAR permite la inyección de insulina más cerca del momento en que se empieza a comer, permitiendo un control glucémico posprandial con más flexibilidad en la vida diaria. En resumen, 1 unidad de IAR tiene el mismo efecto de disminución de la glucosa que 1 unidad de insulina regular; no obstante, el perfil de tiempo difiere entre la insulina regular y la IAR.

Hay tres IAR aprobadas para ser usadas en pacientes adultos y pediátricos: insulina lispro (que se puede indicar a todas las personas independientemente de su edad), insulina aspart (a partir de 1 año de edad) e insulina glulisina (a partir de 6 años de edad). Las tres IAR difieren en su composición de aminoácidos y propiedades químicas, pero no se han reportado diferencias clínicas relevantes en los resultados en cuanto a tiempo de acción y duración.⁷⁻¹⁰ Todas tienen un inicio rápido y una duración de acción más corta que la insulina regular (Tabla 1).

Al usar IAR, recomendamos tener en cuenta los siguientes puntos:

- Lo ideal es administrar 10-15 minutos antes de comer o inmediatamente antes de las comidas, dada la sólida evidencia de que la acción rápida no solo reduce la hiperglucemia posprandial, sino también que es posible que se reduzca la hipoglucemia nocturna.¹¹⁻¹⁵
- En casos excepcionales, con el objetivo de hacer coincidir el consumo real de alimentos con la insulina de manera más precisa y minimizar el potencial de hipoglucemia en personas con hábitos de alimentación erráticos, se puede administrar la IAR después de las comidas para ajustar con más exactitud las dosis de insulina.¹⁴ Sin embargo, la dosificación de insulina antes de las comidas provoca valores de glucemia posprandial más bajos en los niños con hábitos alimentarios más predecibles.¹¹
- Cuando hay presencia de hiperglucemia, la IAR debe administrarse antes de comer.
- Las IAR corrigen la hiperglucemia, con o sin cetosis, más rápido que la insulina soluble debido a la acción más rápida de disminución de la glucosa.
- Se usan como bolos a la hora de las comidas o los refrigerios en combinación con insulinas de liberación más prolongada (ver los regímenes de bolos basales).
- Se usan en bombas de insulina.

4.1.3 Insulinas de acción ultrarrápida

El comienzo y el final más rápidos de la acción de la insulina, replicando la acción de la insulina fisiológica, es sumamente deseable para proporcionar un mayor control glucémico, minimizar los episodios de hipoglucemia y reducir el aumento de peso.

Las insulinas de acción ultrarrápida están diseñadas para mejorar el perfil de acción en relación con el tiempo de las insulinas prandiales para cubrir el aumento rápido de la glucemia después de las comidas, y podrían ser particularmente útiles para bombas y sistemas de administración automática de insulina (AAI). Como la insulina humana y las IAR suelen existir en solución como hexámeros estables, el retraso de la absorción se compensa en gran parte por el tiempo que tardan los hexámeros en disociarse en monómeros y dímeros antes de ingresar al torrente sanguíneo. La insulina aspart, de acción más rápida, contiene como excipientes niacinamida y L-arginina para acelerar la formación de monómeros. Esta nueva insulina tiene un comienzo y un final de acción más rápido que la insulina aspart y debería controlar mejor los picos de NG posprandiales y causar menos hipoglucemia horas más tarde.¹⁶ La insulina aspart, de acción ultrarrápida, ha sido aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medical Agency*, EMA) para niños a partir de 1 año de edad y la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*, FDA) de los EE. UU. para niños a partir de 2 años de edad.¹⁶

En niños y adolescentes con DT1 (1-18 años), la *Faster Aspart*, de acción más rápida, a la hora de comer y después de comer, combinada con la insulina *degludec*, proporcionó un control glucémico eficaz en comparación con la insulina aspart en un ensayo clínico doble ciego aleatorizado, realizado en varios centros, de 26 semanas de duración. No hubo preocupaciones adicionales de seguridad respecto a la *Faster Aspart* en comparación con la insulina aspart durante todo el estudio.

La lispro de acción ultrarrápida está aprobada para adultos con diabetes. Se han investigado la farmacodinámica y la farmacocinética de la lispro de acción ultrarrápida en un estudio de comidas a pequeña escala en niños (6-18 años); no obstante, todavía no está aprobada para las personas jóvenes con diabetes.

Se están estudiando otros análogos de insulina de acción ultrarrápida experimentales (*BioChaperone® Lispro*, AT 247)¹⁷ en sujetos adultos con diabetes.

El polvo de insulina humana para inhalar es la insulina exógena de acción más rápida, dado que se absorbe rápidamente en los pulmones eliminando los retrasos posteriores a la inyección subcutánea. Su uso está aprobado para adultos con diabetes, pero todavía no está aprobado para niños. Hay un ensayo clínico en proceso sobre el uso pediátrico de esta insulina para inhalar.

4.2 Insulina de acción intermedia

Durante más de medio siglo, la NPH (protamina neutra de Hagedorn) isofánica era la principal forma de insulina basal que se usaba. La adición de protamina a la insulina retrasó la disociación de la insulina y ralentizó la absorción de monómeros de insulina en el torrente sanguíneo. La acción de la NPH dura más que la de la insulina regular humana, pero no es suficiente para sostener las necesidades fisiológicas de insulina basal de las personas con deficiencia de insulina grave cuando se administra una vez por día. Su perfil de acción requiere que se administre dos veces por día para proporcionar la insulina de respaldo necesaria para regular la lipólisis y la producción de glucosa hepática.¹⁸ La estrategia resulta obstaculizada por un pequeño pico que ocurre 4-7 horas después de su administración.^{19,20}

Los regímenes de insulina basados en insulinas NPH de acción

intermedia y de liberación a corto plazo (regular) se han utilizado durante décadas para regular los NG; no obstante, su capacidad para lograr una glucemia óptima es acotada dadas las limitaciones de los perfiles de acción de la insulina. En primer lugar, el uso de NPH requiere de un cronograma fijo de comidas y refrigerios durante el día para evitar eventos de hipoglucemia. En segundo lugar, algo aún más problemático: el pequeño pico de acción que ocurre con la dosis de la noche de NPH. Este pico de disminución de la glucosa ocurre en el momento de necesidad de insulina mínima, entre la medianoche y las 4 a. m., lo que aumenta el riesgo de hipoglucemia nocturna.²¹ Además, el efecto de la dosis se disipa en las primeras horas de la mañana (entre las 4 y las 8 a. m.), durante el tiempo de más requisito de insulina, lo que contribuye a la hiperglucemia matinal y el llamado “fenómeno del alba”.²² Un tercer problema de la insulina NPH es la alta variación día tras día de su acción reductora de glucosa.¹⁹ Es preciso volver a suspender la insulina NPH haciéndola girar lentamente entre 12 y 15 veces antes de su inyección. Si no se vuelve a suspender la NPH de manera suficiente, se incrementará la variabilidad día tras día del efecto de reducción de la glucosa y eso se verá reflejado en una mayor variabilidad glucémica y en hipoglucemia.²³ Se ha verificado en varios estudios la mayor variabilidad de la acción de reducción de la glucosa de la insulina NPH en comparación con insulinas basales más nuevas.^{19,24,25}

No obstante, el uso de insulina NPH tiene algunas ventajas. Cuesta menos que muchas otras insulinas basales. La cantidad de inyecciones de insulina diarias puede reducirse, porque la NPH se puede mezclar con una IAR. El pico de acción de la NPH administrada por la mañana puede brindar cierta cobertura de insulina para el refrigerio de la mañana o para el almuerzo en los niños que van a la escuela, quienes tienen recursos limitados para inyectarse insulina en la escuela y que almuerzan siempre a la misma hora, con un contenido de carbohidratos constante cada día.^{26,27} La NPH se ha usado con insulina regular para prevenir la hiperglucemia provocada por instancias de alimentación por sonda intermitente en personas con DT1 y DT2.^{28,29} Además, se puede usar como puente a las insulinas basales de liberación más prolongada que se administran por las noches, cuando se hace la transición de la insulina IV por las mañanas o durante el período de luna de miel.^{27,30}

4.3 Análogos de la insulina basal

Un análogo de la insulina basal pretende imitar el perfil de secreción constante de insulina de un páncreas sano en estado de ayuno. La secreción de insulina basal es fundamental para detener la cetogénesis y la producción de glucosa hepática. La cobertura de insulina basal se puede lograr a través de análogos de insulina basal de inyección subcutánea que se agrupan como insulinas de liberación prolongada o por infusión subcutánea continua de análogos de insulina de acción rápida con una bomba de insulina.

Glargina. La insulina glargina fue el primero de los análogos de insulina de la nueva generación y eliminó, en gran parte, la necesidad de administrar NPH dos veces por día. Para obtener la glargina se hicieron dos modificaciones a la estructura de la insulina humana, que incluyen una sustitución de asparagina por glicina en la posición A21 y dos residuos de arginina unidos al carboxilo terminal de la

cadena beta. El cambio resultante del punto isoeléctrico hace que la glargina sea soluble en un pH de 4 y que se precipite en el pH neutro de la grasa subcutánea. Esto permite la liberación lenta y constante de insulina glargina, desde su estructura cristalina, durante un período aproximado de 24 horas sin que haya un pico. La acidez mientras está en solución ha generado quejas de las personas debido a que sienten escozor y ardor durante la inyección; no obstante, los estudios parecen demostrar que ofrece una mejor calidad de vida y más satisfacción en comparación con la NPH.³¹⁻³³

Un estudio en varios países, aleatorizado y controlado con 125 niños de entre 2 y 6 años de edad que usaron sensores de glucosa en forma continua demostró que la glargina administrada una vez por día era tan eficaz como la NPH administrada dos veces por día.³⁴ Si bien el ideal es minimizar las inyecciones y mantener la administración de glargina en una vez por día, hay situaciones que podrían justificar un régimen de dos veces por día.^{35,36}

Detemir. En la insulina detemir se omite el aminoácido treonina en B30 y hay un ácido graso de 14 carbonos unido covalentemente a la lisina en B29. La cadena lateral de ácido graso estabiliza los hexámeros y prolonga la persistencia de la insulina detemir en el lugar de la inyección ralentizando la disociación hexamérica y su posterior absorción monomérica. Además, la cadena de ácido graso permite la unión a la albúmina en suero y reduce la cantidad de insulina libre disponible para interactuar con los receptores de insulina. Por consiguiente, la disposición de detemir hacia los tejidos periféricos y su eliminación del organismo son más lentas que en el caso de la insulina regular. La insulina detemir tiene un comienzo de acción lento, hace un pico luego de 4-7 horas y la duración de la acción puede llegar a 20-24 horas. Luego, el complejo se disocia en un marco de tiempo de entre 6 y 23 horas. A título anecdótico, la insulina detemir causa menos dolor a nivel local en comparación con la inyección de glargina, que es una solución ácida.

Se puede administrar detemir una o dos veces por día, según las necesidades clínicas y el control del NG, pero con frecuencia es preciso administrar dos dosis debido a su menor duración en comparación con la glargina. En un estudio pediátrico, el 70 % de los participantes usaron detemir dos veces por día.³⁷ En otro ensayo, la insulina detemir dos veces por día no mostró ninguna ventaja clínica respecto a una vez por día, pero los participantes que estaban atravesando la pubertad en forma activa solían necesitar tratamiento dos veces por día.³⁸

Al hacer la conversión entre otras insulinas basales y detemir, quienes recetan deben ser conscientes de que probablemente se necesiten dosis más altas de detemir en comparación con la glargina para lograr el mismo control glucémico.³⁹

La insulina detemir se caracteriza por tener un perfil farmacocinético más reproducible que la glargina en niños y adolescentes con DT1. En comparación con la glargina, detemir demostró, en un ensayo comparativo aleatorizado doble ciego en niños de entre 8 y 17 años con DT1, que tiene menos variabilidad dentro del sujeto.⁴⁰ Se ha demostrado que el uso de detemir reduce el riesgo de hipoglucemia general y nocturna en comparación con la NPH en un estudio de 52 semanas²⁴ y una reducción del riesgo de hipoglucemia nocturna y grave en comparación con la glargina en un estudio en varios centros.⁴¹

En los adultos, los estudios con detemir han mostrado menos aumento de peso, lo que también se observó en los niños y adolescentes. Si bien el mecanismo exacto sigue sin estar claro, es probable que el efecto de la insulina detemir que evita el aumento de peso pueda explicarse por una combinación de mecanismos.⁴² Los estudios en seres humanos han mostrado cambios en los mecanismos cerebrales que conducen a una disminución del apetito con la infusión de detemir, así como también un uso hepático preferencial respecto al tejido periférico, lo que genera menos lipogénesis.⁴²⁻⁴⁷

Detemir está aprobada por la EMA para niños a partir de 1 año de edad y por la FDA para niños a partir de los 2 años.

