

Nuevas Insulinas en el tratamiento de la Diabetes Tipo 1

New Insulins for Type 1 Diabetes treatment

Hana Karime Rumié Carmi^{a,b}, Gonzalo Domínguez-Menéndez^c,
Manuel Araya^d, Alejandro Martínez-Aguayo^a

^aPontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^bComplejo Asistencial Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

^cUniversity of British Columbia. Vancouver, Canadá.

^dUniversidad de Los Andes. Santiago, Chile.

Recibido: 11 de agosto de 2022; Aceptado: 22 de mayo de 2023

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Desde que se descubrió la insulina se ha producido un desarrollo progresivo en la terapia de los pacientes con diabetes tipo 1, inicialmente con insulinas humanas y luego con análogos de insulina, en los cuales se modificó su estructura aminoacídica, para lograr insulinas de más corta duración de uso prandial y otras de más larga duración para entregar un aporte basal.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este artículo presenta una actualización sobre las nuevas formulaciones de insulinas, que asemejan de mejor manera la secreción endógena, disminuyen el riesgo de hipoglucemia y mejoran tanto el control metabólico como la calidad de vida.

Resumen

La insulino terapia es compleja en pacientes pediátricos porque presentan mayores variaciones de los requerimientos de insulina. Las insulinas tradicionales presentan limitaciones relacionadas al tiempo de inicio de acción y la duración del efecto, lo que ha llevado al desarrollo de nuevas insulinas, buscando disminuir las complicaciones crónicas, las hipoglucemias severas o nocturnas, y mejorando la adherencia a la terapia. En esta actualización se revisa la información sobre nuevas insulinas, mecanismos de acción y beneficios que aportan en el tratamiento de la diabetes. Los análogos de insulina intentan imitar la secreción fisiológica de la hormona, incluyendo tiempo de acción y duración de su efecto. Los análogos prandiales más utilizados actualmente son las insulinas conocidas como ultra rápidas, entre las que se encuentra Faster Aspártica y las nuevas insulinas basales, glargina U300 y degludec, que presentan una acción prolongada mayor a 24 horas, por lo que requieren una dosis diaria. Nuevas tecnologías en desarrollo incluyen insulinas biosimilares como el biosimilar de glargina, ya disponible en clínica. Para el futuro se están desarrollando nuevas formulaciones, así como novedosas formas de dispersarlas, imitando la acción de las células pancreáticas, lo cual permitirá un manejo más fisiológico y personalizado de la enfermedad.

Palabras clave:

Diabetes Mellitus
Tipo 1;
Insulina;
Hipoglucemia;
Insulina de Acción
Prolongada;
Insulina de Acción
Corta;
Biosimilares
Farmacéuticos

Abstract

Insulin therapy is complex in pediatric patients because they present greater variations in insulin requirements. Traditional insulins have limitations related to time of onset of action and duration of effect, which has led to the development of new insulins, seeking to reduce chronic complications, severe or nocturnal hypoglycemia, and to improve adherence to therapy. This review updates the information on new insulins, their mechanisms of action and the benefits they provide in the treatment of diabetes. Insulin analogues attempt to mimic the physiological secretion of the hormone, including time of action and duration of effect. The most used prandial analogs are the so-called rapid-acting insulins, including Faster Aspartic and the new basal insulins, glargine U300 and degludec, which have a prolonged action of more than 24 hours and therefore require a daily dose. New technologies under development include biosimilar insulins such as the glargine biosimilar, already available in the clinic. New formulations are being developed for the future, as well as novel ways of dispersing them, mimicking the action of pancreatic cells, which will allow a more physiological and personalized management of the disease.

Keywords:

Type 1 Diabetes Mellitus;
Insulin;
Hypoglycemia;
Long-Acting Insulin;
Short-Acting Insulin;
Biosimilar
Pharmaceuticals

Introducción

En el año 1920, Banting y Best descubrieron la insulina a partir de lisado pancreático, lo que permitió que la diabetes tipo 1 dejara de ser una enfermedad mortal. Con el paso del tiempo, se han desarrollado nuevas insulinas con el fin de optimizar la terapia.

