

Orientações de Consenso da ISPAD de 2022 para a Prática Clínica

Tratamento com insulina em crianças e adolescentes com 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 correspondente: 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

Palavras-chave: diabetes tipo 1, insulina, crianças, adolescentes

1. O QUE É NOVO OU DIFERENTE

- Seções atualizadas acerca dos tratamentos com insulina, incluindo novas formulações de insulina bólus e basal.
- Recomendações mais detalhadas acerca dos princípios dos regimes intensivos de tratamento com insulina.
- Revisão do papel e do racional para a utilização dos novos análogos de insulina, biossimilares e dispositivos tecnológicos na diabetes, para terapêutica com insulina em diabetologia pediátrica.
- Considerações-chave relativamente ao acesso à insulina e ao poder de compra da mesma.

2. SUMÁRIO EXECUTIVO E RECOMENDAÇÕES

- O tratamento com insulina deve ser iniciado logo que possível após o diagnóstico (normalmente dentro de 6 horas se existir cetonúria)

de modo a prevenir descompensação metabólica e cetoacidose diabética (CAD). **A**

- Regimes intensivos de insulina administrados através da combinação de múltiplas injeções diárias ou bomba com substituição de insulina basal e prandial com o objetivo de obter um nível glicêmico ótimo, tornaram-se o padrão de referência para o tratamento da diabetes em crianças de todas as faixas etárias. **E**
- A terapêutica com insulina deve ser individualizada de modo a atingir objetivos glicêmicos ótimos para reduzir as complicações da diabetes. **E**
- Atingir e melhorar objetivos glicêmicos através do tratamento intensivo com insulina demonstraram de modo conclusivo reduzir as complicações, comorbidades e a mortalidade da diabetes em adolescentes e adultos. Não há razão para acreditar que não se dê o mesmo caso também nas crianças mais pequenas. **E**
- Em todas as faixas etárias, o objetivo deve ser a substituição o mais semelhante possível da insulina fisiológica e um controle glicêmico ótimo através da utilização das insulinas basais e prandiais

localmente disponíveis. **A**

- O tratamento com insulina deve ser apoiado por uma educação completa, apropriada à idade, maturidade e às necessidades individuais da criança e da família, independentemente do regime de insulina. **A**
- O objetivo deve ser usar uma dose de insulina apropriada ao longo de 24 horas, de modo a cobrir as necessidades basais e de bólus de insulina prandial, numa tentativa de equilibrar o efeito glicêmico das refeições. **E**
- A administração de insulina prandial antes de cada refeição é superior à injeção pós-prandial e é preferível, se possível. **C**
- A dose diária de insulina apresenta grande variabilidade entre indivíduos e altera-se ao longo do tempo. Pelo que requer uma revisão e reavaliação regulares. **E**
- A distribuição da dose de insulina ao longo do dia apresenta grande variação interindividual. Independentemente do tipo de terapêutica com insulina, as doses devem ser adaptadas à variação circadiana com base no padrão diário dos níveis de glicose sanguínea (GS). **B**
- Todos os jovens devem ter disponível insulina rápida ou insulina regular para a prevenção e gestão de emergências da diabetes como hiperglicemia e cetose. **E**
- É essencial ter uma pequena quantidade de insulina guardada que esteja rapidamente disponível a todas as crianças e adolescentes de modo que o fornecimento seja ininterrupto. **E**
- As crianças e adolescentes devem ser encorajados a injetar consistentemente dentro da mesma área (abdômen, coxa, nádegas, braço) numa altura específica do dia, mas devem evitar injetar repetidamente no mesmo local de modo a prevenir lipohipertrofia. **B**
- As insulinas devem ser administradas através de seringas de insulina ou outros dispositivos de injeção calibrados para o tipo e concentração de insulina a ser usada. **E**
- A verificação regular dos locais de injeção em busca de reações locais, a técnica e a capacidade para assegurar uma administração de insulina apropriada continuam a ser uma responsabilidade dos pais, cuidadores e profissionais de saúde. **E**
- Os profissionais de saúde têm a responsabilidade de aconselhar os pais, outros cuidadores e os jovens acerca de como ajustar a sua terapêutica com insulina de modo seguro e eficaz. Assim, a formação requer uma revisão regular, reconhecimento dos padrões, reavaliação e reforço. **E**