Glargina U300. Glargina U300 es una formulación más concentrada (300 unidades/ml) del producto original de insulina glargina U100 (Lantus®); en consecuencia, los perfiles farmacocinético y farmacodinámico son más planos y la duración de acción es mayor (>24 h) debido a una liberación más gradual y prolongada desde el depósito subcutáneo más compacto. Hay menos variación diurna de la actividad de reducción de la glucosa con U300 en comparación con la misma dosis de glargina U100.⁴⁸ El efecto total de reducción de la glucosa podría no ser evidente por lo menos hasta pasados 3 a 5 días de uso. El ensayo EDITION 4, que fue un estudio aleatorizado en adultos con DT1, y el ensayo EDITION JUNIOR, que se enfocó en personas con DT1 de entre 6 y 17 años de edad, mostraron que la glargina U300 no era inferior a la glargina U100, con índices similares de hipoglucemia y de control glucémico.⁴⁹ No obstante, algunos estudios han demostrado que la glargina U300 redujo la hipoglucemia nocturna y mejoró la estabilidad glucémica en comparación con la glargina en los adultos con DT1.^{50,51}

U300 está aprobada por la EMA y la FDA para niños a partir de 6 años de edad.⁵²

Degludec. Degludec es un análogo nuevo de acción ultraprolongada (el efecto de reducción de la glucosa dura más de 24 horas después de la inyección subcutánea). La molécula de insulina degludec se estructura omitiendo la treonina en B30 de la molécula de insulina humana y uniendo una cadena lateral a la lisina de B29, compuesta por ácido glutámico y un ácido graso de 16 carbonos con un grupo de ácido carboxílico terminal. Degludec forma multihéxmeros solubles después de la administración subcutánea, lo que posteriormente se disocia despacio y da como resultado una liberación lenta y estable de los monómeros de degludec en el torrente sanguíneo. Además, la unión de los monómeros a la albúmina del torrente sanguíneo ralentiza la disposición de degludec hacia los tejidos periféricos y la eliminación del organismo, extendiendo la acción durante hasta 42 horas o más. Como la vida media de degludec es de 25 horas, se hacen ajustes de dosis cada 3 o 4 días sin acumular insulina.⁵³ La farmacocinética permite además mucha flexibilidad en cuanto a la administración de las dosis, y los adultos pueden recibirla una vez al día, a cualquier hora, siempre y cuando hayan pasado 8 horas desde la inyección anterior.⁵⁴

Los resultados en personas jóvenes indican que las propiedades de liberación prolongada de degludec también se conservan en este grupo etario.⁵⁵ Se espera una acción de reducción de la glucosa más constante con degludec una vez que se logra la estabilidad. La larga vida media de este análogo basal de liberación prolongada se traduce en menos fluctuaciones entre picos altos y caídas y una acción de reducción de la glucosa más constante (perfil más plano de acción en relación

con el tiempo) en un lapso de 24 horas. Además, el perfil de acción ultraprolongada de degludec debería permitir que los niños tengan menos restricciones de tiempo respecto a la administración de insulina basal de un día al otro, lo que podría ser beneficioso en los estilos de vida erráticos que suelen tener los adolescentes.

En el ensayo de regulación pediátrica se comparó la administración de insulina degludec una vez por día con la administración de insulina detemir una o dos veces por día, con insulina aspart prandial, en un ensayo aleatorizado y controlado con tratamiento hasta alcanzar un objetivo, en niños de entre 1 y 17 años con DT1 que se llevó a cabo durante 26 semanas (350 participantes), seguido de una extensión de otras 26 semanas (280 participantes). Degludec logró un manejo glucémico a largo plazo equivalente, según lo medido mediante HbA1c, con una reducción importante de la glucosa en plasma en ayunas, a una dosis de insulina basal 30 % inferior en comparación con la detemir. Los índices de hipoglucemia no difirieron mucho entre los dos grupos de tratamiento; no obstante, la hiperglucemia con cetosis se redujo significativamente en las personas tratadas con degludec, posiblemente ofreciendo un beneficio particular a personas con tendencia a la CAD.⁵⁶ La degludec está aprobada por la EMA y por la FDA para niños con diabetes a partir de 1 año de edad.⁵⁷

Análogos basales una vez por semana. Hay investigaciones en proceso para desarrollar análogos de insulina basal nuevos, con una administración prevista de una vez por semana. La insulina basal semanal icodec de liberación ultraprolongada incluye tres sustituciones de aminoácidos (A14Glu, B16His, B25His) que aumentan la estabilidad molecular y reducen la degradación enzimática y la eliminación de insulina mediada por un receptor. El ácido graso eicosano de 20 carbonos se une a la cadena de aminoácidos de la insulina a través de un enlace hidrofílico que produce una unión duradera a la albúmina circulante y una liberación muy prolongada. Estas modificaciones extienden la vida media de la insulina icodec a aproximadamente 8 días, con un perfil farmacocinético plano y estable, leves fluctuaciones entre picos altos y caídas y eficacia en la reducción distribuida de manera uniforme de la glucosa con un intervalo de dosis semanal. Actualmente no hay datos pediátricos para insulinas de administración una vez por semana.^{58,59}

4.4 Insulina premezclada

As insulinas bifásicas contém uma quantidade fixa de uma mistura de Las insulinas premezcladas contienen una mezcla fija proporcional de insulinas basales e insulinas para antes de las comidas y no suelen usarse a modo de rutina en la atención de la diabetes en niños. Las insulinas premezcladas eliminan la flexibilidad que ofrecen los ajustes separados de los dos tipos de insulina, lo cual resulta particularmente útil para los niños con ingesta alimentaria variable.

Si bien no se recomiendan, las insulinas premezcladas se usan, con poca frecuencia, para reducir la cantidad de inyecciones cuando hay problemas de cumplimiento del régimen. Los datos acerca del uso de insulinas premezcladas en los niños son limitados. Hay cierta evidencia que sugiere un menor control metabólico cuando se usan insulinas premezcladas en los adolescentes. Se han reportado índices más altos de CAD y riesgo de hipoglucemia grave en los niños, adolescentes y adultos jóvenes con DT1 que usaron insulina premezclada en comparación con un régimen de insulina basal-bolo.⁶⁰

Tradicionalmente, las insulinas premezcladas fueron una mezcla de NPH e insulina regular (o de acción rápida). Las insulinas premezcladas disponibles en varios países tienen distintas proporciones de NPH/insulina regular (rápida): 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70, 40:60, 50:50. Las insulinas premezcladas son adecuadas para usar en dispositivos de inyección tipo pluma, pero hay que volver a suspender la insulina inclinando o haciendo rodar la pluma 20 veces para asegurarse de que la insulina NPH vuelva a suspenderse de manera completa y uniforme.²³

La adición más reciente al grupo de análogos de insulina premezclada es una mezcla de insulina aspart de acción rápida (30 %) con insulina degludec de liberación prolongada (70 %). La premezcla de insulinas degludec y aspart mostró propiedades farmacodinámicas similares a las dos inyecciones administradas por separado; las características de absorción rápida de la aspart y el perfil plano y estable de la degludec se mantuvieron por separado, por lo que la dosis se puede ajustar fácilmente.⁶¹

La combinación de degludec/aspart está aprobada para niños con diabetes por la EMA (niños a partir de 2 años de edad) y por la FDA (niños a partir de 1 año de edad).⁶²

4.5 Seguridad de los análogos de insulina

Como los análogos de la insulina son moléculas con estructura modificada en comparación con la insulina humana, se han planteado preocupaciones sobre su seguridad debido a los cambios de la mitogenicidad in vitro.⁶³ Se ha postulado que existe un posible vínculo entre la glargina y el cáncer, pero en 2013 la EMA llegó a la conclusión de que los medicamentos con insulina glargina (Lantus®, Optisulin®, Sanofi) para la diabetes no suponen ningún aumento en el riesgo de cáncer.⁶⁴

4.6 Insulinas biosimilares

Las insulinas biosimilares demuestran similitud con las insulinas existentes. En contraste con los fármacos genéricos, que se cree que son químicamente idénticos a su producto de referencia, los biológicos, como la insulina, exhiben leves diferencias respecto a sus contrapartes disponibles, dado que se usan distintas técnicas de elaboración y distintos materiales (p. ej. células hospedadoras, tejidos). La transición normativa de la FDA en relación con las insulinas en marzo de 2020 abrió un camino en la regulación para los productos de insulina biosimilar en Estados Unidos y eso llevó a la aprobación de tres[quatro?] insulinas glargina biosimilares (Basaglar, aprobada por la FDA para niños a partir de 4 años de edad, Abasaglar, aprobada por la EMA para niños a partir de 2 años, Semglee, aprobada por la FDA para niños a partir de 6 años, aprobada por la EMA para niños a partir de 2 años de edad, Rezvoglar, aprobada por la FDA para niños) y una insulina lispro biosimilar para adultos y niños con diabetes (Admelog, aprobada por la FDA y la EMA para niños a partir de 4 años de edad en 2017, Kixelle, insulina aspart aprobada por la EMA para niños a partir de 1 año en 2021, Sar-Asp, aprobada por la EMA para niños a partir de 1 año en 2020).^{65,66}

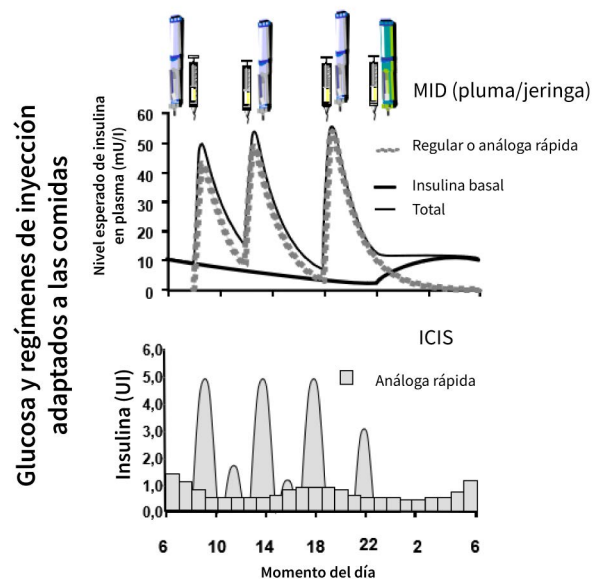
4.7 Concentraciones de insulina

La concentración de insulina más ampliamente disponible es de 100 UI/ml (U100). Las insulinas regulares y NPH están disponibles en viales de 40 UI/ml en algunos países. La jeringa para administrar la insulina de

40 UI/ml (tapón rojo) es diferente a la de 100 UI/ml (tapón anaranjado). Hay formulaciones más concentradas (U200, U300, U500) de algunos tipos de insulina disponibles para tratar la hiperglucemia en personas con resistencia a la insulina grave (p. ej. personas que necesitan más de 200 unidades de insulina por día en total); por lo general, esto ocurre en adultos.

Los niños muy pequeños, bebés y menores de tres años de vez en cuando necesitan dosis pequeñas de insulina; por lo tanto, podrían beneficiarse de una insulina diluida que permita administrar dosis más precisas y medir la insulina en incrementos de menos de 1 unidad. La insulina se diluye con un diluyente proporcionado por el fabricante. Las insulinas aspart, lispro y NPH tienen diluyentes especiales elaborados por los fabricantes de insulina. Ha habido algunos informes sobre el uso de solución salina normal para diluir ciertos tipos de insulina cuando no hay diluyente del fabricante a disposición. La insulina de acción rápida se puede diluir en una proporción de 1:10 (U10) o U50 con diluyente estéril para NPH y se puede guardar durante 1 mes⁶⁷ para usarse en bombas para bebés o niños muy pequeños. La insulina diluida en una proporción de 1:5 (insulina U20, 20 unidades/ml) se ha utilizado con éxito durante tratamientos con insulina automatizados en niños pequeños (3-6 años) con DT1.⁶⁸⁻⁷² Los errores de dosificación con concentraciones de insulina no convencionales pueden ser graves. Es preciso poner especial atención en la dilución y extracción de la insulina con la jeringa. Los profesionales deben asegurarse de que las personas estén bien educadas sobre cómo usar las insulinas concentradas y diluidas antes de iniciar el tratamiento. Hay que prestar atención para cerciorarse de que se suministre la misma concentración cada vez que se reciban nuevos insumos. Los padres y madres con hijos que usen insulina diluida deben informar a los médicos el tipo de insulina que han estado usando si transfieren la atención de su hijo a una nueva clínica o si buscan atención médica con un médico que no está familiarizado con la atención del niño, como un médico de una sala de emergencia, para minimizar los errores de dosificación de insulina.

Figura 1. Representación esquemática de regímenes de insulino terapia de uso frecuente en niños con diabetes.



5. PRINCIPIOS DE LA INSULINOTERAPIA

5.1 Regímenes de insulina

La elección del régimen de insulina depende de la disponibilidad y asequibilidad de los insumos que cada sistema de salud ofrezca y de las características personales de cada paciente. Como la falta de insulina sigue considerándose un factor importante que influye sobre las opciones terapéuticas, en particular en los niños con DT1 de todo el mundo, uno de los cinco objetivos de cobertura global de la OMS a alcanzar para 2030 es que el 100 % de las personas con DT1 tengan acceso a la insulina y a la vigilancia de la glucosa.

Pese a las claras recomendaciones sobre objetivos de manejo de la insulina en los niños y adolescentes con DT1, existe una variación considerable entre regímenes terapéuticos, y la nomenclatura es confusa, pero se ha propuesto la clasificación que se incluye a continuación⁷³ para la administración de la insulina, la que se exhibe en la Figura 1.

I. Glucosa y regímenes de inyección adaptados a las comidas

- La insulina prandial debe inyectarse antes de cada comida, y lo ideal es administrar una dosis también antes de los refrigerios. Las dosis de insulina se ajustan basadas en el nivel de glucosa previo a las comidas, la composición de la comida (en particular la cantidad y el tipo de carbohidratos) y la actividad física prevista para las horas siguientes. Los requisitos diarios de la insulina prandial constituyen aproximadamente entre el 55 % y el 70 % de la dosis total diaria.
- El análogo basal/de liberación prolongada se administra una o dos veces por día y constituye aproximadamente entre el 30 % y el 45 % de la dosis total diaria.
- Insulina de acción rápida inmediatamente antes^{11,12} y ajustada a la glucemia, al contenido de las comidas y a la actividad diaria. Los análogos de acción rápida tal vez necesiten 15-20 minutos para alcanzar el máximo efecto, en especial en el desayuno.^{74,75} Los análogos de acción ultrarrápida se pueden administrar más cerca de las comidas.⁷⁶⁻⁸⁰ Si se usa insulina regular como insulina prandial, debe administrarse 20-30 minutos antes de cada una de las comidas principales.⁸¹

II. Terapia con bomba

- La terapia con bomba de insulina se comenta detalladamente en el capítulo “Tecnología: administración de insulina” (ver los detalles en el Capítulo 17 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre tecnología: administración de insulina).

III. Regímenes menos intensivos y de dosis fija

- Los regímenes menos intensivos incluyen:
 - Dos o tres inyecciones diarias usando una mezcla de insulinas de acción a corto plazo, de acción rápida o de acción intermedia.
 - Tres inyecciones diarias usando una mezcla de insulinas de acción a corto plazo, de acción rápida o de acción intermedia. Más allá del período de remisión o de luna de miel, los regímenes de dos inyecciones no pueden controlar la glucemia y pueden causar hipoglucemia (en particular

en el contexto de inseguridad alimentaria) e hiperglucemia frecuentes.