La insulinoterapia es especialmente compleja en edad pediátrica, y para lograr un buen control metabólico se requiere un adecuado conocimiento y manejo de ésta. Los requerimientos de insulina varían según el peso y composición corporal, la actividad física, el ciclo menstrual, y por la distinta sensibilidad insulínica a diferentes edades, entre otros factores. Es fundamental realizar un adecuado conteo de carbohidratos y otros macronutrientes que influyen sobre la glicemia, supervisar la técnica de inyección de insulina y ajustar la dosis según alimentos a ingerir, ejercicio y niveles de glucosa sanguínea.

En el año 1993, el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)¹ probó que un buen control metabólico permitía disminuir las complicaciones a largo plazo de la diabetes². Con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) sobre 7% aumenta en forma exponencial el riesgo de retinopatía diabética, seguido del riesgo de nefropatía y otras complicaciones crónicas. La meta terapéutica es tener una glicemia lo más cercana a la normal desde el debut, con un objetivo de HbA1c en menores de 18 años menor o igual a 7,0%, según la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Sociedad Internacional para la Diabetes Pediátrica y del Adolescente, sin aumentar el riesgo de hipoglicemia³. La HbA1c tiene correlación con el tiempo en rango, es decir, el porcentaje de tiempo de glicemias entre 70 y 180 mg/dL, el cual se ve afectado especialmente por la glicemia nocturna y la glicemia post prandial. Esta última se evalúa con la medición de glicemia capilar

2 h post comida o con un monitoreo continuo de glucosa intersticial, cuyo objetivo es una glicemia menor a 180 mg/dl según la ADA³, y menor 160 mg/dl según la Federación Internacional de Diabetes.

El objetivo de esta revisión es actualizar la información sobre nuevas insulinas, mecanismos de acción y beneficios que aportan en el tratamiento de la diabetes tipo 1.

¿Por qué necesitamos nuevas insulinas?

Las nuevas insulinas se han desarrollado con el objetivo de alcanzar un mejor control metabólico en personas con diabetes tipo 1 (DT1), con el fin de evitar las complicaciones crónicas, especialmente en la edad pediátrica, quienes están expuestos por más años a hiperglicemias. Hoy en día, tenemos esquemas intensificados de insulina, también conocidos como esquemas basal-prandial. Sin embargo, pueden existir limitaciones económicas, culturales o profesionales para educar a pacientes y cuidadores, por lo que es importante trabajar con un equipo multidisciplinario, incluyendo educadores en diabetes, nutrición, psicología y trabajo social, porque el ámbito psicosocial influirá en la buena adherencia al tratamiento.

Desde el punto de vista del paciente y cuidadores, uno de los factores más importantes que influyen sobre el cumplimiento adecuado de las indicaciones es el temor a las hipoglicemias. Por lo tanto, con las nuevas insulinas buscamos lograr un buen control metabólico sin aumentar la frecuencia de hipoglicemia, especialmente aquellas severas y nocturnas.

Las limitaciones de las insulinas tradicionales, regular y Neutral Protamin Hagedorn (NPH), han llevado a desarrollar nuevos análogos de insulina.

Las nuevas insulinas buscan imitar la secreción fi-

siológica de insulina, tanto en el tiempo de inicio de acción como en la duración del efecto, para poder mejorar el control glicémico de ayuno y post prandial⁴. En los años noventa aparecen los primeros análogos de insulina, donde a la insulina humana se le realizaron modificaciones en la cadena de aminoácidos, sustituyendo uno o más de ellos, lo que cambió su farmacocinética, obteniendo insulinas con diferentes tiempos de acción y duración⁵.

Nuevas insulinas prandiales

Las insulinas prandiales son aquellas de acción corta utilizadas antes de cada comida. La insulina endógena es secretada por el páncreas e ingresa a la circulación portal, inhibiendo la gluconeogénesis y la glicogenólisis hepática; luego, llega a tejido periférico, muscular y adiposo, donde se une a su receptor permitiendo el ingreso de la glucosa a la célula. Las insulinas actuales son administradas por vía subcutánea, ingresando directamente a la circulación sistémica y en menor medida inhibiendo la síntesis de glucosa hepática.