3. INTRODUÇÃO

A insulina tem sido o tratamento nuclear salva-vidas na diabetes desde a sua descoberta em 1921. Os valores da normoglicemia foram bem estabelecidos como objetivo de tratamento na diabetes tipo 1 (DM1) com base nos resultados do emblemático estudo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT). O estudo DCCT e o seu estudo de seguimento, o *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC), confirmaram que uma melhoria de longo prazo no controle da glicose através de terapêutica intensiva com insulina

e o apoio e educação extensivos podem reduzir a incidência de complicações e atrasar a progressão das complicações existentes na DM1, em adolescentes e adultos.¹

Apesar dos avanços significativos no tratamento com insulina, a utilização clínica da insulina é extremamente complexa, e pode ser desafiador atingir e manter um controle glicêmico ótimo. Raramente existe um regime de tratamento previsível que se aplique sempre a todas as pessoas, particularmente em crianças e adolescentes com DM1. A necessidade de insulina das crianças e adolescentes com DM1 nunca é estática dada a natureza dinâmica do crescimento e do desenvolvimento e as alterações hormonais durante a infância e adolescência, que requerem ajustes frequentes da dose. Consequentemente, os jovens com DM1 precisam de um sistema customizado, altamente dinâmico e atrativo, para manterem um controle glicêmico ótimo e enfrentarem os múltiplos fatores disruptores da vida diária.

A administração de insulina exógena que replica tão perto quanto possível o padrão fisiológico da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas foi considerado o tratamento com insulina ideal para atingir um controle glicêmico ótimo. A fisiologia da secreção de insulina inclui um padrão basal e um padrão prandial.² Uma célula beta pancreática saudável segrega insulina basal (baixo nível) de modo contínuo e insulina pós-prandial (alto nível) de modo incremental com as refeições, para controlar os níveis de GS num intervalo apertado. Os fundamentos do tratamento com insulina em pediatria tentam replicar este padrão de secreção de insulina basal e de insulina prandial. Esta abordagem de tratamento também ficou conhecida como insulina basal-bólus ou múltiplas injeções diárias (MID) de insulina. Este tipo de tratamento permite maior flexibilidade nas vidas diárias das pessoas que vivem com a diabetes, acomodando parcialmente padrões de alimentação variáveis e por vezes, imprevisíveis. Além disso, em ensaios clínicos randomizados, foi atingido um melhor controle da GS através da utilização de regimes de MID, seja por injeções de insulina ou do tratamento com bomba, comparativamente a um tratamento com insulina duas vezes por dia.^{1,3}

É frequente os jovens com diabetes precisarem de múltiplas injeções diárias de insulina, usando combinações de insulinas de ação rápida, curta, intermédia ou prolongada antes das refeições e ao deitar, para manterem um controle ótimo da GS. O tratamento com bomba de insulina é outro tipo de tratamento com insulina basal-bólus frequentemente usado em crianças. Existe alguma variação entre regimes de insulina, tanto nas próprias regiões como entre diabetologistas pediátricos do mesmo país, que pode ser explicada pela disponibilidade, pelo custo ou pela cobertura das apólices de seguro relativamente a formulações de insulina mais recentes ou devido a uma preferência pessoal e experiência do indivíduo com diabetes e da sua equipa de diabetes respetiva.

A evolução das formulações de insulina no decorrer dos anos tem ampliado as opções de tratamento às necessidades únicas dos jovens com diabetes. Os novos análogos de insulina e ferramentas tecnológicas na diabetes têm vindo a transformar o tratamento com insulina ao longo das últimas décadas. As insulinas regular e NPH/ultralenta que foram usadas durante o estudo DCCT foram substituídas por formulações de insulina de nova geração em muitos países. Os

análogos de insulina de ação rápida e de ação prolongada foram desenvolvidos para fornecerem um perfil de insulina mais semelhante ao fisiológico.