- Se han utilizado distintas variaciones del momento de administración, pero todos estos esquemas terapéuticos requieren de un cronograma estricto de comidas e inyecciones.
- La insulina prandial se ajusta por niveles de glucosa y contenido de carbohidratos.
- Regímenes de dosis de insulina fija
 - La dosis de insulina fija, sin ajuste o con ajuste mínimo respecto a las comidas diarias variables. La dosis de insulina define las posteriores horas de las comidas y su cantidad de carbohidratos. Debido a la flexibilidad limitada, esto impone desafíos importantes para hacerla coincidir con la variación diaria del consumo de alimentos y de la actividad de los niños y adolescentes.

Dichos regímenes, que constan de dos inyecciones diarias de una mezcla de insulinas de acción a corto plazo o de acción rápida e insulinas de acción intermedia (antes del desayuno y de la cena o la comida principal de la tarde/noche), se pueden elegir durante un período de tiempo breve para reducir la cantidad de inyecciones cuando la adherencia al régimen es problemática o durante el período de luna de miel.

La insulina basal sola, la insulina premezclada sola o las combinaciones de insulina libre mezcladas no son recomendables para el tratamiento de DT1 salvo que no haya otra opción.

6. PAUTAS SOBRE LA DOSIFICACIÓN DE INSULINA

La dosificación adecuada de insulina es aquella que logre el mejor control glucémico en una persona sin causar hipoglucemia ni hiperglucemia y que reduzca la probabilidad de desarrollar complicaciones a largo plazo. La dosificación de insulina puede depender de varios factores, como por ejemplo:

- Edad
- Peso
- Etapa de la pubertad
- Duración y fase de la diabetes
- Estado de los sitios de inyección
- Ingesta y distribución nutricionales
- Patrones de ejercicio
- Rutina diaria
- Resultados del monitoreo de glucemia y hemoglobina glicada
- Enfermedad intercurrente
- Ciclos menstruales

Dentro de las primeras semanas posteriores al comienzo de la insulino terapia, es común que una persona joven con diabetes recién diagnosticada entre en una fase de remisión parcial, también conocida como período de luna de miel, con un aumento de la producción de insulina endógena. Durante la fase de remisión parcial, la dosis diaria total de insulina suele ser <0.5 UI/kg/día.

Los niños prepuberales (fuera de la fase de remisión parcial) suelen necesitar de 0.7 a 1.0 UI/kg/día y, durante la pubertad, los requisitos de insulina pueden aumentar a entre 1 y 2 UI/kg/día.⁸² Los requisitos elevados de insulina durante la pubertad se explican parcialmente por el aumento de la secreción de la hormona del crecimiento característica de esta etapa,⁸³ que provoca resistencia a la insulina; este es un fenómeno que se observa durante la adolescencia en las personas con y sin diabetes, pero que se exacerba en quienes tienen diabetes.⁸⁴⁻⁸⁶

Es posible que se observe un NG más alto durante la fase lútea del ciclo menstrual, mediada por la progesterona.^{87,88}

Distribución de la dosis diaria de insulina. En niños y personas jóvenes bajo regímenes de insulina basal-bolo, la insulina basal podría representar entre 30 % y 50 % del total diario de insulina y se administra de la siguiente manera:

- La glargina suele administrarse una vez por día, más o menos a la misma hora cada día. No obstante, es probable que muchos niños necesiten dos dosis diarias de glargina o una combinación con NPH para obtener una cobertura de insulina basal completa durante el día.^{36,89} La glargina se puede administrar antes del desayuno, antes de la cena o a la hora de acostarse, con el mismo efecto, pero los episodios de hipoglucemia nocturna ocurren con mucha menos frecuencia si la inyección se administra a la hora del desayuno.¹⁹ Al cambiar por glargina como insulina basal, será necesario reducir la dosis total de insulina alrededor de un 20 %, para evitar la hipoglucemia.⁸⁹ De ahí en adelante, la dosis deberá ajustarse de manera personalizada según las tendencias de glucemia.
- Por lo general, la detemir se administra dos veces por día en los niños.^{37,90} Cuando se hace una transición de NPH a detemir, se pueden usar las mismas dosis al principio, pero probablemente sea necesario aumentar la dosis de detemir según los resultados del CPGS.³⁹ Se ha utilizado un régimen de dos inyecciones por día, compuesto por una inyección de NPH por la mañana y una inyección de detemir por la noche, con IAR en el desayuno y en la cena, para optimizar el control glucémico durante la fase de luna de miel de la DT1, como puente hacia el tratamiento con bomba de insulina.²⁷ Existe una descripción de una amplia gama de ajustes de dosis en varios estudios a pequeña escala donde se cambió de insulina glargina a insulina degludec (100-150 % de la dosis de glargina).^{91,92} En las personas prepuberales hubo un aumento menor de la proporción de insulina basal respecto a la dosis diaria total de insulina.⁹²
- La degludec se administra una vez por día y se puede administrar en cualquier momento. En los pacientes pediátricos, la degludec suele administrarse a la misma hora del día, pero en los adultos se puede administrar en cualquier momento siempre y cuando hayan pasado 8 horas desde la inyección anterior. Esto beneficia a las personas con horarios erráticos, como los adolescentes, a quienes tienen horarios de trabajo variables o a las personas que viajan a distintos husos horarios. También es práctico cuando se usa de manera intercalada el tratamiento con bomba de infusión de insulina y las inyecciones, como ocurre con los deportistas o con los adolescentes que quieren descansar un tiempo de la bomba de insulina. No obstante, dado que la acción de la degludec dura

más de 24 horas, hay que tener cuidado de reducir la configuración basal de la bomba en aproximadamente un 20 % durante los primeros 1-2 días al cambiar de vuelta a la bomba con el fin de evitar la hipoglucemia.

- La glargina U300 se administra una vez por día, aproximadamente a la misma hora siempre. Dada su forma concentrada de glargina U100 y su consiguiente acción de mayor duración, es particularmente útil para las personas con altas necesidades de insulina basal, o para quienes desean una administración de insulina basal por la mañana sin necesidad de inyecciones adicionales de insulina basal por la noche.
- La insulina NPH se ha utilizado por las mañanas para ayudar a cubrir las necesidades de insulina basal durante el día y para casos de fluctuaciones glucémicas después de las comidas y los refrigerios en los niños que no pueden darse inyecciones de insulina en la escuela.²⁶

Cálculo de las dosis de insulina en bolo. En un tratamiento intensivo con insulina, un aspecto fundamental es calcular la dosis de insulina en bolo basándose en los contenidos de carbohidratos y en los niveles de glucosa.

- Se suele usar la “regla del 500” para obtener una proporción inicial al comenzar con el recuento de carbohidratos. Dividir 500 por la dosis total diaria, o sea insulina basal y en bolo, para averiguar la cantidad de carbohidratos en gramos que cubrirá 1 unidad de insulina en bolo (de acción a corto plazo, rápida o más rápida).⁹³ No obstante, puede que sea necesario adaptar la regla del 500 a cada caso particular para permitir la administración de más insulina en el desayuno y menos insulina en una comida que ocurra antes o inmediatamente después del ejercicio.⁹⁴ Esta “regla” podría ser diferente en bebés y niños muy pequeños, por lo que es posible usar una regla de 330 o de 250 (que administra 50-100 % más de insulina) en vez de 500 en los niños en edad preescolar. Para evaluar y personalizar mejor la dosificación de insulina del niño, es necesario observar reiteradamente y calcular la proporción adecuada entre insulina y CHO a partir de las comidas de la vida real. Ver más detalles en el Capítulo 23 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre manejo de la diabetes en preescolares.
- La proporción entre insulina y carbohidratos (PIC) para una comida individual, p. ej. el desayuno, se puede calcular dividiendo el contenido de carbohidratos en gramos por la dosis de insulina en unidades. Este método suele dar los resultados más precisos para una comida individual y puede usarse preferentemente para el desayuno, cuando suele haber más resistencia a la insulina. Si la glucemia antes y después de la comida difieren en más de 2 o 3 mmol/l (36-54 mg/dl), el factor de corrección (ver a continuación) se puede usar para calcular cuánto más (o menos) insulina debe administrarse para una comida dada.
- La ingesta de grasa y proteína afecta los requisitos de insulina y deberán tenerse en cuenta para decidir las dosis de bolo. Ver más detalles en el Capítulo 10 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre manejo nutricional en niños y adolescentes con diabetes.
- Se pueden usar dosis de corrección (también llamadas factor de sensibilidad a la insulina [FSI], factor de corrección) según la “regla

de 1800”, es decir, dividir 1800 por el total diario de dosis de insulina para obtener los mg/dl a los que 1 unidad de insulina de acción rápida bajará la glucemia; en el caso de grupos más resistentes a la insulina, el factor de sensibilidad a la insulina también se calculó dividiendo 1500 por la dosis total. Para los mmol/l, use la “regla de 100”, es decir, dividir 100 por el total diario de dosis de insulina.⁹⁵ La “regla de 1500” se puede aplicar cuando se usa insulina regular para dosis de corrección.

6.2 Ajustes de la dosis de insulina

Los ajustes de insulina son fundamentales para alcanzar los objetivos glucémicos. Hay que tener en cuenta los patrones diarios o semanales de glucosa y las tendencias medidas por el control personal de glucemia/glucosa en sangre (CPGS) o los patrones de VCG cuando se ajusten las dosis de insulina. La familia debe recibir educación y empoderamiento para llevar a cabo estos ajustes.

6.2.1 Poco después del diagnóstico

Hay que hacer ajustes de la insulina con frecuencia para lograr los NG objetivos poco después de un diagnóstico nuevo de DT1. Muchos centros hacen ajustes diarios de la insulina durante las primeras semanas de diagnóstico.⁹⁶ La aparición del período de luna de miel requiere de disminuciones drásticas e inmediatas en la dosis diaria de insulina para evitar la hipoglucemia.^{97,98}

6.2.2 Ajustes de la dosis de insulina para la diabetes bien establecida

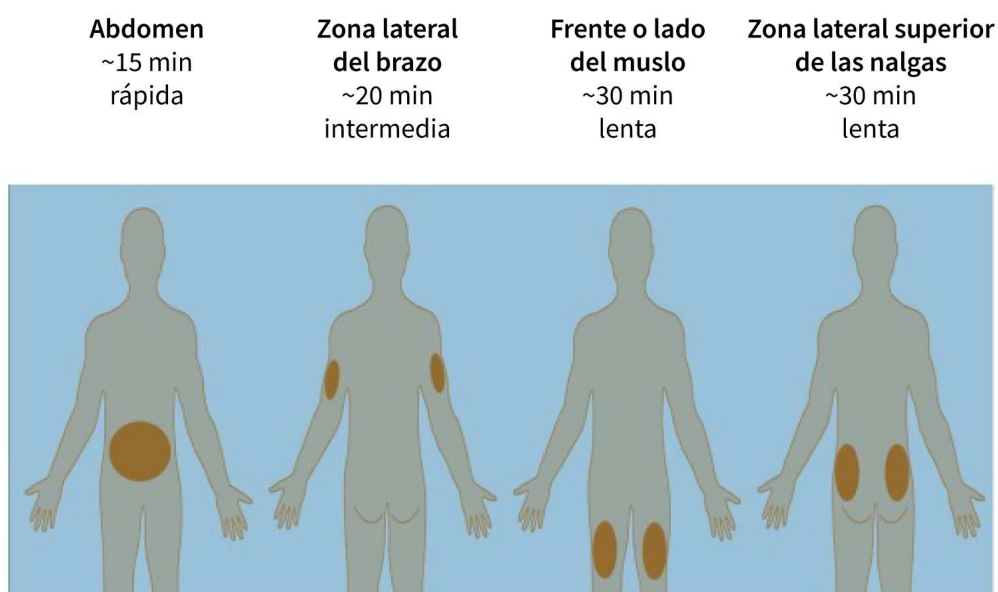
Los ajustes de la dosis de insulina se hacen antes de las comidas y de acuerdo con los niveles de glucosa, que se obtienen ya sea por CPGS o VCG frecuentes.⁸⁹ La dosis de insulina basal de liberación prolongada se ajusta para regular el nivel de glucosa en ayunas durante la noche. La

hiperglucemia posprandial se controla mejor mediante una inyección oportuna de insulina prandial y una cobertura de insulina suficiente para la ingesta de comida. Se debe añadir una dosis de corrección a la dosis de insulina prandial si el NG antes de comer estuviera por encima del rango objetivo. La prueba de glucosa posprandial que se hace en el momento del pico de insulina prandial (1.5-2 horas después de la inyección) es fundamental para determinar el efecto de reducción de glucosa de la dosis de insulina prandial.

6.3 Consejos para tendencias de desviación persistentes del NG objetivo

- Para los casos de nivel de glucosa elevado antes del desayuno, el consejo es aumentar la dosis de insulina previa a la cena o a la hora de acostarse, ya sea de acción intermedia o de liberación prolongada (se recomienda la determinación de la cantidad de glucosa durante la noche para asegurarse de que este cambio no provoque hipoglucemia nocturna).
- Para los casos de NG elevado después de comer, el consejo es aumentar la dosis de insulina previa a la comida, ya sea ultrarrápida, rápida o regular.⁹⁹
- Para los casos de NG elevado antes del almuerzo o la cena, el consejo es aumentar la insulina basal previa al desayuno, o aumentar la insulina de acción ultrarrápida, rápida o regular previa al desayuno si se estuviera en un régimen de insulina basal-bolo. No obstante, debe descartarse comer un refrigerio antes de la comida sin una dosis de insulina. Cuando se usa insulina de acción rápida en un régimen basal-bolo, la dosis o el tipo de insulina basal tal vez deba ajustarse si los NG suben varias horas después de comer (durante el estado de ayuno posprandial), ya que el análogo de la insulina hace mayor efecto de 2 a 3 horas después de la inyección.⁹⁵ Los bolos de

Figura 2. Representación esquemática de sitios de inyección y tiempo relativo de absorción de insulina.



