

Análogos de la insulina, una nueva esperanza

Insulin analogs, a new hope

Manuel Vera González^I; Neraldo Orlandi González^{II}

^I Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{II} Especialista de I Grado en Endocrinología. Investigador Agregado. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Después del descubrimiento de que la insulina mejora el pronóstico de vida de las personas con diabetes, sin embargo aún falta por alcanzar el control metabólico adecuado. Todos estamos de acuerdo en que, hasta el momento, para el tratamiento de las personas con diabetes se administra el medicamento inadecuado, en el momento inadecuado y a la dosis inadecuada. Tras la administración de insulina humana regular transcurre un período antes que comience su acción, lo que está condicionado por su estructura molecular en forma de hexámeros. Al modificar la estructura molecular mediante tecnología recombinante surgen los análogos de la insulina, los que tienen una mejor y más estable absorción. En esta revisión se describen los distintos análogos de la insulina, tanto de acción corta como prolongada. Se describe la farmacocinética de cada uno de ellos y se compara su acción con la de la insulina humana.

Palabras clave: Análogos, insulina, farmacocinética.

ABSTRACT

It has been discovered that insulin improves the prognosis of life of the persons suffering from diabetes; however, an adequate metabolic control has not been attained yet. We all agree that up to now diabetic patients have received the inadequate drug at the wrong time and at an inappropriate dose. Once the regular human insulin is administered, it takes a time to act due to its molecular structure

in hexameric form. On modifying the molecular structure by recombinant technology, the insulin analogs appear with a better and stabler absorption. The different insulin analogs of short and prolonged action are described in this review, as well as the pharmacokinetics of each of them. Their action is compared with that of human insulin.

Key words: Analogs, insulin, pharmacokinetics.

INTRODUCCIÓN

La terapia insulínica comenzó en 1922 después de su descubrimiento por *Banting y Best*. Para ese entonces, como se trataba de insulina regular, los pacientes se inyectaban antes de cada alimento y a la 1 a.m. En el año 1935 aparece la insulina de acción intermedia, de la que se utilizan solo 2 inyecciones al día. En 1960, un estudio demostró que los pacientes a los que se les diagnosticó la enfermedad entre el año 1935 y el 1945, que se inyectaban 1 o 2 veces al día, después de 15 años de seguimiento presentaron mayores riesgos de retinopatía que aquellos a los cuales se les diagnosticó antes del 1935 y utilizaban múltiples dosis de insulina (61 vs. 9 %).¹ En las personas sanas, la insulina endógena es secretada por las células β pancreáticas a un bajo ritmo el cual se mantiene casi constante durante todo el día, esa es la insulina basal, acompañada de picos en los momentos de ingestión de alimentos, son los llamados bolos de secreción posprandial. En el tratamiento de la persona con diabetes, se utiliza el medicamento inadecuado, en el lugar inadecuado, en el momento inadecuado y la cantidad inadecuada. Con el advenimiento de nuevas insulinas no se logra remedar la mimética insulínica. Una de las dificultades encontradas es que en el paciente diabético el pico de concentración plasmática de la insulina regular aparece de 2 a 4 h después de la inyección subcutánea, lo que no es igual al pico que aparece después de la ingestión de alimentos en las personas no diabéticas, este pico insuficiente es el causante de la hiperglucemia observada después de la ingestión de alimentos en las personas con diabetes, lo cual no permite que se alcance un adecuado control metabólico. El retraso en la absorción subcutánea de la insulina se debe a que esta, inmediatamente después de la inyección subcutánea, tiende a asociarse en forma de cluster de 6 moléculas llamado hexámeros.²⁻⁴ Estas limitaciones clínicas han motivado la búsqueda de nuevas drogas más eficientes, modificando las cadenas de insulina humana recombinante, y ha comenzado el desarrollo de los análogos de la insulina, tanto de acción rápida como prolongada.⁵ Estudios de la función estructural de la insulina indican que, dentro de los aminoácidos esenciales que se unen a los receptores de insulina, en la cadena A, se encuentran: A1 glicina, A3 valina, A19 triptófano, A21 leucina, y en la cadena B: B6 leucina, B12 valina, B23 glicina, B24 phenilalanina, B25 phenilalanina. La región que comprende de la B26-B30, es particularmente crítica para el reconocimiento de los receptores de insulina y es la zona preferida como sitio para realizar alteraciones estructurales dirigidas a modificar el perfil farmacocinético de la molécula de insulina. Así surgieron los análogos de acción rápida lis-pro y aspart y de acción prolongada, glargina y detemir.⁶

LIS-PRO

Es un análogo de insulina humana recombinante de acción corta que comenzó a utilizarse en 1996. Tiene menor constante de polimerización que le permite una absorción y mecanismo de acción más rápido.