A disponibilidade de novas insulinas e a utilização de novas tecnologias melhoraram a gestão da diabetes. O risco aumentado de hipoglicemia grave foi um efeito adverso da terapêutica intensiva durante o estudo DCCT.¹ Ao contrário da experiência adquirida com o DCCT, grandes estudos de registo recentes na diabetes demonstraram claramente uma relação cada vez menor de hipoglicemia significativa ou grave com objetivos glicêmicos mais baixos em pessoas com DM1.⁴ Por outro lado, o efeito prejudicial da hiperglicemia sobre o cérebro em desenvolvimento tem sido preocupante e sublinha a importância do controle tanto da hiperglicemia como da hipoglicemia.⁵

4. FORMULAÇÕES DE INSULINA

As formulações de insulina (aprovadas para uso pediátrico) encontram-se listadas na Tabela 1 e estão classificadas em três

grupos principais como insulina prandial, de ação intermédia e basal de ação prolongada. De um modo geral, as insulinas prandiais consistem em insulinas de ação rápida destinadas a injeção bólus antes das refeições ou para utilização em bombas de insulina. As insulinas basais são insulinas de ação prolongada destinadas a serem injetadas não mais do que uma ou duas vezes por dia.

4.1 Insulinas prandiais

Os bólus de insulina prandial tentam mimetizar a secreção de insulina endógena em resposta a uma refeição. Normalmente a célula beta liberta insulina em resposta à ingestão de alimentos, numa primeira fase rápida, seguida por uma segunda fase de libertação prolongada de insulina para a circulação portal. As insulinas de ação rápida (IAR) foram desenvolvidas para mimetizar melhor a resposta fisiológica da insulina humana endógena à ingestão de alimentos, para melhorar o controle das flutuações de GS pós-prandial, e para reduzir o risco de hipoglicemia.⁶ Pode ser administrada uma dose bólus de IAR para correção, antes das refeições ou entre refeições, para normalizar a glicemia.

Tabela 1. Tipos de preparações de insulina (aprovadas em pediatria) e perfis de ação para administração subcutânea (s.c.)

Tipo de insulina	Início da ação (h)	Pico da ação (h)	Duração da ação (h)
Insulinas prandiais			
Análogo de insulina de ação ultra-rápida (Faster Aspart)	0.1-0.2	1-3	3-5
Análogos de insulina rápida (aspártica, glulisina e lispro ^{***})	0.15-0.35	1-3	3-5
Regular/solúvel (ação rápida)	0.5-1	2-4	5-8
Insulina de ação intermédia			
NPH*	2-4	4-12	12-24**
Análogo de insulina basal de ação prolongada			
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 = Insulina Protamina Neutra Hagedorn; insulina isofano.

** A duração da ação pode ser mais curta.

*** Formulação bioequivalente aprovada em alguns países.

Nota de rodapé: Todas as insulinas usadas devem ser produzidas ao abrigo das “Boas Práticas de Fabrico/Boas Práticas Laboratoriais”. O pico e a duração da ação de uma formulação específica de insulina são afetados pela dose; isto é, doses maiores tendem a durar mais tempo do que as doses menores.

4.1.1 Insulina regular (ação rápida)

A insulina solúvel regular (idêntica à insulina humana) continua a ser usada como uma componente essencial em muitas partes do mundo, seja como:

- Injeções de bólus pré-prandial em regimes basal-bólus (administrada 20 a 30 minutos antes das refeições) juntamente com insulina de ação intermédia duas a três (ou mesmo quatro) vezes por dia ou um análogo de insulina basal de ação prolongada, administrada uma ou duas vezes por dia.
- Ou combinada com insulina de ação intermédia, num regime de duas vezes por dia.