La insulina (la regular, los análogos de insulina de acción rápida y la NPH) se absorbe más rápido desde el abdomen y la zona de los deltoides en comparación con los muslos y las nalgas. Se ha reportado que las preparaciones de insulina de liberación prolongada son menos susceptibles a los cambios de ritmo de absorción según el sitio de inyección.

insulina omitidos a la hora de las comidas son una de las principales causas de glucemia deficiente en niños y adolescentes con diabetes. La omisión de más de 1 inyección relacionada con las comidas por semana lleva a un aumento de la HbA1c de 0.3-0.8 %, ^{100,101} Hay métricas de cumplimiento nuevas y prometedoras que se pueden interpretar con facilidad y usar para la intervención temprana con el fin de mejorar el seguimiento del plan de tratamiento durante las visitas clínicas. ¹⁰²

- La administración de análogos de insulina de acción rápida alrededor de 15 minutos antes de las comidas resulta en fluctuaciones de glucosa posprandial más bajas y más tiempo transcurrido en el rango de 3.5-10.0 mmol/l, sin aumentar el riesgo de hipoglucemia. ⁷⁵
- Cuando se usa el recuento de carbohidratos, las elevaciones constantes de los niveles de glucosa después de comer podrían requerir ajustes a la proporción entre insulina y carbohidratos. ¹⁰³ Si la hiperglucemia posprandial persiste después de corregir la dosificación de insulina, debe revisarse el factor de sensibilidad a la insulina.
- La hipoglucemia inexplicable requiere de una nueva evaluación de la insulino terapia y las dosis. La hiperglucemia inexplicable podría ser causada por un “fenómeno de rebote”, que se describe como hipoglucemia seguida de hiperglucemia potenciada por un exceso de comida para tratar la hipoglucemia sola junto con los efectos de la contrarregulación hormonal.
- Tal vez sean necesarios los ajustes de insulina día tras día por las variaciones en las rutinas de estilo de vida, en especial el ejercicio o los cambios en la dieta.
- El asesoramiento especial puede ser útil cuando hay cambios de rutinas, viajes, paseos escolares, días festivos en los que no hay clase, campamentos para personas con diabetes u otras actividades que podrían requerir ajustes de la dosis de insulina.

7. ADMINISTRACIÓN Y ALMACENAMIENTO DE INSULINA

7.1 Inyección y absorción de insulina

7.1.1 Técnica de inyección (TI)

La técnica de inyección de insulina adecuada es fundamental para usar la insulina de manera segura y optimizar el control de la glucosa. La insulina debe inyectarse en el tejido subcutáneo y no de forma intramuscular porque esa vía de inyección puede llevar a una absorción más rápida e impredecible de insulina y a efectos variables sobre la glucosa. Los sitios de inyección de insulina se muestran en la Figura 2 y los aspectos más importantes de la TI se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Aspectos más importantes de la técnica de inyección.

1. Hacer que las personas demuestren su técnica de inyección, ya sea llevando a cabo una inyección real o inyectando en una almohadilla de espuma. Usar esto como oportunidad para enseñar, elogiando lo que hacen bien y corrigiendo las prácticas incorrectas.

2. Las inyecciones solo deben administrarse en sitios limpios y sanos, con las manos limpias. Por lo general, no es necesario desinfectar la piel.
3. Las inyecciones se deben administrar por vía subcutánea, no por vía intramuscular. La aguja de pluma de 4 mm tiene el menor riesgo de aplicación intramuscular y permite zonas de rotación más amplias.
4. Las agujas que miden 12.7 mm de largo no son recomendables para nadie, y las personas que usen agujas de 8 mm deberán cambiar por agujas más cortas.
5. La preferida es la aguja de 4 mm para todos los usuarios, independientemente de su edad, su sexo, su origen étnico o su IMC. Debe introducirse en sentido perpendicular a la piel (a 90° respecto a la superficie de la piel), no en ángulo, independientemente de que se levante o no un pliegue de piel.
6. Los niños muy pequeños (de 6 años de edad o menos) y los adultos muy delgados (IMC <19) siempre deben inyectarse con una aguja de 4 mm en un pliegue de piel levantado. Otros niños, adolescentes y adultos podrán inyectarse sin un pliegue en la piel.
7. Inspeccionar los sitios de inyección en cada consulta, por lo menos una vez por año, tanto visualmente como al tacto, para ayudar a detectar una posible lipohipertrofia. Llamar la atención de las personas ante la presencia de alguna lipohipertrofia (LH) e indicarles que no se inyecten ahí. Usar la lesión de LH para enseñarles qué deben tocar y ver, y hacerles participar en la revisión de sus sitios de inyección.
8. Si se encontrara lipohipertrofia, hay que cambiar el lugar de inyección a sitios con tejido sano y reducir la dosis de insulina. Las reducciones suelen superar el 20 % de la dosis original. Controlar atentamente los resultados del CPGS.
9. Rotar las inyecciones sistemáticamente para evitar la lipohipertrofia, inyectando al menos a 1 cm (más o menos lo que mide el ancho de un dedo de adulto) de distancia de las inyecciones anteriores.
10. Si fuera posible, evitar reutilizar agujas, ya que son dispositivos estériles para uso único. La reutilización excesiva (más de cinco veces) se ha asociado con lipohipertrofia.

Hay otros varios aspectos importantes cuando se tiene en cuenta la técnica de inyección:

- Largo de la aguja. El largo tradicional de la aguja, de entre 8 y 13 mm (calibre 27), se cambió por agujas de 4 a 6 mm, dado que las agujas más largas podrían aumentar el riesgo de inyección intramuscular (IM). Se reportó que la probabilidad de inyección IM con una aguja de 6 mm en comparación con una de 4 mm era significativamente más alta en niños y adolescentes. ¹⁰⁴
- Las inyecciones de insulina con agujas de 4 mm han demostrado ser la estrategia más segura para prevenir inyecciones IM en los niños y adolescentes. ¹⁰⁵
- Los niños menores de 6 años, o los adultos muy delgados, pueden inyectarse de manera perpendicular en un pliegue de piel levantada. Se recomienda la técnica de pellizcar entre dos dedos para todos los tipos de inyecciones con el fin de asegurarse de

aplicar una inyección subcutánea estricta evitando la inyección intramuscular.¹⁰⁶ La técnica de “pellizcado” con aguja de 4 mm es la recomendada para niños de 6 años de edad o menos. Cabe mencionar que el método de pellizcado con agujas de 5 mm podría propiciar, paradójicamente, las inyecciones IM cuando los niños usan esta técnica en el muslo.¹⁰⁷

- Con agujas de 4-6 mm, las inyecciones se pueden aplicar de manera perpendicular sin levantar un pliegue de piel solamente si hay suficiente grasa subcutánea; este suele ser el caso en niñas púberes (al menos 8 mm de las capas de piel suelen comprimirse al inyectar de manera perpendicular).¹⁰⁸ No obstante, los varones delgados tienen una capa de grasa subcutánea más fina, en especial en el muslo.^{108,109} Cuando se inyecta en las nalgas, la capa de grasa subcutánea suele ser lo suficientemente gruesa como para inyectar sin plegar la piel. Hay un riesgo de inyección intradérmica si no se introducen totalmente las agujas de 4-6 mm en la piel.
- Desde el momento del diagnóstico se debe enseñar sobre la rotación de los sitios de insulina dentro de la misma región de inyección.
- La técnica de inyección con pluma requiere de una educación meticulosa que refuerce la importancia de “aplicar” dos inyecciones de la unidad al aire antes de cada inyección de insulina para asegurarse de que la pluma esté funcionando correctamente.
- El vial de NPH debe girarse (no agitarse) delicadamente por lo menos 10 veces, y preferiblemente hasta 20,¹⁸ para que se mezcle bien la suspensión de insulina antes de extraerla para mezclarla con la insulina transparente. La posición en la que se almacena la NPH también puede afectar su actividad.¹⁸
- La inyección de insulina fría a veces puede hacer que se sienta más dolor, por lo tanto se recomienda inyectar la insulina a temperatura ambiente.
- Esperar 5-15 segundos después de empujar el émbolo ayuda a asegurar la expulsión completa de la insulina a través de la aguja.¹¹⁰
- Es común que gotee insulina y no es posible evitar esto por completo. Fomentar la extracción más lenta de la aguja de la piel, estirar la piel después de quitar la aguja o presionar con un dedo limpio sobre el sitio de inyección podría minimizar el goteo de insulina.
- Siempre que sea posible, hay que quitarle las burbujas a la insulina. Si la burbuja no es lo suficientemente grande como para alterar la dosis de insulina, no debería causar problemas. Al usar plumas de insulina, el aire del cartucho puede hacer que aparezcan gotas de insulina en la punta de la aguja de la pluma si se retira demasiado rápido.
- La inspección de sitios de inyección y la evaluación periódica de lipohipertrofia son fundamentales para detectar tejido cicatricial en los sitios de inyección de insulina. Los profesionales de atención de la diabetes deben inspeccionar y palpar los sitios de inyección en cada consulta, y con más frecuencia si se detectara lipohipertrofia. Se recomienda la autoinspección de los sitios de inyección de insulina entre consultas clínicas.

Autoinyección. La edad adecuada para que los niños puedan inyectarse ellos mismos es sumamente variada, ya que depende de cada niño y de la madurez que tenga en su proceso de desarrollo más que de la edad cronológica. La mayoría de los niños mayores de 10

años pueden darse sus propias inyecciones o ayudar a aplicarlas.¹¹¹ Los niños menores pueden compartir la responsabilidad de la inyección con uno de sus padres o con otro cuidador: pueden ayudar a preparar el dispositivo o ayudar a empujar el émbolo y, posteriormente, bajo supervisión, llevar a cabo todo el procedimiento de manera exitosa. La autoinyección a veces es el resultado de eventos externos, como irse a dormir a casa de un amigo, una excursión escolar o un campamento para personas con diabetes. Los padres, madres o cuidadores no deben pretender que la autoinyección continúe automáticamente después de esto, y deben estar preparados a retomar la responsabilidad de las inyecciones de insulina del niño. Los niños más pequeños que reciben regímenes de múltiples inyecciones tal vez necesiten ayuda para inyectarse en lugares a donde es difícil llegar (p. ej. las nalgas) para evitar la lipohipertrofia.

Mezcla de insulina personal. Cuando se mezcla la NPH con insulina de liberación a corto plazo o de acción rápida, lo más importante es que no haya contaminación de una insulina con la otra en los viales. Para evitar esto, se extrae la insulina regular (insulina transparente) en la jeringa antes de extraer la NPH (turbia). Las insulinas de distintos fabricantes deben usarse juntas con cuidado, ya que podría haber interacción entre los agentes amortiguadores. Los análogos de insulina de acción rápida se pueden mezclar en la misma jeringa con NPH inmediatamente antes de la inyección.¹¹² Se recomienda no mezclar ni insulina glargina ni insulina detemir con ninguna otra insulina antes de la inyección,¹¹³ porque esta mezcla reduce la acción temprana de disminución de glucosa y prolonga el perfil de acción en relación con el tiempo de la insulina de acción rápida, en comparación con la inyección por separado de los análogos.^{113,114}

7.1.2 Eventos adversos en el sitio de inyección

La lipohipertrofia es una complicación común de la insulinoterapia. La rotación del sitio de inyección es necesaria para evitar la lipohipertrofia, una acumulación de grasa subcutánea en respuesta a las acciones adipogénicas de la insulina en un lugar donde se aplicaron múltiples inyecciones.

- La lipoatrofia es rara desde la aparición de insulinas con alto nivel de purificación; no obstante, hay informes recientes que sugieren que la frecuencia de lipohipertrofia sigue siendo alta.¹¹⁵ Está comprobado que la reducción de la lipohipertrofia mejora el control glucémico. El examen y la palpación de los sitios de inyección de insulina para detectar presencia de lipohipertrofia y otras reacciones en el sitio deben llevarse a cabo durante cada consulta en la clínica.¹¹⁶
- Las inyecciones dolorosas son una preocupación común en los niños. Recomendamos revisar el ángulo, el largo de la aguja y la profundidad de la inyección, para asegurarse de no estar aplicando las inyecciones de manera intramuscular y que la aguja esté afilada si hubiera alguna preocupación por inyecciones dolorosas. Las agujas reutilizadas pueden causar más dolor.^{117,118} Una parte de las personas con diabetes tiene un rechazo grave y duradero a las inyecciones, y esto puede afectar su glucemia. Para estas personas, se pueden implantar sondas permanentes (Insufion®, i-port®) o se puede implementar el tratamiento con bomba de insulina para así reducir el dolor de la inyección¹¹⁸⁻¹²⁰ y, probablemente,

mejorar el cumplimiento con el tratamiento.¹²⁰ Estos dispositivos podrían ayudar con las inyecciones frecuentes en los niños muy pequeños.¹¹⁸

- Las reacciones de hipersensibilidad local a las inyecciones de insulina son poco frecuentes, pero cuando ocurren, podría ser posible la identificación formal de la insulina responsable (o, más extraordinariamente, del conservante), con la ayuda de los fabricantes. Una prueba de preparación de insulina alternativa podría resolver el problema. Si se sospecha de una verdadera alergia, es posible llevar a cabo una desensibilización utilizando protocolos que los fabricantes tienen a disposición.
- Los hematomas y el sangrado son más comunes después de una inyección intramuscular o un apretón fuerte de la piel. El uso de agujas más finas ha demostrado causar un sangrado significativamente menor en el sitio de inyección.

7.1.3 Absorción de insulina

Los perfiles de actividad de la insulina muestran una variabilidad importante, tanto día a día en la misma persona como entre las personas. Son muchos los factores que afectan la velocidad y la consistencia de la absorción de insulina, y es importante ser consciente de estos factores y minimizar los que son modificables. Las personas jóvenes y sus cuidadores deben ser conscientes de los factores modificables que pueden afectar la absorción de insulina.