Estructura

A la molécula de insulina humana recombinante (IHR) se le invierte la posición de los aminoácidos prolina y lisina en la posición 28 y 29 de la cadena B, queda entonces lisina-prolina. Este cambio determina una variación que esteáricamente impide la capacidad de los monómeros de insulina para formar dímeros.⁷

Farmacocinética

Su acción se inicia aproximadamente alrededor de 5 a 15 min después de su administración subcutánea con una duración aproximada entre 2 y 4 h. El tiempo de concentración máxima aparece a los 41 ± 4 min.⁸ Algunos autores plantean que su potencia hipoglucemiante es igual a la de la IHR,⁹ otros afirman que es ligeramente superior.¹⁰ Cuando se administra por vía intravenosa su acción es igual a la IHR.¹¹ A diferencia de la IHR, el tiempo para alcanzar la actividad pico no depende de la dosis.¹²

Aspectos clínicos

Cuando se emplea en régimen de múltiples dosis se recomienda, por su comienzo de acción más rápido, que se administre justamente antes de los alimentos principales.¹³

INSULINA ASPART

Al igual que la lis-pro, es un análogo de insulina humana recombinante de acción corta. Su uso comienza en 1999. Aunque se encuentra en forma de hexámeros en su formulación farmacéutica es transformada en dímeros y monómeros inmediatamente después de la inyección subcutánea, lo que le permite una absorción y mecanismo de acción más rápido.

Estructura

En esta ocasión se sustituye el aminoácido prolina situado en la posición 28 de la cadena B de la IHR por un ácido aspártico; por esta sustitución se reduce la habilidad de la molécula de insulina para formar hexámeros, lo que determina sus características farmacocinéticas.⁹

Farmacocinética

Su acción hipoglucemiante comienza 10 min después de su administración subcutánea, con un pico máximo entre 1 y 3 h y su acción dura alrededor de 5 h después de administrada. Su absorción es 2 veces más rápida y al doble de concentración, con 50 % de duración que la IHR.¹⁴ Puede inyectarse antes de las comidas principales, o incluso después, cuando sea necesario.¹⁵ No existe diferencia en cuanto a la farmacodinamia entre adultos, adolescentes y niños. Tampoco se ha observado diferencia en la absorción relacionada con el sexo. En estudio realizado en 18 individuos no diabéticos con afectación hepática moderada, aspart no mostró alteración en la farmacokinésis.¹⁶

Insulinas aspart y lis-pro durante el embarazo

En un estudio multicéntrico aleatorizado con 322 mujeres DM1 se comparó el comportamiento entre insulina aspart vs. IHR, bajo control metabólico comparable; aquellas bajo tratamiento con aspart tuvieron menos hipoglucemias severas.¹⁷⁻²⁰ Ambos grupos tuvieron similar cantidad de embarazos viables y malformaciones congénitas. La baja actividad inmunogénica de aspart y lis-pro es similar.^{21,22} Estudios a largo plazo en animales reflejan que ambas insulinas son seguras en términos de toxicidad y carcinogénesis.²³ Se necesitan más estudios a largo plazo para poder dar datos de seguridad y eficacia de aspart y lis-pro.²⁴

Ventajas de los análogos lis-pro y aspart

Pueden administrarse inmediatamente antes o después de los alimentos,²⁵ mejor percepción de las hipoglucemias.²⁶ incrementa el número y afinidad de los receptores de insulina;²⁷ disminuye significativamente la hiperglucemia posprandial.²⁸

Desventajas de los análogos lis-pro y aspart

Alto costo, pueden requerir dosis mayores de insulina, no hay experiencia a largo plazo que justifique el empleo en menores de 6 años ni en la tercera edad.

INSULINA GLARGINA

Es un análogo de insulina humana recombinante de larga duración, de acción de casi 24 h y con un perfil de duración constante. Su uso comienza en el año 2000.