4.1.2 IAR

As IAR são fabricadas através da modificação de insulina humana, nomeadamente alterando a sequência de aminoácidos ou pela adição de cadeias de ácidos gordos livres à molécula original que predominantemente conduz a uma absorção alterada pelos tecidos subcutâneos. Estas alterações servem um ou dois propósitos principais; (1) mimetizar a secreção de insulina prandial fisiológica, acelerando a absorção da insulina para a corrente sanguínea, para um início rápido da ação relativamente à insulina humana regular (2) duração mais curta da ação, o que dá tempo suficiente para controlar os níveis de GS pós-prandial, ao mesmo tempo que previne uma

hipoglicemia tardia.

As IAR têm um início de ação mais rápido e uma duração mais curta da atividade, comparadas à insulina humana regular, quando administradas subcutaneamente. Este perfil de redução da ação da glicose das IAR permite a administração de injeções de insulina mais perto do início das refeições, possibilitando um controle glicêmico pós-prandial com maior flexibilidade na vida diária. Em resumo, 1 unidade de uma IAR tem o mesmo efeito redutor da glicose que 1 unidade de insulina regular, no entanto, o perfil do tempo de ação difere entre a insulina regular e a IAR.

Estão aprovadas três IAR para serem usadas em adultos e em sujeitos pediátricos: a insulina lispro (indicada em todas as pessoas independentemente da idade), a insulina aspártica (≥ 1 ano de idade), e a insulina glulisina (≥ 6 anos de idade). As três IAR diferem na sua composição de aminoácidos e propriedades químicas, mas não foram reportadas diferenças significativas nos resultados clínicos no tempo de ação e duração.⁷⁻¹⁰ Todas têm um início rápido e uma duração da ação mais curta do que a insulina regular (Tabela 1).

Recomendamos que sejam tomadas em conta as seguintes considerações ao usar IAR:

- As IAR devem ser administradas idealmente 10 a 15 minutos antes das refeições ou imediatamente antes das refeições, dada a forte evidência de que a sua ação rápida não só reduz a hiperglicemia pós-prandial, como a hipoglicemia noturna também pode ser reduzida.¹¹⁻¹⁵
- Em casos excepcionais, com o objetivo de equilibrar melhor a ingestão de alimentos real e a insulina, e minimizar o potencial de hipoglicemia das pessoas que se alimentam de modo errático, as IAR podem ser administradas após a refeição para uma titulação mais precisa das doses de insulina.¹⁴ No entanto, as doses de insulina pré-prandial resultam em valores de GS pós-prandial inferiores em crianças com hábitos alimentares mais previsíveis.¹¹
- Na presença de hiperglicemia as IAR devem ser administradas antes de comer.
- As IAR corrigem a hiperglicemia, com ou sem cetose, mais rapidamente do que a insulina solúvel devido à sua ação mais rápida de redução da glicose.
- São usadas como insulinas prandiais ou bólus em lanches, combinadas com insulinas de ação mais prolongada (ver regimes basal-bólus).
- São usadas em bombas de insulina.

4.1.3 Insulinas de ação ultra-rápida

Uma insulina com início e final de ação mais rápidos, que replique a ação da insulina fisiológica, é altamente desejável para permitir um maior controle glicêmico, minimizar os episódios de hipoglicemia e reduzir o aumento de peso.

As insulinas de ação ultra-rápida foram criadas para melhorar o perfil de duração-ação das insulinas prandiais para compensar o aumento rápido da GS após as refeições e podem ser particularmente úteis para as bombas e sistemas de administração de insulina automatizados (AIA). Devido ao facto de a insulina humana e as IAR geralmente existirem em solução como hexâmeros estáveis, o tempo

de absorção é largamente devido ao tempo que leva aos hexâmeros a dissociarem-se em monómeros e dímeros antes de entrarem na circulação. A insulina aspártica de ação mais rápida contém os excipientes niacinamida e L-arginina para acelerar a formação de monómeros. Esta nova insulina tem um início e um final de ação mais rápidos do que a insulina aspártica e deve controlar melhor os picos iniciais pós-prandial dos níveis de GS, e causa menos hipoglicemia horas mais tarde.¹⁶ A insulina aspártica de ação ultra-rápida foi aprovada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) em crianças ≥ 1 ano de idade e pela U.S Food and Drug Administration (FDA) em crianças ≥ 2 anos de idade.¹⁶

Em crianças e adolescentes com DM1 (1-18 anos), a insulina aspártica mais rápida (Faster Aspart) administrada durante e após as refeições, combinada com insulina degludec, permitiu um controle glicêmico eficaz comparativamente à insulina aspártica num ensaio clínico randomizado, multicêntrico, em dupla ocultação, com 26 semanas de duração. Não houve preocupações de segurança adicionais para a Faster Aspart vs. a insulina aspártica ao longo do estudo.