El objetivo de las insulinas prandiales es que en la medida que se absorbe glucosa desde los alimentos y llega a la sangre, esta sea movilizada a los tejidos periféricos, manteniendo la glicemia dentro de un rango normal. Por lo tanto, la glicemia postprandial dependerá de la sincronización entre estos dos procesos, el tiempo de absorción de los nutrientes y el tiempo de absorción, inicio y duración del efecto de la insulina.

Las insulinas rápidas tienen una acción más veloz que la insulina regular, pero igualmente se deben administrar 10 o 15 min antes de comenzar a comer o más si la glicemia está elevada. El tener una insulina que sea de absorción aún más rápida podría ayudar a mejorar la glicemia post prandial, disminuir el tiempo de anticipación de administración de insulina, y a su vez, si su acción es más corta podríamos disminuir riesgo de hipoglicemia tardía, el que existe con el uso de insulina regular.

En marzo del año 2021, se aprobó el uso de Faster Aspartica (FAsp) para pacientes pediátricos desde los 2 años de edad, de administración subcutánea. FAsp es insulina aspártica modificada, a la que se le agregaron dos componentes: niacinamida, que acelera la formación de monómeros de insulina, y L-arginina que estabiliza la solución evitando la formación de cristales.

En un primer estudio con clampeo euglicémico en adultos DT1, se comparó insulina FAsp con insulina aspártica⁶. Durante la primera hora, especialmente los primeros 30 min, el efecto de insulina FAsp es mayor, evidenciando que su absorción es más rápida, aproximadamente 2,5 min, lo que podría estar explicado por la formación más rápida de los monómeros de

insulina. Además, el inicio de acción también es más rápido, siendo 4,9 min comparado con 11,2 min de la insulina aspártica. La curva de concentración-tiempo está desplazada hacia la izquierda para FAsp respecto a insulina aspártica.

Durante el clampeo euglicémico, el efecto hipoglicémico disminuye antes, especialmente después de los 90 min, lo que podría disminuir el riesgo de hipoglicemia tardía. Finalmente, a pesar de que ambas presentan un efecto hipoglicémico total y efecto máximo similar, FAsp tiene un comportamiento más cercano a la secreción endógena de insulina, ya que inicia antes su efecto.

El estudio Onset 8 fue realizado en adultos con DT1 usando esquema basal-bolo con insulina basal degludec. Se compararon tres grupos, FAsp previo a una comida "estándar", FAsp después de la comida (hasta 20 min de iniciada la ingesta de alimento) e insulina aspártica previo a la comida. El uso de FAsp previo a la comida conduce a una hiperglicemia post prandial menor, comparado con los otros dos grupos. El uso de FAsp post prandial se asocia a hiperglicemia, pero es menos severa en comparación a lo reportado con otras insulinas administradas post prandial⁷.

El estudio GoBolus es un estudio de la vida real en personas adultas con DT1 utilizando monitoreo continuo de glucosa. En el grupo que recibió FAsp como insulina prandial, por 24 semanas, aumento el tiempo en rango (glicemias entre 70 y 180 mg/dL) de 46,9% a 50,1% ($P = 0,01$) y su HbA1c descendió en 0,19% (IC 95%: -0,27 a -0,10; $P < 0,0001$). Este estudio concluyó que el uso de FAsp en comparación a insulina aspártica disminuye el tiempo en hiperglicemia y no hay cambios en el tiempo en hipoglicemia⁸.

El estudio Onset 7, realizado en niños y adolescentes (1 año a 17 años 11 meses de edad), de igual forma que el estudio Onset 8, utilizó tres grupos, FAsp previo a la comida, FAsp después de la comida e insulina aspártica previo a la comida. El grupo con FAsp pre prandial logró mejor control glicémico que los otros 2 grupos, con mejoría leve de HbA1c y sin diferencia en la frecuencia hipoglicemias. El grupo con FAsp post prandial mostró que podría ser utilizada de esta forma, sin embargo, se obtienen mejores resultados con su uso previo a las comidas⁹.

En resumen, la insulina FAsp tiene beneficios sobre la insulina aspártica (tabla 1), especialmente su inicio de acción más rápido, lo que permitiría aumentar el tiempo en rango y eventualmente mejorar el control metabólico. Adicionalmente, FAsp podría ser favorable en algunas situaciones especiales, como por ejemplo en casos en que es difícil anticipar la cantidad de carbohidratos a ingerir, como en lactantes y niños menores, disminuyendo la hiperglicemia secundaria al uso no anticipado de insulina prandial.