Factores que afectan la absorción de insulina:¹²¹⁻¹²³

- **Concentración, volumen y dosis de insulina (depósito subcutáneo).** Los depósitos subcutáneos más pequeños,¹²³ la menor concentración de insulina¹²⁴ y las dosis inferiores de insulina están asociadas con una absorción más rápida.
- **Mezcla de insulinas en la misma jeringa.** La mezcla de determinadas insulinas en la misma jeringa afecta la absorción.^{113,114}
- **Sitio de inyección.** La insulina regular se absorbe más rápido desde el abdomen y más despacio desde el brazo, y luego le siguen los muslos y las nalgas (Figura 1).¹²⁵ Estas diferencias regionales son menos evidentes con los análogos de insulina de acción rápida y liberación prolongada.^{121,122,126,127} La absorción de glargina¹²⁸ y degludec no resultan demasiado afectadas por el sitio de inyección.¹²⁹
- **Inyección intramuscular (IM).** La vía de administración IM está asociada con una absorción más rápida de la insulina, lo que es más evidente durante el ejercicio.^{130,131} La inyección IM accidental podría explicar la variabilidad de la farmacocinética entre las inyecciones en personas delgadas, y la selección del sitio y de la técnica puede evitar esto.
- **Temperatura.** La absorción de insulina aumenta por el calor local o ambiental, tanto en el tratamiento con bomba como con MID.^{132,133}
- **Ejercicio.** La absorción de insulina puede aumentar con el ejercicio, siendo factores contribuyentes la ubicación y la profundidad de la inyección.¹³⁴ La inyección en las piernas y el posterior ejercicio con las piernas llevan a una absorción más rápida.¹³⁵ La glargina no resulta afectada por el ejercicio.^{136,137}
- **Lipohipertrofia.** La lipohipertrofia retrasa significativamente la absorción de insulina.¹³⁸
- **Obesidad.** Una mayor cantidad de grasa subcutánea retrasa la

absorción de insulina debido a la reducción de la circulación de sangre subcutánea.¹³⁹

Se han desarrollado dos dispositivos que aplican calor al sitio de inyección y que demostraron que reducen los requisitos de insulina y mejoran la absorción, lo que conduce a un pico anterior de acción de la insulina y a menos hipoglucemia. *Insupad* es un dispositivo que calienta una superficie de 2 cm x 4 cm justo antes de la inyección de un bolo de insulina; *Insupatch* fue desarrollado para el tratamiento con bomba de insulina, con un elemento calentador integrado que se activa cuando se administra un bolo.¹³²

7.2 Dispositivos para administrar insulina

Jeringas para insulina. En los distintos países hay jeringas disponibles en varios tamaños, garantizando una dosis de administración exacta, pero es preferible que se sigan las siguientes recomendaciones.

- Es preferible usar jeringas de plástico de aguja fija, con un espacio muerto pequeño, antes que jeringas de vidrio.
- Las jeringas de plástico de aguja fija fueron diseñadas para un solo uso. Hay que desalentar la reutilización si la higiene o el dolor de la inyección son preocupantes, ya que la aguja se desafilas cuando se reutiliza.¹⁴⁰
- En niños pequeños, es preferible usar jeringas pequeñas con media o 1 unidad por marca (p. ej. 0.3 ml, 100 U/ml), porque permiten dosificar en medias unidades.
- Las jeringas para insulina deben tener una escala de medidas que coincida con la concentración de insulina (p. ej. jeringas U100).
- La jeringa para insulina debe coincidir con la concentración de insulina que se usa. Las jeringas de 40 U/ml (tapón rojo) y de 100 U/ml (tapón anaranjado) tienen distintas marcas y no son intercambiables.
- Las jeringas nunca deben compartirse con otra persona debido al riesgo de contraer una infección de transmisión hemática (p. ej. hepatitis o VIH).
- Es recomendable que todos los niños y adolescentes con diabetes sepan cómo administrarse la insulina con jeringa, porque los demás dispositivos de inyección podrían fallar.
- Es obligatorio aplicar los procedimientos de desecho adecuados. Es probable que haya recipientes específicamente diseñados y etiquetados como “recipientes para objetos punzantes” disponibles en farmacias y centros de diabetes. Puede que haya cortadores de agujas especiales (como p. ej. Safeclip®) a disposición para quitar la aguja y volverla inutilizable. Si no hay un “recipiente para objetos punzantes”, las jeringas con agujas podrán guardarse y desecharse en recipientes de plástico o en latas para recolección de basura.

Dispositivos de inyección en pluma. Se han diseñado dispositivos de inyección en pluma con insulina en cartuchos prellenados para que la inyección sea más sencilla, precisa y flexible. Estos eliminan la necesidad de extraer la insulina de un vial; la dosis se marca en una escala, y pueden ser de particular utilidad para administrar la insulina fuera de casa, en la escuela o durante las vacaciones. Cuando se use una pluma es aconsejable contar hasta 10, lentamente, o hasta 20,

rápido (esperar unos 15 segundos) antes de extraer la aguja del tejido subcutáneo para dar tiempo a que cualquier posible burbuja de aire que hubiera en el cartucho se expanda.^{110,140} Hay que cebar las plumas antes de usarlas: se debe ver una gota de insulina en la punta de la aguja.

Hay a disposición agujas especiales para pluma de inyección, de tamaño (4-6 mm) y diámetro pequeños, y pueden provocar menos molestias al inyectar.¹⁴¹ También hay inyectores en pluma de varios tamaños disponibles en las empresas farmacéuticas. Algunas plumas se pueden configurar en incrementos de ½ unidad, y son útiles para la dosificación en el caso de niños pequeños que podrían necesitar incrementos pequeños de dosis. Algunas pocas plumas tienen una memoria que registra las dosis administradas, y pueden ser muy prácticas, en particular para los adolescentes. Los dispositivos de inyección en pluma son útiles para los niños con regímenes de múltiples inyecciones, pero son menos aceptables cuando se usan mezclas de insulinas. La disponibilidad es un problema en algunos países, ya que son un método más caro de administración de insulina.

No se deben compartir las plumas de insulina, los viales ni los cartuchos.

Catéteres permanentes subcutáneos. Estos catéteres (p. ej. Insuflon®, i-port®), que se introducen usando crema anestésica local tópica, pueden ser útiles para superar problemas de dolor durante la inyección cuando recién se diagnostica la diabetes,¹¹⁸ en especial en los niños muy pequeños. El uso de catéteres permanentes no afecta de manera negativa el control metabólico.¹²⁰ En los niños con problemas de inyección, la HbA1c se ha reducido con el uso de Insuflon.¹¹⁹ No obstante, no es recomendable el uso de un análogo basal y una insulina de liberación a corto plazo o de acción rápida inyectados al mismo momento en un catéter permanente para evitar una posible interacción de las dos insulinas.^{113,114,119} Los catéteres permanentes deben cambiarse cada 2-4 días para evitar la cicatrización y un efecto negativo sobre la absorción de la insulina.^{142,143}

Dispositivos de inyección automáticos. Los dispositivos de inyección automáticos son útiles para los niños que tienen miedo a las agujas. Por lo general, se coloca una jeringa cargada dentro del dispositivo, se tranca en su sitio y se introduce automáticamente en la piel mediante un sistema de resortes. Los beneficios de estos dispositivos son que la aguja está fuera de la vista y que se introduce rápidamente en la piel. Hay dispositivos de inyección automáticos para inyectores de insulinas específicas.¹⁴⁴

Inyectores de chorro. La inyección de insulina a chorro de alta presión en el tejido subcutáneo se diseñó para evitar el uso de una aguja para inyectar. Los inyectores de chorro pueden tener lugar en los casos de fobia a las agujas. El uso de los inyectores de chorro dio como resultado un control metabólico comparable al de las inyecciones convencionales y a la ICIS,¹⁴⁵ pero entre los problemas que presentan se incluyen una profundidad de penetración variable, dolor retrasado y hematomas.¹⁴⁶ En un estudio reciente que usó un inyector a chorro para administrar insulina, este se asoció con una variabilidad levemente alterada de los puntos finales de la farmacocinética, pero con una variabilidad más o menos similar en los puntos finales de farmacodinamia en comparación con la administración convencional.¹⁴⁷

Infusión continua de insulina subcutánea (ICIS). El uso de bombas externas está aumentando y está demostrando ser aceptable y exitoso,¹⁴⁵⁻¹⁵⁴ incluso para los bebés y niños muy pequeños.^{148,149} Para ver una revisión exhaustiva de la ICIS, consultar el Capítulo 22 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre tecnología para la diabetes: administración de insulina.

7.3 Almacenamiento de la insulina

Recomendaciones de almacenamiento de la insulina cuando no está en uso. Con el paso del tiempo, la insulina atraviesa una degradación química y física que reduce su potencia. Esta degradación se acelera por la exposición a temperaturas altas, luz solar directa, fuerza de corte mediante agitación y aumento de la superficie de aire-líquido, que es lo que ocurre a medida que se va reduciendo el volumen de un vial.¹⁵⁵ Los problemas de refrigeración pueden ser más frecuentes de lo que se suele pensar; los refrigeradores domésticos no suelen cumplir con las recomendaciones del fabricante, con temperaturas que suelen estar por debajo del punto de congelamiento.¹⁵⁶ Pedir la insulina por correo, algo cada vez más popular en algunos países, también puede aumentar la exposición a variaciones de temperatura prolongadas. Se ha estudiado una tecnología de viales termocrómicos para detectar si la insulina fue sometida a un exceso de calor.¹⁵⁷

Por lo tanto, la insulina siempre debe ser inspeccionada antes de su uso y se debe desechar si se congeló o si hubiera evidencia de formación de grumos, congelamiento, decoloración o precipitación. Siempre que sea posible, hay que respetar las recomendaciones particulares de almacenamiento del fabricante y la fecha de vencimiento; la reducción de la potencia de la insulina se considera una causa del aumento imprevisto de los requisitos de insulina. Para obtener más información sobre cómo se almacena la insulina cuando no hay electricidad, ver el Capítulo 25 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre manejo de la diabetes en entornos de recursos limitados.

- Cuando no esté en uso, la insulina se debe guardar en un refrigerador a entre 2 °C y 8 °C hasta su fecha de vencimiento (no demasiado cerca de la sección del congelador, dentro del congelador ni cerca del elemento de enfriamiento).
- La insulina se debe descartar si estuvo congelada, porque el congelamiento puede comprometer la integridad de la formulación y del vial mismo.

Recomendaciones de almacenamiento de la insulina cuando está en uso. Cuando está en uso, la insulina queda regularmente expuesta a los factores de riesgo ambientales mencionados, y en el caso de las bombas de insulina, que se usan cerca del cuerpo, no solo aumenta la temperatura en el depósito sino que el movimiento constante puede acelerar la formación de fibrillas.¹⁵⁸

- Cuando está en uso, la insulina se puede almacenar a temperatura ambiente (por debajo de los 25° o los 30 °C) durante hasta cuatro semanas.^{145,155,159}
- El período recomendado para el uso después de abrir el vial varía entre 10 días y 8 semanas según las distintas formulaciones de insulina. Recomendamos seguir las pautas del fabricante y los prospectos de los fármacos. El uso de plumas llenas con menos

volumen, en vez de viales, evitará el desperdicio en niños que reciben dosis de insulina más chicas.

- La insulina usada en bombas de insulina se debe cambiar con más frecuencia. Los fabricantes recomiendan que la insulina aspart y la insulina lispro se guarden en el depósito de la bomba, a temperatura ambiente, durante no más de 6 y 7 días, respectivamente. Lo ideal es que la insulina del depósito se cambie al mismo tiempo que el juego de infusión o la vía, cada 48-72 horas. La información del producto de la insulina glulisina dice que se puede conservar en el depósito de la bomba durante 2 días a 37 °C.

Las personas jóvenes y sus cuidadores deben ser conscientes de la importancia del almacenamiento en óptimas condiciones para mantener la potencia de su insulina, en particular evitando la exposición a altas temperaturas (p. ej. bombas que quedan al sol cuando se desconectan, insulina guardada en la guantera de un automóvil). Hay algunos dispositivos nuevos de administración de insulina (bombas, plumas inteligentes o tapones de plumas) que tienen un sensor de temperatura integrado, y hay varios productos disponibles para proteger los viales y las plumas del calor. Se puede tener productos dedicados a controlar la temperatura de la insulina utilizando un sensor y una aplicación móvil con cualquier tipo de insulina; emiten una advertencia cuando se exceden los límites de temperatura.

Almacenamiento de la insulina durante viajes. Se recomienda cumplir con las siguientes recomendaciones para transportar insulina durante viajes.

- Hay varios productos (bolsas o estuches) en el mercado para proteger plumas de insulina y viales del calor, aunque no está estudiado su rendimiento. Cuando se usan bolsas de hielo, nunca se deben apoyar directamente las plumas de insulina o los viales sobre el hielo, para evitar que se congelen. (Los refrigeradores de hotel pueden ser menos confiables).
- La insulina no debe guardarse en el equipaje despachado; siempre tiene que estar en el equipaje de mano que se lleva en la cabina.
- Se recomienda viajar con insulina de más a modo de respaldo.

8. TRATAMIENTO CON INSULINA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

El uso de insulina durante la hospitalización de personas jóvenes con DT1 es necesario durante la CAD, el manejo perioperatorio y las infecciones graves. En el caso de niños gravemente enfermos, es preferible la infusión de insulina intravenosa. Las insulinas regulares, de acción rápida y de acción ultrarrápida son igualmente adecuadas para la terapia IV.¹⁶⁰ Tradicionalmente, la insulina regular se ha usado para infusión IV en el manejo de la diabetes de pacientes hospitalizados. Los niños enfermos pero no de gravedad, que sean hospitalizados, podrán recibir tratamiento con el régimen de insulina subcutánea que esté usando en el momento, con algunas alteraciones en la dosis.¹⁶¹

El tratamiento con insulina en un entorno de hospitalización podría ser necesario en ciertos otros escenarios, como hiperglucemia

inducida por el estrés perioperatorio, esteroides parenterales, uso de inmunosupresores durante la quimioterapia (L-asparaginasa, tacrolimus, ciclosporina, sirolimus), fármacos neurológicos utilizados durante estados epilépticos (valproato, fenitoína) y niños con quemaduras graves.^{162,163}

Tratamiento con insulina intravenosa. El tratamiento con insulina intravenosa es el estándar de atención en el tratamiento de la CAD pediátrica¹⁶⁴ y se ha revisado ampliamente en el Capítulo 13 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre cetoacidosis diabética y estado hiperglucémico hiperosmolar.