A insulina de ação ultra-rápida lispro está aprovada em adultos com diabetes. As ações farmacodinâmica e farmacocinética da insulina lispro de ação ultra-rápida foram investigadas num estudo de pequena escala, de refeições, conduzido em crianças (entre 6 e 18 anos de idade); no entanto, esta insulina ainda não se encontra aprovada para jovens com diabetes.

Estão a ser testados outros análogos de insulina de ação ultra-rápida (insulina lispro BioChaperone®, AT 247)¹⁷ em investigações conduzidas em sujeitos adultos com diabetes.

O pó inalável de insulina humana é a insulina exógena de ação mais rápida, uma vez que a insulina é absorvida rapidamente dos pulmões, eliminando os tempos de espera após a injeção subcutânea. Esta insulina foi aprovada em adultos com diabetes, mas ainda não se encontra aprovada em crianças. Está a decorrer um ensaio clínico nesta insulina inalável para uso pediátrico.

4.2 Insulina de ação intermédia

Durante mais de meio século, a insulina isofano NPH (protamina neutra Hagedorn) foi a principal forma de insulina basal usada. A adição da protamina à insulina atrasou a dissociação da insulina e desacelerou a absorção dos monómeros de insulina para a circulação. A duração da ação da NPH é superior à da insulina regular humana, mas não é suficiente para manter as necessidades diárias de insulina fisiológica basal em pessoas com deficiência grave de insulina quando administrada uma vez por dia. O seu perfil de ação requer uma administração duas vezes por dia de modo a fornecer a insulina de reserva necessária para a regulação da lipólise e a produção da glicose hepática.¹⁸ A estratégia é dificultada por um pequeno pico que ocorre 4 a 7 horas após a administração.^{19,20}

Os regimes de insulina baseados na NPH de ação intermédia e nas insulinas (regulares) de ação rápida têm sido usados ao longo de décadas para a regulação dos níveis de GS, no entanto, estão limitadas na sua capacidade para atingir uma glicemia ótima dadas as limitações dos seus perfis de ação. Em primeiro lugar, o uso da NPH requer um horário fixo das refeições e lanches ao longo do dia, de modo a evitar

eventos hipoglicêmicos. Em segundo lugar, ainda mais problemático, é o pequeno pico da ação que ocorre com a dose da noite da NPH. Este pico com ação de diminuição da glicose ocorre às horas em que há uma necessidade mínima de insulina entre a meia-noite e as 4 da manhã, aumentando o risco de hipoglicemia noturna.²¹ Adicionalmente, o efeito de dose dissipa-se nas primeiras horas da manhã (isto é, entre as 4 e as 8 da manhã) durante as horas de maiores necessidades de insulina, contribuindo para uma hiperglicemia matinal e o chamado “fenômeno da madrugada”.²² Um terceiro problema da insulina NPH é a elevada variabilidade da sua ação de redução da glicose no dia-a-dia.¹⁹ Tem de ser feita a re-suspensão da insulina NPH rolando gentilmente a caneta/seringa 12 a 15 vezes antes da injeção. Uma re-suspensão insuficiente da NPH aumenta a variabilidade diária do efeito de redução da glicose e que se reflete numa maior variabilidade glicêmica e hipoglicemia.²³ A maior variabilidade da ação de redução da glicose da insulina NPH comparativamente a insulinas basais mais atuais foi verificada em vários estudos.^{19,24,25}