Tabla 1. Fortalezas y Debilidades de Faster Aspártica

Fortalezas	Debilidades
Inicio de acción precoz permitiría uso al momento de comer o post comida	Falta de estudios en población pediátrica en la vida real
Uso en esquema basal-prandial e infusión subcutánea continua	Efecto discreto sobre HbA1c
Aprobada desde el año de edad	

Nuevas insulinas basales

La insulina basal es una insulina de larga duración que permite controlar la glicemia entre las comidas y que es afectada principalmente por la síntesis hepática de glucosa.

El desarrollo de nuevas insulinas basales tiene el objetivo de obtener insulinas de acción prolongada, por más de 24 h, requiriendo una sola dosis diaria, con perfil farmacocinético y farmacodinámico plano, baja variabilidad inter e intraindividual, y bajo riesgo de hipoglicemia. Estas características beneficiarían a los pacientes, requiriendo sólo una inyección diaria, con flexibilidad en el horario de administración, disminuyendo de forma homogénea la glicemia durante el día, menor riesgo de hipoglicemia y facilitando la titulación de dosis.

En la actualidad disponemos de dos nuevas insulinas basales, glargina U300 y degludec (figura 1).

Glargina U300 (Gla-300)

La insulina glargina U100 (Gla-100) es un análogo de insulina de larga duración aprobada desde los 6 años de edad. Existe un 15 a 30% de pacientes en que la duración de su efecto es menor a 24 h, requiriendo dos dosis diarias. Por este motivo se desarrolló Gla-300, un análogo de segunda generación que tiene un efecto más prolongado, con una duración mayor de 24 h¹⁰.

La insulina glargina tiene modificaciones de la cadena aminoacídica, con dos argininas en la cadena B. La diferencia entre Gla-100 y Gla-300 es la concentración de insulina, ya que Gla-100 tiene 100 UI de insulina por mililitro y Gla-300 tiene 300 UI. Esto hace