Insulina subcutánea. Si bien la infusión de insulina de dosis baja es el estándar de atención para la CAD, se ha usado insulino terapia subcutánea con insulina aspart, lispro o regular para el manejo de la CAD en adultos y niños en algunos hospitales del mundo.¹⁶⁵⁻¹⁶⁹ El tratamiento con insulina subcutánea fue importante para el tratamiento durante la pandemia de COVID-19 y recientemente se reseñó como una Guía de Práctica Clínica de la ISPAD. Esto sugiere la administración subcutánea de insulina de liberación a corto plazo (regular) cada 4 horas como método de tratamiento alternativo en casos de CAD leves cuando no están disponibles la infusión IV ni los análogos de insulina de acción rápida.¹⁷⁰ Una dosis inicial sugerida es 0.13-0.17 unidades/kg/dosis de insulina regular cada 4 horas (0.8-1 unidad/kg/día en dosis divididas). Las dosis aumentan o disminuyen entre 10 y 20 % según el NG antes de la siguiente inyección de insulina.¹⁷⁰ Si la acidosis no mejorase, es posible aumentar la frecuencia de dosificación a cada 2 o 3 horas.

9. ACCESIBILIDAD Y ASEQUIBILIDAD DE LA INSULINA

Los niños y adolescentes con DT1 dependen de la insulina para sobrevivir, y deben tener acceso a cantidades adecuadas de, al menos, insulina regular e insulina NPH. ISPAD y la Federación Internacional de la Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF), a través del programa Vida por un niño (*Life for a Child*), trabajan para que la insulina esté disponible para todos los niños y adolescentes con diabetes y promueve el etiquetado universal de la insulina.

Si bien en 2021 se cumplieron 100 años del descubrimiento de la insulina, el acceso a este medicamento que salva vidas sigue siendo problemático en muchos entornos.¹⁷¹ Es preciso tener en cuenta el concepto de acceso a la insulina considerando dos factores. En primer lugar, la disponibilidad: ¿la insulina está en el centro de salud o en la farmacia cuando la persona va a buscarla?¹⁷² En segundo lugar, la asequibilidad: ¿la persona puede pagar la insulina?

Hay varios factores globales, nacionales y de sistemas de salud que afectan la indicación de insulina, y es preciso tenerlos en cuenta para asegurar que los obstáculos no perjudiquen la atención que los profesionales de la salud brindan a los pacientes. Por consiguiente, tiene que haber comprensión y debate respecto a los obstáculos del acceso a la insulina en la interacción entre el personal de la salud y los pacientes que tratan. Los profesionales de la salud deben conocer exactamente cuál es el costo de la insulina, si está o no disponible y a qué formulaciones de insulina se puede acceder en su país, tanto en el

sector público como en el privado. Este conocimiento debe ayudar a guiar a las personas con diabetes a encontrar la opción más asequible para garantizar que esas personas con diabetes se comprometan con su régimen de insulina como se pretende.

En paralelo, los profesionales de la salud también pueden tener un rol activo en asegurar el acceso a la insulina defendiendo la causa de que la insulina sea incluida en los paquetes de atención médica universal en sus países.

10. INVESTIGACIÓN Y NUEVOS ADELANTOS

Un siglo después de su descubrimiento, el tratamiento con insulina sigue evolucionando. Si bien las insulinas de inicio más rápido y duración de acción más breve siguen siendo un tema candente, se ha avanzado mucho en el desarrollo de insulina de liberación ultraprolongada. Los ensayos clínicos que investigan el uso de formulaciones de insulina semanal se han mostrado prometedores en adultos, pero todavía no se han hecho pruebas en niños. Otro adelanto emocionante son las *insulinas inteligentes*. Las insulinas inteligentes son formulaciones de insulinas que responden a la glucosa, que se activan químicamente solo si la glucosa está por encima del rango objetivo; la acción de la insulina cesa cuando se normaliza la glucemia. Se usan distintos métodos de investigación para proporcionar insulinas inteligentes, y las formulaciones de insulinas inteligentes podrían ser un punto de inflexión en el tratamiento de la diabetes en el futuro si se demostrara su seguridad y eficacia.

La combinación de insulina con medicamentos complementarios es otra intervención nueva para mejorar el tratamiento con insulina. Los productos premezclados de insulina de liberación prolongada (insulina glargina o degludec) y de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1) están aprobados en combinación con dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en los adultos con diabetes mellitus tipo 2 que tengan un control deficiente de la insulina basal. El tratamiento combinado con insulina premezclada tiene una utilidad potencial de abordar los desafíos del tratamiento adicional durante el tratamiento de la DT1, como por ejemplo los índices en aumento de sobrepeso y obesidad de las personas con DT1.

Las insulinas de hoy siguen salvando la vida de los niños con diabetes, y las insulinas del mañana serán clave para mejorar la forma en la que tratamos la diabetes y aliviarnos la carga de la enfermedad a las personas con diabetes.

Agradecimientos: Queremos dar las gracias a la Dra. Laya Ekhlaspour por su ayuda con el formato y las referencias. También queremos agradecer a las educadoras en diabetes certificadas y enfermeras especialistas de la Clínica de Diabetes Pediátrica de la UCSF (Monica Mueller, RN, CDE, Mary A. McDonnell, MSN, RN, RD, CDE, Betty Katherine-Casto Hynes, MS, RD, CDCES, Nicole Rotter, CPNP), quienes compartieron aportes y conocimiento, los que ayudaron notoriamente a la revisión de la sección de inyección de insulina.

Referencias:

- Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Clinical Trial Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *J Pediatr.* Aug 1994;125(2):177-88. doi:10.2337/diabetes.50.1.1
- Schuit FC, Huypens P, Heimberg H, Pipeleers DG. Glucose sensing in pancreatic beta-cells: a model for the study of other glucose-regulated cells in gut, pancreas, and hypothalamus. *Diabetes.* Jan 2001;50(1):1-11. doi:10.2337/diabetes.50.1.1
- de Beaufort CE, Houtzaggers CM, Bruining GJ, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabet Med.* Dec 1989;6(9):766-71.
- Cengiz E, Xing D, Wong JC, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes.* Sep 2013;14(6):447-54. doi:10.1111/pedi.12030
- Arbelaez AM, Semenkovich K, Hershey T. Glycemic extremes in youth with T1DM: the structural and functional integrity of the developing brain. *Pediatr Diabetes.* Dec 2013;14(8):541-53. doi:10.1111/pedi.12088
- Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab.* Sep 2012;14(9):780-8. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01580.x
- Plank J, Wutte A, Brunner G, et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* Nov 2002;25(11):2053-7.
- Cemeroglu AP, Kleis L, Wood A, Parkes C, Wood MA, Davis AT. Comparison of the effect of insulin glulisine to insulin aspart on breakfast postprandial blood glucose levels in children with type 1 diabetes mellitus on multiple daily injections. *Endocr Pract.* Jul-Aug 2013;19(4):614-9. doi:10.4158/EP12399.OR
- Philotheou A, Arslanian S, Blatniczyk L, Peterkova V, Souhami E, Danne T. Comparable efficacy and safety of insulin glulisine and insulin lispro when given as part of a Basal-bolus insulin regimen in a 26-week trial in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* Mar 2011;13(3):327-34. doi:10.1089/dia.2010.0072
- Cengiz E, Bode B, Van Name M, Tamborlane WV. Moving toward the ideal insulin for insulin pumps. *Expert Rev Med Devices.* 2016;13(1):57-69. doi:10.1586/17434440.2016.1109442
- Danne T, Aman J, Schober E, et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* Aug 2003;26(8):2359-64.
- Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R, et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics.* Nov 2001;108(5):1175-9.
- Renner R, Pfutzner A, Trautmann M, Harzer O, Sauter K, Landgraf R. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group. *Diabetes Care.* May 1999;22(5):784-8. doi:10.2337/diacare.22.5.784
- Rutledge KS, Chase HP, Klingensmith GJ, Walravens PA, Slover RH, Garg SK. Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics.* Dec 1997;100(6):968-72.
- Tubiana-Rufi N, Coutant R, Bloch J, et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study. *Horm Res.* 2004;62(6):265-71. doi:10.1159/000081703
- Fath M, Danne T, Biester T, Erichsen L, Kordonouri O, Haahr H. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* Dec 2017;18(8):903-910. doi:10.1111/pedi.12506
- Search of: biochaperone | diabetes - List Results - ClinicalTrials.gov (accessed 26 March 2022). Accessed 26 March 2022,
- Lucidi P, Porcellati F, Marinelli Andreoli A, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NPH Insulin in Type 1 Diabetes: The Importance of Appropriate Resuspension Before Subcutaneous Injection. *Diabetes Care.* Dec 2015;38(12):2204-10. doi:10.2337/dc15-0801
- Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, 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.* Dec 2000;49(12):2142-8.
- Starke AA, Heinemann L, Hohmann A, Berger M. The action profiles of human NPH insulin preparations. *Diabet Med.* Apr 1989;6(3):239-44.
- Woodworth JR, Howey DC, Bowsher RR. Establishment of time-action profiles for regular and NPH insulin using pharmacodynamic modeling. *Diabetes Care.* Jan 1994;17(1):64-9. doi:10.2337/diacare.17.1.64
- Bolli GB, Perriello G, Fanelli CG, De Feo P. Nocturnal blood glucose control in type I diabetes mellitus. *Diabetes Care.* Dec 1993;16 Suppl 3:71-89.
- Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, Breitig D, Boehm BO. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet.* Nov 6 1999;354(9190):1604-7. doi:10.1016/S0140-6736(98)12459-5
- Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Insulin analogues in children with Type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial. *Diabet Med.* Feb 2013;30(2):216-25. doi:10.1111/dme.12041
- Heise T, Nosek L, Ronn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes.* Jun 2004;53(6):1614-20.
- Chase HP, Dixon B, Pearson J, 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.* Dec 2003;143(6):737-40.
- Cengiz E, Sherr JL, Erkin-Cakmak A, et al. A bridge to insulin pump therapy: twice-daily regimen with NPH and detemir insulins during initial treatment of youth with type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* Nov-Dec 2011;17(6):862-6. doi:10.4158/EP11031.OR
- Korytkowski MT, Salata RJ, Koerbel GL, et al. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: a randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care.* Apr 2009;32(4):594-6. doi:10.2337/dc08-1436
- Mabrey ME, Barton AB, Corsino L, et al. Managing hyperglycemia and diabetes in patients receiving enteral feedings: A health system approach. *Hosp Pract (1995).* 2015;43(2):74-8. doi:10.1080/21548331.2015.1022493
- Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care.* Feb 2004;27(2):553-91. doi:10.2337/diacare.27.2.553
- Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. 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.* May 2000;23(5):639-43. doi:10.2337/diacare.23.5.639
- Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* Aug 2001;18(8):619-25. doi:10.1046/j.1464-5491.2001.00529.x
- Ashwell SG, Bradley C, Stephens JW, Witthaus E, Home PD. Treatment satisfaction and quality of life with insulin glargine plus insulin lispro compared with NPH insulin plus unmodified human insulin in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* Jun 2008;31(6):1112-7. doi:10.2337/dc07-1183
- Danne T, Philotheou A, Goldman D, et al. A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia--assessed using continuous glucose monitoring--in 125 preschool children with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study). *Pediatr Diabetes.* Dec 2013;14(8):593-601. doi:10.1111/pedi.12051
- Albright ES, Desmond R, Bell DS. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin injection to once- or twice-daily injections of insulin glargine in type 1 diabetic patients using basal/bolus therapy. *Diabetes Care.* Feb 2004;27(2):632-3. doi:10.2337/diacare.27.2.632
- Garg SK, Gottlieb PA, Hisatomi ME, et al. Improved glycemic control without an increase in severe hypoglycemic episodes in intensively treated patients with type 1 diabetes receiving morning, evening, or split dose insulin glargine. *Diabetes Res Clin Pract.* Oct 2004;66(1):49-56. doi:10.1016/j.diabres.2004.02.008
- Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* Jan 2007;24(1):27-34. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02024.x
- Nimri R, Lebenthal Y, Shalitin S, Benzaquen H, Demol S, Phillip M. Metabolic control by insulin detemir in basal-bolus therapy: treat-to-target study