No entanto, o uso da insulina NPH tem algumas vantagens. É mais barata do que muitas outras insulinas basais. O número de injeções de insulina diárias pode ser reduzido, uma vez que a NPH pode ser misturada com IAR. O pico da ação da NPH administrada de manhã pode fornecer alguma cobertura de insulina para o lanche da manhã ou o almoço, nas crianças em idade escolar com recursos limitados para injetar insulina na escola e que almoçam num horário consistente, com uma quantidade consistente de hidratos de carbono todos os dias.^{26,27} A NPH foi usada com a insulina regular para a prevenção da hiperglicemia devida à alimentação entérica intermitente em pessoas com DM1 e DM2.^{28,29} Adicionalmente, pode ser usada como uma ponte para as insulinas basais de ação mais prolongada administradas à noite, quando é feita a transição da insulina i.v. de manhã, ou durante o período de lua-de-mel.^{27,30}

4.3 Análogos de insulina basal

Um análogo de insulina basal deve mimetizar o perfil estável de secreção de insulina de um pâncreas saudável durante o estado de jejum. A ação da secreção de insulina basal é fundamental para parar a citogénese e a produção de glicose hepática. A cobertura da insulina basal pode ser alcançada através da injeção subcutânea de análogos de insulina basal, que são agrupados como insulinas de ação prolongada, ou infusão subcutânea contínua de análogos de insulina de ação rápida através de uma bomba de insulina.

Insulina glargina. A insulina glargina foi a primeira da nova geração de análogos de insulina basal e eliminou em grande parte a necessidade de NPH duas vezes por dia. A insulina glargina apresenta duas modificações à estrutura da insulina humana, incluindo uma substituição da glicina por asparagina na posição A21, e dois resíduos de arginina ligados ao carboxi-terminal da cadeia beta. A mudança do ponto isoelétrico resultante desta alteração faz com que a insulina glargina se dissolva a um pH de 4, e se precipite no pH neutro da gordura subcutânea. Isto permite a libertação lenta mantida da insulina glargina da sua estrutura cristalina ao longo de um período aproximado de 24 horas sem pico. A acidez enquanto em solução levou a queixas das pessoas relativamente à sensação de picadas e ardor ao injetar. No entanto, estudos generalizados parecem demonstrar uma

maior qualidade de vida e satisfação comparativamente à NPH.³¹⁻³³

Um ensaio clínico multinacional controlado randomizado (ECR) conduzido em 125 crianças com idades entre 2 e 6 anos a usarem sensores contínuos de glicose demonstrou que a insulina glargina uma vez por dia era tão eficaz como a NPH duas vezes por dia.³⁴ Ao mesmo tempo que o ideal é minimizar as injeções e manter a insulina glargina numa administração de uma vez por dia, há situações que podem necessitar de um regime de duas vezes por dia.^{35,36}

Insulina detemir. A insulina detemir apresenta uma omissão do aminoácido treonina na posição B30 e um ácido gordo carbono-14 ligado de modo covalente à lisina na posição B29. A cadeia lipídica lateral do grupo acilo estabiliza os hexâmeros e prolonga a persistência da insulina detemir no local da injeção desacelerando a dissociação hexamérica e a subsequente absorção monomérica. Adicionalmente, a cadeia lipídica do grupo acilo ativa a ligação à albumina sérica e reduz a quantidade de insulina livre disponível para interagir com os recetores de insulina. Subsequentemente, a disposição da insulina detemir nos tecidos periféricos e a sua eliminação do corpo são mais lentas do que com a insulina regular. A insulina detemir tem um início de ação lento, com um pico às 4 a 7 horas e uma duração da ação de até 20 a 24 horas. O complexo dissocia-se então numa moldura temporal entre as 6 e as 23 horas. É engraçado notar que, a insulina detemir causa menos dor no local da injeção comparativamente à injeção de glargina, que é uma solução ácida.