Estructura

La adición de 2 moléculas de arginina de las cadenas de la insulina humana y la sustitución de glicina en la posición 21 de la cadena A producen el análogo de insulina glargina (IG). Esto permite que sea soluble en medio ligeramente ácido, pero precipite con pH neutro creando microprecipitado de insulina glargina que se va absorbiendo lentamente.²⁹

Farmacocinética

Tras su administración por vía subcutánea se produce un perfil de concentración plasmática plana sin pico de concentración durante casi 24 h, la insulina glargina se metaboliza parcialmente en el tejido subcutáneo en 2 metabolitos activos.³⁰⁻³²

Indicaciones

La glargina está indicada en el tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años cuando se precise tratamiento con insulina.³⁰⁻³²

Vía de administración y dosis

La insulina glargina se administra por vía subcutánea exclusivamente, una vez al día a cualquier hora, pero siempre a la misma hora, preferiblemente en la noche, es limpia y no necesita mezclarse con otra insulina o diluyente, la dosis se calcula individualmente para los pacientes en función del tratamiento anterior, en caso de existir, y a las cifras glucémicas. La dosis será la misma que la dosis de insulina intermedia o de acción prolongada, si esta se administrara una sola vez al día, si es 2 veces al día, la dosis de glargina será, durante la primera semana de tratamiento, 20 % menor que la dosis total que se administraba de las otras insulinas, para así minimizar el riesgo de hipoglucemia, esta insulina puede administrarse junto con otros antidiabéticos orales. En pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, ancianos, infecciones, fiebres y durante el estrés, es necesario ajustar la dosis. En niños, la eficacia y seguridad solo ha sido demostrada cuando se administra por la tarde, no hay experiencia en niños menores de 6 años. En mujeres embarazadas y madres lactantes debe ser prescrita con precaución. No se ha observado diferencia en la absorción dependiendo del lugar de administración, por lo tanto puede ser administrada en abdomen, deltoides y muslo. Como en todas las insulinas se recomienda rotar el lugar de inyecciones.

Efectos adversos

En los ensayos clínicos realizados, el principal efecto adverso detectado fue la hipoglucemia, que puede llegar a ser severa y es menor cuando se administra al acostarse, en comparación con la administración matutina o por la tarde. Otros efectos adversos son: dolor, reacción en el lugar de la inyección: lipodistrofia, prurito. No se ha observado aumento de la inmunogenicidad, progresión de la retinopatía diabética ni mayor aumento de peso al comparar con la NPH.³⁰⁻³⁵

Contraindicaciones y precauciones

La insulina glargina está contraindicada en la cetoacidosis diabética y en la hipersensibilidad a algunos de sus componentes. La administración intravenosa está formalmente contraindicada ya que puede dar lugar a una hipoglucemia severa.^{31,32}

Interacciones

Potencia el efecto hipoglucemiante de los antidiabéticos orales: disoperamida, fibratos, fluorcetina y de los inhibidores de monoaminooxidasa, de la pentoxifilina, de los propoxifenos; reduce el efecto hipoglucemiante de los corticoides: danazol,

glucagón, diazóxido diuréticos, isonazida, estrógenos, progestágenos, agentes simpático-miméticos, ejemplo adrenalina, salbutamol, hormonas tiroideas. En 2 estudios revisados se reporta que la insulina glargina y la NPH fueron igualmente eficaces en la mejoría del control metabólico, es decir glucemia basal y hemoglobina glucocilada en pacientes diabéticos tipo 1.^{33,34} Otro estudio observó un menor número de pacientes que experimentaron hipoglucemias cuando la insulina glargina se administraba a la hora de acostarse, en comparación con la propia insulina glargina por la mañana o por la tarde o con la insulina NPH a la hora de acostarse.³⁵ En otro estudio realizado en pacientes moderadamente controlados con antidiabéticos orales, sulfonilurea más metformina o acarbosa, se añadió insulina glargina o NPH y no observó diferencia en la mejoría del control metabólico entre ambos tipos de insulina, disminución del 0,8 % en el valor de hemoglobina glucocilada en ambas insulinas y no hubo diferencias en el nivel glucémico, los pacientes que recibieron insulina glargina experimentaron menor número de hipoglucemias nocturnas.^{35,36}

GLULISINA

Análogo de acción corta producto de la sustitución de aspargina en la posición 3 por lisina y de lisina en la posición 29 por glutamina. Su inicio de acción es más rápido y su duración es más corta que la insulina humana recombinante (IHR).