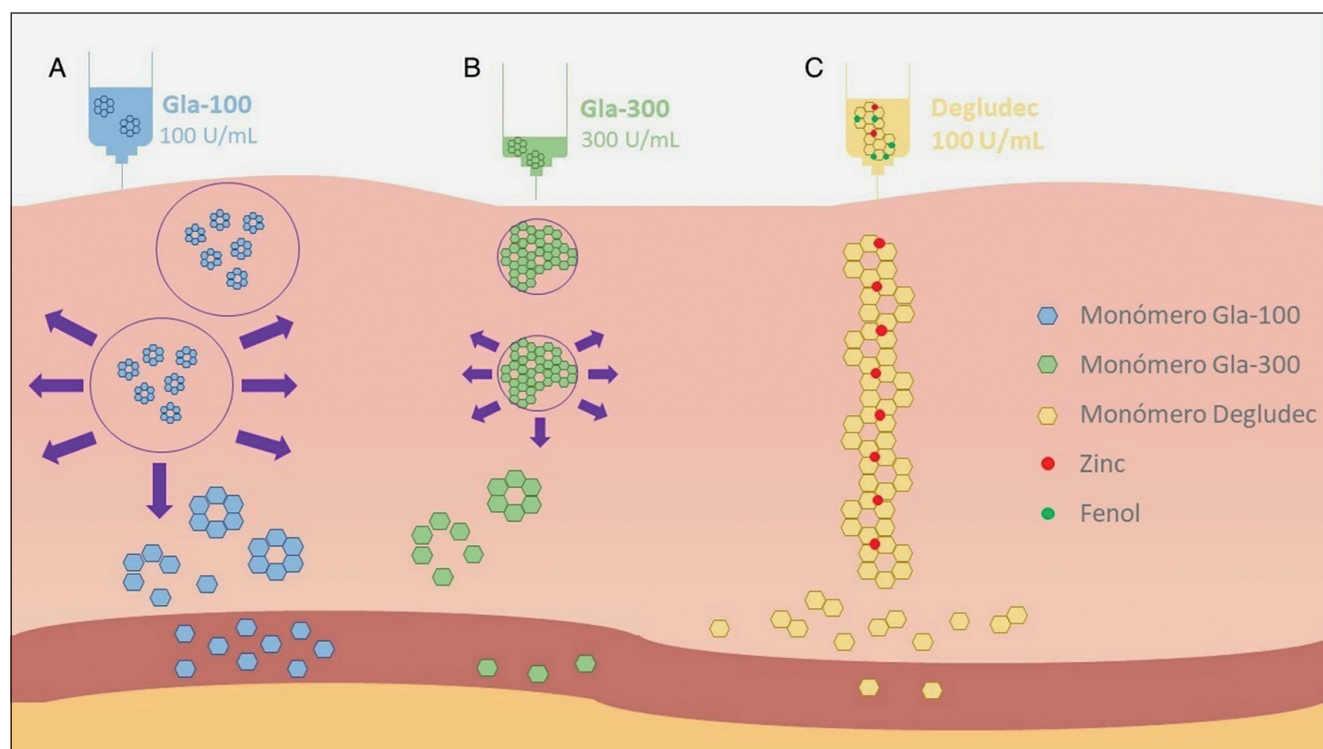


Figura 1. Insulinas basales. **(A)** Insulina Gla-100 forma depósitos de baja densidad, por lo que libera hexámeros y monómeros rápidamente. **(B)** Insulina Gla-300 forma depósitos más compactos, y entrega hexámeros y monómeros gradualmente. **(C)** Insulina Degludec, al entrar en el subcutáneo, dispersa las moléculas de fenol, formando grandes polímeros, y se liberan hexámeros y monómeros paulatinamente a medida que se dispersa el zinc presente en el multímero.

que el volumen administrado sea menor, formando depósitos más compactos, cuya liberación en el tejido subcutáneo es mucho más lenta, lo que permite una duración mayor a 24 h, y además posee un efecto más homogéneo a lo largo del día, con baja variabilidad entre los días¹¹.

El primer estudio de Gla-300 se realizó en adultos. Se comparó Gla-300 con Gla-100 en DT1 utilizando monitoreo continuo de glucosa. No hubo diferencia del tiempo en rango, definido como glicemia entre 80 y 140 mg/dl, sin embargo, con el uso de Gla-300 se observaron menor número de hiperglicemias en las 4 h previas a la siguiente dosis, así como menor fluctuación de la glicemia a lo largo del día y menor frecuencia de hipoglicemias severas y nocturnas¹².

En el estudio clínico EDITION, se evaluó Gla-300 en personas adultas con DT1 y 2, comparado con Gla-100, demostrándose un control glicémico similar en ambos grupos, asociado a un riesgo menor o similar de hipoglicemia¹³.

El estudio EDITION Junior evaluó Gla-300 comparado con Gla-100 en niños y adolescentes con DT1 (6 a 17 años). Ambos grupos lograron un descenso similar de HbA1c, glicemias capilares preprandiales similares y sin diferencia en la incidencia de hipoglicemia a cualquier hora del día. Este estudio concluyó que Gla-300 presenta eficacia y seguridad similar a Gla-100, en combinación con insulina prandial, en niños y adolescentes, por lo que es una opción terapéutica adecuada en este grupo, especialmente en los casos que necesitan dos dosis de Gla-100 al día¹⁴.

Gla-300 fue aprobada para su uso en personas con DT1 desde los 6 años de edad.

Las características de ambas insulinas, Gla-100 y Gla-300, se muestran en la tabla 2.

Degludec (IDeg)

Insulina basal en que se ha eliminado un aminoácido de la cadena B, reemplazándolo por un ácido graso, el ácido hexadecanodioico. IDeg tiene un inicio de acción entre los treinta y noventa minutos, con un perfil plano y tiene una duración mayor a 24 h. Al ser inyectada, IDeg forma dihexámeros que están asociados a fenol y zinc. En una primera etapa, en el tejido subcutáneo se dispersa el fenol y los dihexámeros se aglutinan formando multihexámeros de gran tamaño. Posteriormente, se produce la liberación del zinc de forma lenta, liberando hexámeros, y finalmente monómeros de insulina, los que son absorbidos. Adicionalmente, el ácido hexadecanodioico se une a albumina, prolongando la vida media de la molécula de insulina en el plasma¹⁵.