A insulina detemir pode ser administrada uma ou duas vezes por dia com base nas necessidades clínicas e na monitorização dos níveis de GS, mas frequentemente são necessárias duas doses diárias dada a sua duração mais curta comparativamente à glargina. Num estudo pediátrico, 70% dos participantes usou insulina detemir duas vezes por dia.³⁷ Em outro estudo, a insulina detemir duas vezes por dia não apresentou vantagem clínica sobre a insulina detemir uma vez por dia, mas os indivíduos em puberdade ativa necessitaram frequentemente da terapêutica duas vezes por dia.³⁸

Ao efetuar a conversão entre outras insulinas basais e a insulina detemir, os prescritores devem estar atentos ao facto de que, comparativamente à insulina glargina, podem ser necessárias doses mais elevadas de insulina detemir para atingir o mesmo controle glicêmico.³⁹

A insulina detemir é caracterizada por um perfil farmacocinético mais fácil de reproduzir do que o da insulina glargina, em crianças e adolescentes com DM1. Quando comparada com a insulina glargina, a insulina detemir demonstrou num ECR em dupla ocultação conduzido em crianças entre os 8 e os 17 anos com DM1, ter menos variabilidade por sujeito.⁴⁰ O uso da insulina detemir demonstrou reduzir o risco da hipoglicemia em geral e noturna vs. a NPH, num estudo de 52 semanas²⁴ e um risco menor de hipoglicemia noturna e grave, comparativamente à insulina glargina, num estudo multicêntrico.⁴¹

Estudos conduzidos em adultos com insulina detemir demonstraram menos aumento de peso, que também foi observado em crianças e adolescentes. Apesar de o mecanismo preciso continuar pouco claro, é provável que o efeito poupador do peso da insulina detemir possa ser explicado por uma combinação de mecanismos.⁴² Estudos em humanos apresentaram alterações nos mecanismos cerebrais conducentes a uma redução do apetite com uma infusão

de insulina detemir, bem como uma utilização preferencial do fígado sobre os tecidos periféricos que resultou em menor lipogênese.^{42,47}

A insulina detemir está aprovada pela EMA para a utilização em crianças com idade ≥ 1 ano e pela FDA em crianças com idade ≥ 2 anos.

Insulina glargina 300 U. A insulina glargina 300 U é uma formulação mais concentrada (300 unidades/ml) do medicamento insulina glargina 100 U original (Lantus®), resultando em perfis farmacocinético e farmacodinâmico mais planos e uma duração da ação prolongada (>24 h) devido à liberação mais gradual e demorada do depósito subcutâneo mais compacto. Há uma menor variação diurna na atividade de redução da glicose com as 300 U, comparativamente à dose de 100 U de insulina glargina.⁴⁸ O efeito redutor da glicose total pode não ser aparente durante pelo menos os primeiros 3 a 5 dias de utilização. O ensaio clínico EDITION 4, que foi um estudo randomizado em adultos com DM1, e o ensaio clínico EDITION JUNIOR, conduzido em pessoas entre os 6 e os 17 anos com DM1, demonstrou uma não inferioridade da insulina glargina 300 U comparativamente à insulina glargina 100 U, com taxas semelhantes de hipoglicemia e controle glicêmico semelhante.⁴⁹ No entanto, alguns estudos demonstraram que a insulina glargina 300 U reduziu a hipoglicemia noturna e melhorou a estabilidade da glicemia, comparativamente à insulina glargina, em adultos com DM1.^{50,51}

A apresentação de 300 U encontra-se aprovada pela EMA e pela FDA para a utilização por crianças com idade ≥ 6 anos.⁵²

Insulina degludec. A insulina degludec é um novo análogo de ação ultra-prolongada (efeito de redução da glicose além de 24 horas após injeção subcutânea). A molécula de insulina degludec é estruturada pela omissão da treonina na posição B30 da molécula de insulina humana e da ligação de uma cadeia lateral à lisina B29, que consiste em ácido glutâmico e um ácido gordo de carbono-16 com um grupo de ácido carboxílico terminal. A insulina degludec forma multi-hexâmeros solúveis após a administração subcutânea, que depois se dissociam lentamente e resultam numa liberação lenta e estável de monômeros de insulina degludec para a circulação. Adicionalmente, a ligação dos monômeros à albumina da circulação desacelera a distribuição da insulina degludec para os tecidos periféricos e a sua eliminação do corpo, estendendo a ação até 42 horas ou mais. Devido ao facto de a semivida da insulina degludec ser de 25 horas, são feitos ajustes na dose a cada 3 a 4 dias sem acumulação de insulina.⁵³ A farmacocinética também permite muita flexibilidade com a administração da dose e em adultos pode ser administrada uma vez por dia em qualquer altura do dia, desde que tenham passado 8 horas desde a injeção anterior.⁵⁴