Farmacocinética

Es similar a la de lis-pro, con período de duración entre 5 y 6 h. Esto proporciona mayor comodidad para el tratamiento.^{37,38} Tiene la propiedad de fosforilación del sustrato receptor de la insulina 2, lo que le confiere acción antiapoptótica contra la citoquina y los ácidos grasos que inducen la destrucción de las células beta.³⁸ Esta propiedad antiapoptótica puede servir como acción contra la actividad autoinmune de la lipotoxicidad inducida por la destrucción de las células beta. Lo que puede proveer una acción adicional a la terapéutica en la atención de la diabetes, mimetiza la acción de la liberación endógena de insulina más cercana que la IRH, por lo cual puede ser administrada justo antes de los alimentos.

Desventajas

Tiene mayor afinidad por el receptor de IGF1 lo que lleva a un incremento del efecto mitogénico, el cual puede tener mayor importancia en su uso a largo plazo.³⁹ El efecto tumorigénico necesita ser estudiado.

DETEMIR

Es una insulina soluble, neutral, de acción prolongada. Es un análogo de la insulina en el cual el aminoácido treonina en la posición B30 es removido y se adiciona una molécula de ácido mirístico (un ácido graso saturado de 14 carbonos) al aminoácido lisina de la posición 29.

Después de la inyección subcutánea se disocia y por tanto se expone a los ácidos grasos libres los cuales son capaces de revertir la unión hacia las moléculas de

albúmina;³⁸ de manera que en el estado estable, la concentración de insulina libre no unida es mucho más reducida, de lo que resulta un plasma en los niveles de glucosa estable. A diferencia de la NPH y de la glargina, el detemir se mantiene como depósito líquido después de su administración subcutánea permitiendo mayor área de superficie para la absorción en el sujeto.³⁸⁻⁴⁰

Un estudio que comparó el decremento de la glucosa con detemir *versus* NPH sugirió que el detemir fue más efectivo en mantener el control glucémico cuando se administraba a una dosis molar más alta, también provee mayor predicción de los niveles de azúcar con disminución de los valores de variación dentro del mismo sujeto y menos incidencia de hipoglucemia que la NPH.⁴⁰

Farmacocinética

El efecto pico del detemir aparece a las 6-7 h. El efecto hipoglucémico oscila alrededor de las 20 h con un decremento a partir de las 8 a 10 h, por lo que debe ser administrado 2 veces al día en la mayoría de los pacientes.³⁷ Cuando se usa con un bolo basal con insulina aspart muestra mejor control glucémico comparado con la NPH.⁴⁰ El detemir es bueno como insulina basal para su uso en los pacientes con diabetes en diferentes grupos etarios, tiene perfil farmacocinético constante en adolescentes y adultos. La dosis puede calcularse utilizando las guías similares a las de adultos y ofrece mayor predictibilidad que la NPH.^{41,42} El detemir, en dosis equimolares, tiene menor afinidad por el receptor de la insulina y menor potencia metabólica que la insulina humana, también es menos potente su afinidad por el receptor IGF 1 y, por lo tanto, es menos potente en la estimulación de la mitogénesis con reducción del riesgo tumorogénico.⁴³

Ventajas

Proporciona mayor predictibilidad de la glucemia en ayunas con disminución de la variación en cada sujeto y reduce los riesgos de hipoglucemia comparado con la NPH, esto es un beneficio en el uso a largo plazo,⁴⁴ la reducción del peso corporal es una ventaja potencial.