Al evaluar IDeg con clampeo euglicémico, en comparación con Gla-300, se observó que IDeg tiene un mayor potencia y un perfil más estable dentro del día

y a través de los días, lo que se traduce en un menor riesgo de hipoglicemia¹⁶.

El estudio clínico BEGIN, realizado en adultos con DT1, comparó IDeg con Gla-100. Ambas insulinas presentaron la misma disminución en la HbA1c; sin embargo, la glicemia de ayuno es discretamente menor con IDeg y la frecuencia de hipoglicemias nocturnas es menor para el mismo nivel de HbA1c¹⁷.

IDeg disminuye la incidencia de hipoglicemias nocturnas, presenta menos episodios de hiperglicemias con cetosis y requiere menor dosis que otras insulinas basales. Al cambiar de Gla-100 a IDeg se requiere disminuir en un 20% la dosis diaria por su mayor potencia¹⁸.

Los estudios SWITCH 1 y 2 evaluaron el uso de IDeg en personas adultas que viven con diabetes 1 y tipo 2 con alto riesgo de hipoglicemia, incluyendo hipoglicemias severas sintomáticas o hipoglicemias nocturnas confirmadas. Al comparar IDeg con Gla-100, hay menor incidencia de hipoglicemia con IDeg^{19,20}.

Los estudios de farmacodinamia con clampeo euglicémico muestran que IDeg tiene menor variabilidad intra tratamiento y entre los días de uso, comparado con Gla-300. El estudio BEGIN Young, realizado en personas con DT1 entre los 1 y 17 años, se demostró no inferioridad de IDeg, comparado con insulina detemir, sin diferencias en la frecuencia de hipoglicemias, aunque un mayor número de hipoglicemias severas con IDeg²¹.

Un estudio cruzado que comparó IDeg y Gla-100 demostró no diferencias en glicemia de ayuno, HbA1c, dosis total requerida y frecuencia de hipoglicemias²².

IDeg está aprobada para personas con diabetes desde el año de edad, pero aún se requieren más estudios pediátricos randomizados⁴.

Las características de las insulinas actualmente disponibles se resumen en la tabla 2 para insulinas basales, y tabla 3 para insulinas prandiales.

Insulinas biosimilares

Los biosimilares son medicinas biológicas similares a una ya aprobada, que contiene sustancias (proteínas) de una fuente biológica como células o microorganismos (bacterias o levaduras). Los biosimilares deben aprobarse con los mismos estándares de calidad que el original, considerando eficacia, seguridad y perfil inmunogénico. Además, se debe determinar su bioequivalencia con estudios clínicos y realizar farmacovigilancia para el reporte de sus efectos adversos.

LY2963016 (LY IGLar)

La insulina LY2963016 es el primer Biosimilar de la insulina glargina aprobado en el mercado (Basaglar®).

Tabla 2. Perfil de acción de insulinas basales

Insulina	Inicio de acción (h)	Pico de acción (h)	Duración (h)
NPH	2-4	4-12	12-24
Glargina U100	2-4	8-12	22-24
Detemir	1-2	4-7	20-24
Glargina U300	2-6	Pico mínimo	30-36
Degludec	0,5-1,5	Pico mínimo	> 42

Tabla 3. Perfil de acción de insulinas prandiales

Insulina	Inicio de acción (h)	Pico de acción (h)	Duración (h)
Faster Aspártica	0,1-0,2	1-3	3-5
Aspártica, Lispro y Glulisina	0,15-0,35	1-3	3-5
Regular	0,5-1	2-4	5-8

Un estudio de clampeo euglicémico en DT1, concluyó que Gla-100 y LY IGLar tienen duración similar y un perfil farmacodinámico comparable. El área bajo la curva de la cantidad de glucosa administrada durante el tiempo de clampeo euglicémico presenta un perfil similar en ambos grupos²³.