- in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. May 2013;14(3):196-202. doi:10.1111/pedi.12012
39. Abali S, Turan S, Atay Z, Guran T, Haliloglu B, Bereket A. Higher insulin detemir doses are required for the similar glycaemic control: comparison of insulin detemir and glargine in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. Aug 2015;16(5):361-6. doi:10.1111/pedi.12167
 40. Danne T, Datz N, Endahl L, et al. Insulin detemir is characterized by a more reproducible pharmacokinetic profile than insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a randomized, double-blind, controlled trial. *Pediatr Diabetes*. Dec 2008;9(6):554-60. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00443.x
 41. Carlsson A, Forsander G, Ludvigsson J, Larsen S, Ortvist E, Swedish P-YSG. A multicenter observational safety study in Swedish children and adolescents using insulin detemir for the treatment of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. Aug 2013;14(5):358-65. doi:10.1111/pedi.12019
 42. Russell-Jones D, Danne T, Hermansen K, et al. Weight-sparing effect of insulin detemir: a consequence of central nervous system-mediated reduced energy intake? *Diabetes Obes Metab*. Oct 2015;17(10):919-27. doi:10.1111/dom.12493
 43. Hallschmid M, Jauch-Chara K, Korn O, et al. Euglycemic infusion of insulin detemir compared with human insulin appears to increase direct current brain potential response and reduces food intake while inducing similar systemic effects. *Diabetes*. Apr 2010;59(4):1101-7. doi:10.2337/db09-1493
 44. Hordern SV, Wright JE, Umpleby AM, Shojaae-Moradie F, Amiss J, Russell-Jones DL. Comparison of the effects on glucose and lipid metabolism of equipotent doses of insulin detemir and NPH insulin with a 16-h euglycaemic clamp. *Diabetologia*. Mar 2005;48(3):420-6. doi:10.1007/s00125-005-1670-1
 45. Smeeton F, Shojaae Moradie F, Jones RH, et al. Differential effects of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin on hepatic glucose production and peripheral glucose uptake during hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*. Nov 2009;52(11):2317-23. doi:10.1007/s00125-009-1487-4
 46. Tschritter O, Hennige AM, Preissl H, et al. Cerebrocortical beta activity in overweight humans responds to insulin detemir. *PLoS One*. Nov 2007;2(11):e1196. doi:10.1371/journal.pone.0001196
 47. van Golen LW, Ijzerman RG, Huisman MC, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in appetite-related brain regions in type 1 diabetic patients after treatment with insulin detemir and NPH insulin: a randomized controlled crossover trial. *Diabetes Care*. Dec 2013;36(12):4050-6. doi:10.2337/dc13-0093
 48. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 Units . mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycaemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units . mL-1. *Diabetes Care*. Apr 2015;38(4):637-43. doi:10.2337/dc14-0006
 49. Danne T, Tamborlane WV, Malievsky OA, et al. Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL (Gla-300) Versus Insulin Glargine 100 Units/mL (Gla-100) in Children and Adolescents (6-17 years) With Type 1 Diabetes: Results of the EDITION JUNIOR Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. Jul 2020;43(7):1512-1519. doi:10.2337/dc19-1926
 50. Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, et al. Comparison of Insulin Glargine 300 Units/mL and 100 Units/mL in Adults With Type 1 Diabetes: Continuous Glucose Monitoring Profiles and Variability Using Morning or Evening Injections. *Diabetes Care*. Apr 2017;40(4):554-560. doi:10.2337/dc16-0684
 51. Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, et al. Sustained glycaemic control and less nocturnal hypoglycaemia with insulin glargine 300U/mL compared with glargine 100U/mL in Japanese adults with type 1 diabetes (EDITION JP 1 randomised 12-month trial including 6-month extension). *Diabetes Res Clin Pract*. Dec 2016;122:133-140. doi:10.1016/j.diabres.2016.10.002
 52. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/toujeo-previously-optisulin>. Accessed 26 March 2022,
 53. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharmaceutical research*. Aug 2012;29(8):2104-14. doi:10.1007/s11095-012-0739-z
 54. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 2013;98(3):1154-62. doi:10.1210/jc.2012-3249
 55. Biester T, Blaesig S, Remus K, et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. Feb 2014;15(1):27-33. doi:10.1111/pedi.12116
 56. Thalange N, Deeb L, Iotova V, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. May 2015;16(3):164-76. doi:10.1111/pedi.12263
 57. Blum WF, Cao D, Hesse V, et al. Height gains in response to growth hormone treatment to final height are similar in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome. *Horm Res*. 2009;71(3):167-72. doi:000197874 [pii]10.1159/000197874
 58. Kjeldsen TB, Hubalek F, Hjorringgaard CU, et al. Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. *J Med Chem*. Jul 8 2021;64(13):8942-8950. doi:10.1021/acs.jmedchem.1c00257
 59. Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, et al. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ Open Diabetes Res Care*. Aug 2021;9(1) doi:10.1136/bmjdr-2021-002301
 60. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med*. Sep 1998;15(9):752-9.
 61. Battelino T, Deeb LC, Ekelund M, et al. Efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec/insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes: A randomized trial. *Pediatr Diabetes*. Nov 2018;19(7):1263-1270. doi:10.1111/pedi.12724
 62. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ryzodeg>. Accessed 23 March 2022, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ryzodeg>
 63. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. Jun 2000;49(6):999-1005.
 64. Investigators OT, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't. *N Engl J Med*. Jul 26 2012;367(4):319-28. doi:10.1056/NEJMoa1203858
 65. Kixelle EMA approval Accessed 23 March 2022, chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fproduct-information%2Fkirsty-previously-kixelle-epar-product-information_en.pdf&clen=723626&chunk=true
 66. Admelog approval info. Accessed 23 March 2022, chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fproduct-information%2Finsulin-aspart-sanofi-epar-product-information_en.pdf&clen=1004004&chunk=true)
 67. Stickelmeyer MP, Graf CJ, Frank BH, Ballard RL, Storms SM. Stability of U-10 and U-50 dilutions of insulin lispro. *Diabetes Technol Ther*. Spring 2000;2(1):61-6. doi:10.1089/152091599316757
 68. Ruan Y, Elleri D, Allen JM, et al. Pharmacokinetics of diluted (U20) insulin aspart compared with standard (U100) in children aged 3-6 years with type 1 diabetes during closed-loop insulin delivery: a randomised clinical trial. *Diabetologia*. Apr 2015;58(4):687-90. doi:10.1007/s00125-014-3483-6
 69. Elleri D, Allen JM, Tauschmann M, et al. Feasibility of overnight closed-loop therapy in young children with type 1 diabetes aged 3-6 years: comparison between diluted and standard insulin strength. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2014;2(1):e000040. doi:10.1136/bmjdr-2014-000040
 70. Kurnaz E, Aycan Z, Yildirim N, Cetinkaya S. Conventional insulin pump therapy in two neonatal diabetes patients harboring the homozygous PTF1A enhancer mutation: Need for a novel approach for the management of neonatal diabetes. *The Turkish journal of pediatrics*. 2017;59(4):458-462. doi:10.24953/turkjped.2017.04.013
 71. Rabbone I, Barbetti F, Gentilella R, et al. Insulin therapy in neonatal diabetes mellitus: a review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract*. Jul 2017;129:126-135. doi:10.1016/j.diabres.2017.04.007
 72. Welters A, Meissner T, Konrad K, et al. Diabetes management in Wolcott-Rallison syndrome: analysis from the German/Austrian DPV database. *Orphanet J Rare Dis*. Apr 22 2020;15(1):100. doi:10.1186/s13023-020-01359-y

73. Neu A, Lange K, Barrett T, et al. Classifying insulin regimens - difficulties and proposal for comprehensive new definitions. *Pediatr Diabetes*. Sep 2015;16(6):402-6. doi:10.1111/pedi.12275
74. Cobry E, McFann K, Messer L, et al. Timing of meal insulin boluses to achieve optimal postprandial glycemic management in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. Mar 2010;12(3):173-7. doi:10.1089/dia.2009.0112
75. Luijck YM, van Bon AC, Hoekstra JB, Devries JH. Pre-meal injection of rapid-acting insulin reduces postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Oct 2010;33(10):2152-5. doi:10.2337/dc10-0692
76. Bode BW, Iotova V, Kovarenko M, et al. Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared With Insulin Aspart, Both in Combination With Insulin Degludec, in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: The onset 7 Trial. *Diabetes Care*. Jul 2019;42(7):1255-1262. doi:10.2337/dc19-0009
77. Heise T, Pieber TR, Danne T, Erichsen L, Haahr H. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clinical pharmacokinetics*. May 2017;56(5):551-559. doi:10.1007/s40262-017-0514-8
78. Linnebjerg H, Zhang Q, LaBell E, et al. Pharmacokinetics and Glucodynamics of Ultra Rapid Lispro (URLI) versus Humalog((R)) (Lispro) in Younger Adults and Elderly Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Randomised Controlled Trial. *Clinical pharmacokinetics*. Dec 2020;59(12):1589-1599. doi:10.1007/s40262-020-00903-0
79. Miura J, Imori M, Nishiyama H, Imaoka T. Ultra-Rapid Lispro Efficacy and Safety Compared to Humalog((R)) in Japanese Patients with Type 1 Diabetes: PRONTO-T1D Subpopulation Analysis. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. Sep 2020;11(9):2089-2104. doi:10.1007/s13300-020-00892-0
80. Shiramoto M, Nasu R, Oura T, Imori M, Ohwaki K. Ultra-Rapid Lispro results in accelerated insulin lispro absorption and faster early insulin action in comparison with Humalog((R)) in Japanese patients with type 1 diabetes. *Journal of diabetes investigation*. May 2020;11(3):672-680. doi:10.1111/jdi.13195
81. Sackey AH, Jefferson IG. Interval between insulin injection and breakfast in diabetes. *Arch Dis Child*. Sep 1994;71(3):248-50. doi:10.1136/adc.71.3.248
82. Chowdhury S. Puberty and type 1 diabetes. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. Apr 2015;19(Suppl 1):S51-4. doi:10.4103/2230-8210.155402
83. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *N Engl J Med*. Jul 24 1986;315(4):215-9. doi:10.1056/NEJM198607243150402
84. Dunger DB, Cheetham TD. Growth hormone insulin-like growth factor I axis in insulin-dependent diabetes mellitus. *Horm Res*. Jul 1996;46(1):2-6.
85. Munoz MT, Barrios V, Pozo J, Argente J. Insulin-like growth factor I, its binding proteins 1 and 3, and growth hormone-binding protein in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: clinical implications. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Pediatr Res*. Jun 1996;39(6):992-8.
86. Nambam B, Schatz D. Growth hormone and insulin-like growth factor-I axis in type 1 diabetes. *Growth Horm IGF Res*. Feb 2018;38:49-52. doi:10.1016/j.ghir.2017.12.005
87. Trout KK, Rickels MR, Schutta MH, et al. Menstrual cycle effects on insulin sensitivity in women with type 1 diabetes: a pilot study. Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't. *Diabetes Technol Ther*. Apr 2007;9(2):176-82. doi:10.1089/dia.2006.0004
88. Codner E, Merino PM, Tena-Sempere M. Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings. *Hum Reprod Update*. Sep-Oct 2012;18(5):568-85. doi:10.1093/humupd/dms024
89. Tan CY, Wilson DM, Buckingham B. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. Jun 2004;5(2):80-6. doi:10.1111/j.1399-543X.2004.00039.x
90. 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*. Nov 2003;26(11):3087-92.
91. Urakami T, Mine Y, Aoki M, Okuno M, Suzuki J. A randomized crossover study of the efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec in children with type 1 diabetes. *Endocr J*. Feb 27 2017;64(2):133-140. doi:10.1507/endocrj.EJ16-0294
92. Predieri B, Suprani T, Maltoni G, et al. Switching From Glargine to Degludec: The Effect on Metabolic Control and Safety During 1-Year of Real Clinical Practice in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:462. doi:10.3389/fendo.2018.00462
93. Enander R, Gundeval C, Strömgren A, Chaplin J, Hanas R. Carbohydrate counting with a bolus calculator improves post-prandial blood glucose levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pumps. *Pediatr Diabetes*. Nov 2012;13(7):545-51. doi:10.1111/j.1399-5448.2012.00883.x
94. Hanas R, Adolfsson P. Bolus Calculator Settings in Well-Controlled Prepubertal Children Using Insulin Pumps Are Characterized by Low Insulin to Carbohydrate Ratios and Short Duration of Insulin Action Time. *Journal of diabetes science and technology*. Mar 2017;11(2):247-252. doi:10.1177/1932296816661348
95. Davidson PC, Hebblewhite HR, Steed RD, Bode BW. Analysis of guidelines for basal-bolus insulin dosing: basal insulin, correction factor, and carbohydrate-to-insulin ratio. *Endocr Pract*. Dec 2008;14(9):1095-101. doi:10.4158/ep.14.9.1095
96. Holl RW, Swift PG, Mortensen HB, et al. Insulin injection regimens and metabolic control in an international survey of adolescents with type 1 diabetes over 3 years: results from the Hvidovre study group. *Eur J Pediatr*. Jan 2003;162(1):22-9. doi:10.1007/s00431-002-1037-2
97. Cengiz E, Connor CG, Ruedy KJ, et al. Pediatric diabetes consortium T1D New Onset (NeOn) study: clinical outcomes during the first year following diagnosis. *Pediatr Diabetes*. Jun 2014;15(4):287-93. doi:10.1111/pedi.12068
98. Cengiz E, Cheng P, Ruedy KJ, et al. Clinical outcomes in youth beyond the first year of type 1 diabetes: Results of the Pediatric Diabetes Consortium (PDC) type 1 diabetes new onset (NeOn) study. *Pediatr Diabetes*. Nov 2017;18(7):566-573. doi:10.1111/pedi.12459
99. Kinmonth AL, Baum JD. Timing of pre-breakfast insulin injection and postprandial metabolic control in diabetic children. *British medical journal*. Mar 1 1980;280(6214):604-6. doi:10.1136/bmj.280.6214.604
100. Randlov J, Poulsen JU. How much do forgotten insulin injections matter to hemoglobin a1c in people with diabetes? A simulation study. *J Diabetes Sci Technol*. Mar 2008;2(2):229-35. doi:10.1177/193229680800200209
101. Burdick J, Chase HP, Slover RH, et al. Missed insulin meal boluses and elevated hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics*. Mar 2004;113(3 Pt 1):e221-4. doi:10.1542/peds.113.3.e221
102. Clements MA, DeLurgio SA, Williams DD, Habib S, Halpin K, Patton SR. Association of HbA1c to BOLUS Scores Among Youths with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. Jun 2016;18(6):351-9. doi:10.1089/dia.2015.0352
103. Tascini G, Berioli MG, Cerquiglini L, et al. Carbohydrate Counting in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Nutrients*. Jan 22 2018;10(1) doi:10.3390/nu10010109
104. Birkebaek NH, Solvig J, Hansen B, Jorgensen C, Smedegaard J, Christiansen JS. A 4-mm needle reduces the risk of intramuscular injections without increasing backflow to skin surface in lean diabetic children and adults. *Diabetes Care*. Sep 2008;31(9):e65. doi:10.2337/dc08-0977
105. Kalra S, Hirsch LJ, Frid A, Deeb A, Strauss KW. Pediatric Insulin Injection Technique: A Multi-Country Survey and Clinical Practice Implications. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. Dec 2018;9(6):2291-2302. doi:10.1007/s13300-018-0514-1
106. Hofman PL, Lawton SA, Peart JM, et al. An angled insertion technique using 6-mm needles markedly reduces the risk of intramuscular injections in children and adolescents. *Diabet Med*. Dec 2007;24(12):1400-5. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02272.x
107. Hofman PL, Derraik JG, Pinto TE, et al. Defining the ideal injection techniques when using 5-mm needles in children and adults. *Diabetes Care*. Sep 2010;33(9):1940-4. doi:10.2337/dc10-0871
108. Birkebaek NH, Johansen A, Solvig J. Cutis/subcutis thickness at insulin injection sites and localization of simulated insulin boluses in children with type 1 diabetes mellitus: need for individualization of injection technique? *Diabet Med*. Nov 1998;15(11):965-71. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199811)15:11<965::AID-DIA691>3.0.CO;2-Y
109. Smith CP, Sargent MA, Wilson BP, Price DA. Subcutaneous or intramuscular insulin injections. *Arch Dis Child*. Jul 1991;66(7):879-82. doi:10.1136/adc.66.7.879