Desventajas

Los requerimientos de la dosis son cercanos al doble que los de la NPH. Esto pudiera deberse a la menor potencia del detemir y el retraso en la disociación de la albúmina antes que logre tener el efecto extracelular. Deben hacerse estudios a largo plazo para ver la seguridad de esta nueva insulina.³⁸

ALBULIN

La búsqueda de otros análogos de insulina más estables y de larga duración resultó en la introducción del último análogo, la albulin.⁴⁴ La albulin posee una cadena simple, puede ser producida por levaduras o células mamarias, se trata de las cadenas B y A de insulina humana unidas por un decapeptido y fusionadas con los terminales NH₂ del suero de albúmina humana. Tiene menor afinidad que la insulina para unirse a los receptores de insulina.⁴⁴ Una competencia en cuanto a los ensayos de unión con IGF1 marcado con I 125 en células L-6 revelaron que la

afinidad por la unión de la albumin es ligeramente menor que la insulina, es necesario que se realicen nuevos experimentos y estudios clínicos para llegar a otros compuestos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Johnsson S. Retinopathy and nephropathy in diabetes mellitus: Comparison of the effects of two forms of treatment. *Diabetes*. 1960;9:1-8.
2. Iván Dario Sierra, Carlos Olimpo Mandivil, y col. Insulinoterapia. En: Hacia el manejo práctico de la diabetes mellitus Tipo 2. Cap.18. Edición especial, 2005. p.135-43.
3. Blundell T, Dodson G. Insulin: The structure in the cristal and its reflection in chemistry and biology. *Adv Protein Chem*. 1972;26:279-402.
4. Barnett AH, Owens DR. Insulin analogues. *Lancet* 1997;349:47-51.
5. Girish C, Manikandan S, Jayanthi M. Newer insulin analogues and inhaled insulin. *Indian Jmed Sci*. 2006;60:117-23.
6. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes Care*. 2000; 49:999-1005.
7. Holleman F, Hoeskstra JBL. Insulin Lispro. *N Engl J Med*. 1997;337:176-83.
8. Tarlone E, Panpanelli S, Lalli C, Del Sindaco P, Di Viacenzo A, Rambotti AM, Mordarelli F, Epiofanol L, Kassi G, Periello G, Brunetti P, Bolli GB. Effects of short insulin analog (Lys (B28), Pro (B29) on postprandial blood glucose control IDDM. *Diabetes Care*. 1996;19:945-952.
9. Braad EWHT, Woodworth JJA, Bianchi R, et al. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro and regular insulin. *Diabetes Care*. 1996; 19:1437-40.
10. Tuomiae JA, Karonen L, Melamies L, Bolli G, Koivisto VA. Exercise-induced hypoglycemia in IDDM patients treated with short-acting insulin analogue. *Diabetología*. 1995;38:106-11.
11. 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*. 1999;22(5):784-8.
12. Woodworth J, Howey D, Bowsher R, Lutz S, Santana P, Brady P. (Lys (B28) Pro (B29) human insulin (K): dose-ranging vs Humulin R (H) (resumen). *Diabetes*. 1993;42(Supp 1):54A.
13. Garg SK, Carmain JA, Braddy KC, Anderson JH, Vignati L, Jennings MK. Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs humulin R insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 1996;13:47-52.

14. Gammeltot S, Hansen BI, Didciksén L. Insulin aspart. A novel rapid acting human insulin analog. *Exp Opin Invest Drugs* 1999; 8:1431-41.
15. Chapman TM, Noble S, Goa KL. Insulin aspart: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002; 62:1945-1981.
16. Mortensen HB, Lindholm A, Olsen BS, Hylleberg B. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in pediatric subjects with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr*. 2000;159 (7):483-488.
17. Hodd M, Visser G, Damm P. Safety and perinatal outcome in pregnancy: A randomized trial comparing insulin aspart with human insulin and 322 subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;71(2):131-9.
18. Mathiesen E, Kinsley B, Mccance D. Maternal Hypoglycemia and glycemic control in pregnancy; A randomized trial comparing insulin aspart with human insulin I 322 subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. (2006);55 Supp.1:A417-49.
19. Pettiti DJ, Ospina P, Kolazinskiquinki JW, Jovanovic L. Comparison of an insulin analog insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(1):183-186.
20. Jovanovic J, Howard D, Pettiti D. Safety and efficacy of the insulin aspart versus regular human insulin in basal/bolus therapy for the patients with the gestational diabetes. *Diabetes*. 2005;54(1):A675.
21. Lindholmen A, Jensen LB, Home PD, Raskin P, Bohem BO, Rastam J. Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type I and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25;5:876-882.
22. Zwickl CM, Smith HW, Zimmermann JL, Wierda. Immunogenicity of biosynthetic human Lys-Pro insulin compared to native-sequence human and purified porcine insulins in rhesus monkeys immunized over a 6 week period. *Arzmittelforschung*. 1995;45(4):524-528.
23. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. 2000;49:999-1005.
24. Owens D, Vora J. Insulin aspart. A review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2006;2(5):793-804.
25. Desmet M, Rutters A, Schmitt H, Satter E (Lys (B28) Pro (B29) human insulin (LysPro): patients treated with LysPro vs human regular insulin quality of life assessment (QOL). *Diabetes*. 1994; 43 Supp 1:61A.
26. Jansson PA, Ebeling P, Smith U, Conget I, Cores M, Gomis R, Lalli C, Bolli G, Koivisto V. Glycemic control in IDDM is improved by optimized combination of insulin lispro and basal insulin. (resumen). *Diabetes*. 1997; 46 Supp 1:162A.
27. Fussganger R, Jehle P, Kunze V, Dolderer M, Koop I. Improve insulin binding to monocytes of IDDM patients intensively treatment with lys (B28) Pro (B29) human insulin. *Diabetología*. 1994; 37 (Suppl):A167 (Abst.).