El estudio clínico ELEMENT 1 comparó LY IGLar con Gla-100 en 568 adultos. Ambos grupos presentaron HbA1c similar, sin diferencias en la frecuencia de hipoglicemias, reacciones adversas y cambio ponderal. Adicionalmente, se evaluó la inmunogenicidad con anticuerpos anti insulina, que fue similar en ambos grupos²⁴.

Hoy en día existen muchos biosimilares de insulina glargina, algunos ya aprobados, otros aún en estudio (fase 3 o pre clínicos). Además, se encuentran en desarrollo biosimilares de insulinas prandiales, lispro y aspártica. Aún hay pocos estudios de biosimilares, especialmente en pacientes pediátricos.

El beneficio más importante de los biosimilares de buena calidad es que podrían reducir el costo de la insulina y generar competencia en el mercado.

Nuevos horizontes

Los nuevos avances en insulino terapia no sólo buscan desarrollar nuevas insulinas; también se trabaja en nuevas formas de dispensar la insulina que se parezcan más a la función de la célula beta del páncreas, es decir, que se entregue insulina en la medida que se necesite según la glicemia del paciente.

Insulinas inteligentes

Se encuentran en desarrollo nuevos sistemas de entrega de insulina en los cuales se utilizan nano-transportadores y nanopartículas. Se han evaluado liposomas, nanopartículas inorgánicas o polímeros. Estas partículas forman una esfera, las que pueden tener una bicapa lipídica, y contienen en su interior el fármaco a dispensar. Estas partículas protegen el fármaco de la degradación, mejorando su estabilidad, les permite cruzar barreras biológicas, como la pulmonar o intestinal y aumenta su biodisponibilidad. Estos nuevos sistemas de entrega, incluyendo insulinas, se encuentran en estudio, pero aún sólo en modelos animales.

Nanoliposomas

Estructura de bicapa lipídica asociado a albúmina bovina para administración de insulina oral. La molécula de albúmina es eliminada por la tripsina intestinal, permitiendo la absorción de insulina a nivel del enterocito. Este sistema permitiría mejorar la biodisponibilidad de las insulinas orales. Además, al ser absorbidas por vía gastrointestinal, ingresan a la circulación portal, inhibiendo la síntesis de glucosa hepática²⁵.

Nanoesferas de polímero

Las nanoesferas son estructuras con una bicapa lipídica asociada a gluco-oxidasa e insulina que se administran mediante parches. La presencia de glucosa tisular activa la gluco-oxidasa, produciendo peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno destruye la membrana lipídica y libera la insulina. Este sistema

funciona como un sensor de la glicemia tisular, entregando insulina según se requiere²⁶.

Membrana de eritrocito

En la membrana celular del eritrocito, moléculas de insulina se conjugan con glucosamina, y se unen al receptor de glucosa (GLUT). En presencia de glucosa, esta compete con la glucosamina por el receptor, liberando la insulina²⁷. Estos nuevos sistemas de liberación de insulina dependientes de glicemia, o insulinas inteligentes, simulan la función de la célula beta pancreática. Existen estudios en animales diabéticos (ratones) con resultados positivos, con un buen efecto hipoglucemiante, sin embargo, aún se requieren estudios en humanos.

Conclusiones

Las nuevas insulinas han revolucionado el cuidado de las personas que viven con DT1, mejorando el control metabólico, previniendo complicaciones crónicas, disminuyendo el riesgo de hipoglicemias y mejorando la calidad de vida.

FAsp demostró tener un perfil más similar a la in-

ulina endógena, mejorando el control metabólico, disminuyendo el tiempo de anticipación de la inyección de insulina a la alimentación, y sin afectar el riesgo de hipoglicemias.

Las nuevas insulinas basales, Gla-300 and IDeg, presentan un perfil farmacológico más estable, requiriendo una sola dosis diaria, y podrían disminuir el riesgo de hipoglicemias, pero esto último no es consistente en todos los estudios.

Actualmente, múltiples biosimilares se encuentran en proceso de evaluación y aprobación, como LY IGLar, manteniendo una calidad similar, pero permitiendo disminuir los costos para el paciente debido al aumento de la competencia en el mercado.