110. Ginsberg BH, Parkes JL, Sparacino C. The kinetics of insulin administration by insulin pens. *Horm Metab Res.* Dec 1994;26(12):584-7. doi:10.1055/s-2007-1001764
111. Wysocki T, Harris MA, Buckloh LM, et al. Self-care autonomy and outcomes of intensive therapy or usual care in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol.* Nov-Dec 2006;31(10):1036-45. doi:10.1093/jpepsy/jjs017
112. Halberg J, Dahl U. A study on selfmixing insulin aspart with NPH insulin in the syringe before injection. Abstract. *Diabetes.* 1999;48 (Suppl. 1).
113. Cengiz E, Tamborlane WV, Martin-Fredericksen M, Dziura J, Weinzimer SA. Early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of mixing lispro with glargine insulin: results of glucose clamp studies in youth with type 1 diabetes. Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't. *Diabetes Care.* May 2010;33(5):1009-12. doi:10.2337/dc09-2118
114. Cengiz E, Swan KL, Tamborlane WV, Sherr JL, Martin M, Weinzimer SA. The Alteration of Aspart Insulin Pharmacodynamics When Mixed With Detemir Insulin. *Diabetes Care.* Apr 2012;35(4):690-692. doi:10.2337/Dc11-0732
115. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, Morel DR, Strauss KW. Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: Injecting Complications and the Role of the Professional. *Mayo Clin Proc.* Sep 2016;91(9):1224-30. doi:10.1016/j.mayocp.2016.06.012
116. Seyoum B, Abdulkadir J. Systematic inspection of insulin injection sites for local complications related to incorrect injection technique. *Trop Doct.* Oct 1996;26(4):159-61. doi:10.1177/004947559602600406
117. Chantelau E, Lee DM, Hemmann DM, Zipfel U, Echterhoff S. What makes insulin injections painful? *BMJ.* Jul 6 1991;303(6793):26-7. doi:10.1136/bmj.303.6793.26
118. Hanas R, Adolffsson P, Elfving-Akesson K, et al. Indwelling catheters used from the onset of diabetes decrease injection pain and pre-injection anxiety. *J Pediatr.* Mar 2002;140(3):315-20.
119. Burdick P, Cooper S, Horner B, Cobry E, McFann K, Chase HP. Use of a subcutaneous injection port to improve glycemic control in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* Apr 2009;10(2):116-9. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00449.x
120. Hanas SR, Ludvigsson J. Metabolic control is not altered when using indwelling catheters for insulin injections. *Diabetes Care.* Jul 1994;17(7):716-8. doi:10.2337/diacare.17.7.716
121. Mudaliar SR, Lindberg FA, Joyce M, et al. Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* Sep 1999;22(9):1501-6. doi:10.2337/diacare.22.9.1501
122. ter Braak EW, Woodworth JR, Bianchi R, et al. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro and regular insulin. *Diabetes Care.* Dec 1996;19(12):1437-40.
123. Vaag A, Pedersen KD, Lauritzen M, Hildebrandt P, Beck-Nielsen H. Intramuscular versus subcutaneous injection of unmodified insulin: consequences for blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* May 1990;7(4):335-42. doi:10.1111/j.1464-5491.1990.tb01401.x
124. A F. Injection and absorption of insulin. . *PhD Thesis: Faculty of Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden;* . 1992;
125. Bantle JP, Neal L, Frankamp LM. Effects of the anatomical region used for insulin injections on glycemia in type I diabetes subjects. *Diabetes Care.* Dec 1993;16(12):1592-7. doi:10.2337/diacare.16.12.1592
126. Gradel AKJ, Porsgaard T, Lykkesfeldt J, et al. Factors Affecting the Absorption of Subcutaneously Administered Insulin: Effect on Variability. *J Diabetes Res.* 2018;2018:1205121. doi:10.1155/2018/1205121
127. Guerci B, Sauvanet JP. Subcutaneous insulin: pharmacokinetic variability and glycemic variability. *Diabetes Metab.* Sep 2005;31(4 Pt 2):4S7-4S24. doi:10.1016/s1262-3636(05)88263-1
128. Owens DR, Coates PA, Luzio SD, Tinbergen JP, Kurzahls R. Pharmacokinetics of 125I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care.* Jun 2000;23(6):813-9. doi:10.2337/diacare.23.6.813
129. Nosek L, Coester HV, Roepstorff C, et al. Glucose-lowering effect of insulin degludec is independent of subcutaneous injection region. *Clin Drug Investig.* Sep 2014;34(9):673-9. doi:10.1007/s40261-014-0218-x
130. Frid A, Gunnarsson R, Guntner P, Linde B. Effects of accidental intramuscular injection on insulin absorption in IDDM. *Diabetes Care.* Jan 1988;11(1):41-5. doi:10.2337/diacare.11.1.41
131. Hirsch L, Byron K, Gibney M. Intramuscular risk at insulin injection sites--measurement of the distance from skin to muscle and rationale for shorter-length needles for subcutaneous insulin therapy. *Diabetes Technol Ther.* Dec 2014;16(12):867-73. doi:10.1089/dia.2014.0111
132. Cengiz E, Weinzimer SA, Sherr JL, et al. Faster in and faster out: accelerating insulin absorption and action by insulin infusion site warming. *Diabetes Technol Ther.* Jan 2014;16(1):20-5. doi:10.1089/dia.2013.0187
133. Raz I, Bitton G, Feldman D, Alon T, Pfutzner A, Tamborlane WV. Improved Postprandial Glucose Control Using the InsuPad Device in Insulin-Treated Type 2 Diabetes: Injection Site Warming to Improve Glycemic Control. *Journal of diabetes science and technology.* May 2015;9(3):639-43. doi:10.1177/1932296815578881
134. Pitt JP, McCarthy OM, Hoeg-Jensen T, Wellman BM, Bracken RM. Factors Influencing Insulin Absorption Around Exercise in Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:573275. doi:10.3389/fendo.2020.573275
135. Frid A, Ostman J, Linde B. Hypoglycemia risk during exercise after intramuscular injection of insulin in thigh in IDDM. *Diabetes Care.* May 1990;13(5):473-7. doi:10.2337/diacare.13.5.473
136. Peter R, Luzio SD, Dunseath G, et al. Effects of exercise on the absorption of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* Mar 2005;28(3):560-5.
137. Karges B, Boehm BO, Karges W. Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. *Diabet Med.* Oct 2005;22(10):1444-5.
138. Young RJ, Hannan WJ, Frier BM, Steel JM, Duncan LJ. Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption. *Diabetes Care.* Sep-Oct 1984;7(5):479-80. doi:10.2337/diacare.7.5.479
139. Sindelka G, Heinemann L, Berger M, Frenck W, Chantelau E. Effect of insulin concentration, subcutaneous fat thickness and skin temperature on subcutaneous insulin absorption in healthy subjects. *Diabetologia.* Apr 1994;37(4):377-80. doi:10.1007/BF00408474
140. Schuler G, Pelz K, Kerp L. Is the reuse of needles for insulin injection systems associated with a higher risk of cutaneous complications? *Diabetes Res Clin Pract.* Jun 1992;16(3):209-12. doi:10.1016/0168-8227(92)90119-c
141. Arendt-Nielsen L, Egekvist H, Bjerring P. Pain following controlled cutaneous insertion of needles with different diameters. *Somatosens Mot Res.* Mar-Jun 2006;23(1-2):37-43. doi:10.1080/08990220600700925
142. Hanas R, Ludvigsson J. Side effects and indwelling times of subcutaneous catheters for insulin injections: a new device for injecting insulin with a minimum of pain in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* Aug-Sep 1990;10(1):73-83.
143. Hanas SR, Carlsson S, Frid A, Ludvigsson J. Unchanged insulin absorption after 4 days' use of subcutaneous indwelling catheters for insulin injections. *Diabetes Care.* Apr 1997;20(4):487-90. doi:10.2337/diacare.20.4.487
144. Engwerda EEC, Tack CJ, de Galan BE. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Variability of Insulin When Administered by Jet Injection. *Journal of diabetes science and technology.* Sep 2017;11(5):947-952. doi:10.1177/1932296817699638
145. Chiasson JL, Ducros F, Poliquin-Hamet M, Lopez D, Lecavalier L, Hamet P. Continuous subcutaneous insulin infusion (Mill-Hill Infuser) versus multiple injections (Medi-Jector) in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus and the effect of metabolic control on microangiopathy. *Diabetes Care.* Jul-Aug 1984;7(4):331-7. doi:10.2337/diacare.7.4.331
146. Houtzaggers CM, Visser AP, Berntzen PA, Heine RJ, van der Veen EA. The Medi-Jector II: efficacy and acceptability in insulin-dependent diabetic patients with and without needle phobia. *Diabet Med.* Mar 1988;5(2):135-8. doi:10.1111/j.1464-5491.1988.tb00959.x
147. Engwerda EE, Abbink EJ, Tack CJ, de Galan BE. Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rapid-acting insulin using needle-free jet injection technology. *Diabetes Care.* Aug 2011;34(8):1804-8. doi:10.2337/dc11-0182
148. Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* Oct 2002;141(4):490-5. doi:10.1067/mpd.2002.127500
149. Berghaeuser MA, Kapellen T, Heidtmann B, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria. *Pediatr Diabetes.* Dec 2008;9(6):590-5. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00416.x
150. Skogsberg L, Fors H, Hanas R, Chaplin JE, Lindman E, Skogsberg J.

- Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. Oct 2008;9(5):472-9. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00390.x
151. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care*. Jul 2009;32(7):1170-6. doi:10.2337/dc08-1874
 152. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med*. Oct 2003;20(10):863-6. doi:10.1046/j.1464-5491.2003.01018.x
 153. Sulmont V, Souchon PF, Gouillard-Darnaud C, et al. Metabolic control in children with diabetes mellitus who are younger than 6 years at diagnosis: continuous subcutaneous insulin infusion as a first line treatment? *J Pediatr*. Jul 2010;157(1):103-7. doi:10.1016/j.jpeds.2009.12.034
 154. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, et al. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia*. Sep 2008;51(9):1594-601. doi:10.1007/s00125-008-1072-2
 155. Heinemann L, Braune K, Carter A, Zayani A, Krämer LA. Insulin Storage: A Critical Reappraisal. *Journal of diabetes science and technology*. Jan 2021;15(1):147-159. doi:10.1177/1932296819900258
 156. Braune K, Kraemer LA, Weinstein J, Zayani A, Heinemann L. Storage Conditions of Insulin in Domestic Refrigerators and When Carried by Patients: Often Outside Recommended Temperature Range. *Diabetes Technol Ther*. May 2019;21(5):238-244. doi:10.1089/dia.2019.0046
 157. Virmani A, Avni TCA. A Case for Expanding Thermo-chromic Vial Monitor Technology to Insulin and Other Biologics. *Indian Pediatr*. Jan 15 2020;57(1):17-19. doi:10.1007/s13312-020-1696-y
 158. Herr JK, Keith S, Klug R, Pettis RJ. Characterizing normal-use temperature conditions of pumped insulin. *Journal of diabetes science and technology*. Jul 2014;8(4):850-4. doi:10.1177/1932296814532327
 159. Richter B, Bongaerts B, Metzendorf MI. Thermal stability and storage of human insulin. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;(1) doi:10.1002/14651858.CD015385
 160. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. Jul 2009;32(7):1164-9. doi:10.2337/dc09-0169
 161. Pérez A, Ramos A, Carreras G. Insulin therapy in hospitalized patients. *American Journal of Therapeutics*. 2020;27(1):e71-e78.
 162. Tosur M, Viau-Colindres J, Astudillo M, Redondo MJ, Lyons SK. Medication-induced hyperglycemia: pediatric perspective. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020;8(1):e000801.
 163. Fram RY, Cree MG, Wolfe RR, et al. Intensive insulin therapy improves insulin sensitivity and mitochondrial function in severely burned children. *Critical Care Medicine*. 2010;38(6)
 164. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes*. 2018;19:155-177.
 165. Cohen M, Leibovitz N, Shilo S, Zuckerman-Levin N, Shavit I, Shehadeh N. Subcutaneous regular insulin for the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatric Diabetes*. 2017;18(4):290-296.
 166. Della Manna T, Steinmetz L, Campos PR, et al. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 2005;28(8):1856-1861.
 167. Ersöz H, Ukinc K, Köse M, et al. Subcutaneous lispro and intravenous regular insulin treatments are equally effective and safe for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in adult patients. *International journal of clinical practice*. 2006;60(4):429-433.
 168. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1873-1878.
 169. Savoldelli RD, Farhat SC, Manna TD. Alternative management of diabetic ketoacidosis in a Brazilian pediatric emergency department. *Diabetology & Metabolic syndrome*. 2010;2(1):41.
 170. Cohen M LN, Shilo S, Zuckerman-Levin N, Shavit I, Shehadeh N. Subcutaneous regular insulin for the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(4):290-6.
 171. Beran D, Lazo-Porras M, Mba CM, Mbanya JC. A global perspective on the issue of access to insulin. *Diabetologia*. Jan 23 2021;doi:10.1007/s00125-020-05375-2
 172. Beran D, Ewen M, Lipska K, Hirsch IB, Yudkin JS. Availability and Affordability of Essential Medicines: Implications for Global Diabetes Treatment. *Curr Diab Rep*. Jun 16 2018;18(8):48. doi:10.1007/s11892-018-1019-z