28. Anderson JH, Rocco L, Brunelle MS, Keohane P, Kolvisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia in patients with no insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Inter Med.* 1997; 157:1249-1255.
29. Sangrador A, Gutiérrez Y. Índice Anual: Hoja No 1 Insulina Gliardina ISSN: 1576-8287 Depto Legal: SA 166-2000.
30. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli CG, Torlone E, Scionti L, et al. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabet Med.* 2004;21(11):1213-20.
31. Duun CJ, Plosceocer GL, Keatin GM, Mackeange K, Skott LJ. Insulin Glargine. *Drugs.* 2003;63(16):1746-76.
32. Ficha técnica de insulina Glargina, Las Nuevas Insulinas. Lantus, Aventis Pharma. AGEMED. Manual de Sanidad y Consumo. 2000.
33. Levien TL, Baker DL, White JR, Cambell RK. Insulin glargine new basal insulin. *Ann Pharmacother.* 2002;36:1019-27.
34. Annual American Diabetes Association (eds). Medical management of type 2 diabetes (4th). Alexandria, VA, 1995.
35. Piebe TR, Eugene-Jaichine I, Derabert E. Efficacy and safety of HCE 901 in patyets with type 1 diabetes. A four week randmized NPU insili controlled trial. *Diabetologia.* 1996;41 Suple1:49.
36. .Fristche A, Schweitzer MA, Haring HU. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime NPH or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2003;138: 952-59.
37. Matthews DR, Pfelffer C. A new long acting insulin (HCE 901) Demanstrate les nocturnal hypoglycemia when compared whith protamin insulin in a clinical trial. *Diabetologia.* 1995 ;39:281-288
38. Vazquez Carrera M, Silvestre LS. Insulin analogues in the management of diabetes. *Methods Finad Exp Clin Pharmacol.* 2004;26(6):445-61.
39. Rakatzi I, Seipke G, Eckel J. [LysB3, GluB29] insulin: a novel insulin analog with enhanced betacell protective action. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;310(3):852-863
40. Rakatzi I, Ramrath S, Ledwig D, Dransfeld O, Bartels T, Seipke G, et al. A novel insulin analog with unique properties, LysB3,GluB29 insulin induces prominent activation of insulin receptor substrate-2, but marginal phosphorylation of insulin receptor substrate 1. *Diabetes.* 2003;52:2227-38.
41. Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza c, Et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in coparasion to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2004;53:1614-20.
42. Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M. Comparison of the basal insulin analog insulin Detemir with NPH insulin: A rabdimized open

crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care*. 2001;24:296-301.

43. Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw I, Elte JW, Haahr H, et al. Insulin Detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type I diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care*. 2003;26:590-596.

44. Danne T, Lupeke K, Schuetz W, Gall W. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:3087-92.

45. Kurtzthals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. 2000;49:999-1005.

46. Duttaroy A, Kanakaraj P, Oborn BL, Schneider H, Pickeral OK, Chen C, et al. Development of a long acting insulin analogue using albumin fusion technology. *Diabetes*. 2005;54:251-258.

Recibido: 24 de abril de 2007.

Aprobado: 3 de enero de 2008.

Dr. *Manuel Vera González*. Instituto Nacional de Endocrinología, Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: manmar@infomed.sld.cu