Finalmente, múltiples nuevas formas para administrar la insulina se encuentran en investigación, buscando asemejarse a la función del páncreas, lo que esperamos que se encuentre disponible en un futuro próximo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
2. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:115-35. doi: 10.1111/pedi.12718.
3. American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Supplement 1):S180-99. doi:10.2337/dc21-S013.
4. Danne T, Heinemann L, Bolinder J. New Insulins, Biosimilars, and Insulin Therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(S1):S55-S70. doi: 10.1089/dia.2018.2505.
5. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: Getting better all the time. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(7):385-99. doi: 10.1038/nrendo.2017.39.
6. Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L, Adrian CL, Nosek L, Haahr H. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(7):682-8. doi: 10.1111/dom.12468.
7. Buse JB, Carlson AL, Komatsu M, et al. Fast-acting insulin aspart versus insulin aspart in the setting of insulin degludec-treated type 1 diabetes: Efficacy and safety from a randomized double-blind trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(12):2885-93. doi: 10.1111/dom.13545.
8. Danne T, Axel Schweitzer M, Keuthage W, et al. Impact of Fast-Acting Insulin Aspart on Glycemic Control in Patients with Type 1 Diabetes Using Intermittent-Scanning Continuous Glucose Monitoring within a Real-World Setting: The GoBolus Study. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(3):203-12. doi: 10.1089/dia.2020.0360.
9. 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*. 2019;42(7):1255-62. doi: 10.2337/dc19-0009.
10. Ashwell SG, Gebbie J, Home PD. Twice-daily compared with once-daily insulin glargine in people with Type 1 diabetes using meal-time insulin aspart. *Diabet Med*. 2006;23(8):879-86. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01913.x
11. Clements JN, Threatt T, Ward E, Shealy KM. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Insulin Glargine 300 U/mL. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(5):449-58. doi: 10.1007/s40262-016-0464-6.
12. 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*. 2017;40(4): 554-60. doi: 10.2337/dc16-0684.
13. Ritzel R, Roussel R, Giaccari A, Vora J, Brulle-Wohlhueter C, Yki-Järvinen H. Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3): 541-8. doi: 10.1111/dom.13105.
14. 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*. 2020;43(7):1512-19. doi: 10.2337/dc19-1926.
15. 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. *Pharm Res*. 2012;29(8):2104-14. doi: 10.1007/s11095-012-0739-z.
 16. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(9):859-64. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01627.x.
 17. Scheen AJ, Mathieu C. [Basal insulin degludec (Tresiba®)]. *Rev Med Liege*. 2019;74(4):226-32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30997973>.
 18. Thalange N, Biester T, Danne T. Clinical Use of Degludec in Children and Adolescents with T1D: A Narrative Review with Fictionalized Case Reports. *Diabetes Therapy*. 2019;10(4):1219-37. doi: 10.1007/s13300-019-0641-3.
 19. Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2017;318(1):33. doi: 10.1001/jama.2017.7115.
 20. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2017;318(1):45. doi: 10.1001/jama.2017.7117.
 21. 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*. 2015;16(3):164-76. doi: 10.1111/pedi.12263.
 22. 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. *Endocrine Journal*. 2017;64(2):133-40. doi: 10.1507/endocrj.ej16-0294.
 23. Linnebjerg H, Lam ECQ, Zhang X, et al. Duration of action of two insulin glargine products, LY2963016 insulin glargine and Lantus insulin glargine, in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(1):33-39. doi: 10.1111/dom.12759
 24. Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: The ELEMENT 1 study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(8):726-33. doi: 10.1111/dom.12496
 25. Wang A, Yang T, Fan W, et al. Protein Corona Liposomes Achieve Efficient Oral Insulin Delivery by Overcoming Mucus and Epithelial Barriers. *Adv Healthc Mater*. 2019;8(12):1801123. doi: 10.1002/adhm.201801123
 26. Yu J, Qian C, Zhang Y, et al. Hypoxia and H₂O₂ Dual-Sensitive Vesicles for Enhanced Glucose-Responsive Insulin Delivery. *Nano Lett*. 2017;17(2):733-9. doi: 10.1021/acs.nanolett.6b03848
 27. Wang C, Ye Y, Sun W, et al. Red Blood Cells for Glucose-Responsive Insulin Delivery. *Adv Mater*. 2017;29(18):1606617. doi: 10.1002/adma.201606617