Os resultados em jovens indicam que as propriedades de ação prolongada da insulina degludec são preservadas também nesta faixa etária.⁵⁵ É esperada uma ação de redução da glicose mais consistente uma vez atingida a estabilidade. A semivida prolongada deste análogo de insulina de ação prolongada traduz-se numa redução das flutuações *peak-through* e uma ação de redução da glicose mais consistente (perfil mais plano do tempo-ação) ao longo de um período de 24 horas. Além disso, o perfil de ação ultra-prolongada da insulina degludec deve permitir às crianças terem um horário de administração da insulina basal menos restritivo de dia para dia, o que pode ser benéfico nos estilos de vida erráticos encontrados frequentemente entre a população adolescente.

No ensaio regulamentar pediátrico, foi comparada uma administração diária de insulina degludec com insulina detemir uma ou duas vezes por dia, com insulina aspártica prandial num ensaio clínico randomizado (ECR) controlado, com um objetivo de tratamento controlado (*treat-to-target*) em crianças entre 1 e 17 anos com DM1, durante 26 semanas ($n=350$), seguido de uma extensão de 26 semanas ($n=280$). A insulina degludec atingiu uma gestão glicêmica de longo prazo equivalente, conforme avaliado através da HbA1c, com uma redução significativa da glicose plasmática em jejum com uma dose de insulina basal 30% inferior comparativamente à insulina detemir. As taxas de hipoglicemia não foram significativamente diferentes entre os dois grupos de tratamento; no entanto, a hiperglicemia com cetose reduziu significativamente nas pessoas tratadas com insulina degludec, oferecendo potencialmente um benefício particular às pessoas atreitas a CAD.⁵⁶ A insulina degludec encontra-se aprovada pela EMA e pela FDA em crianças com diabetes em idades a partir de 1 ano.⁵⁷

Análogos de insulina basal semanais. Está a decorrer investigação contínua para o desenvolvimento de novos análogos de insulina basal destinados a serem administrados uma vez por semana. O análogo de insulina basal semanal icodec de ação ultra-prolongada inclui a substituição de três aminoácidos (A14Glu, B16His e B25His) que aumentam a estabilidade molecular e reduzem a degradação enzimática e a eliminação mediada pelos recetores de insulina. O ácido gordo 20-carbo icosano ligado à cadeia de aminoácidos da insulina através de um vínculo hidrofílico facilita uma ligação durável à albumina em circulação e uma liberação muito prolongada. Estas modificações estendem a semivida da insulina icodec a cerca de 8 dias com um perfil farmacocinético plano e estável, baixas variações *peak-to-trough*, e uma eficácia na redução da glicose distribuída de modo linear com um intervalo de dose semanal. Atualmente não existem dados pediátricos para as insulinas de administração semanal.^{58,59}

4.4 Insulina bifásica

As insulinas bifásicas contêm uma quantidade fixa de uma mistura de insulinas pré-prandial e basal e não são usadas como tratamento de rotina nos cuidados em crianças com diabetes. As insulinas bifásicas eliminam a flexibilidade oferecida pelo ajuste em separado dos dois tipos de insulina, especialmente útil em crianças com um padrão variável de ingestão de alimentos.

Apesar de não serem recomendadas, as insulinas bifásicas são usadas com pouca frequência para a redução do número de injeções, quando a adesão ao regime prescrito constitui um problema. Existem dados limitados acerca da utilização das insulinas bifásicas em crianças mais pequenas. Existe alguma evidência que sugere um controle metabólico inferior quando são usadas insulinas bifásicas em adolescentes. Foram reportadas taxas mais elevadas de CAD e risco de hipoglicemia grave em crianças, adolescentes e jovens adultos com DM1 a usarem insulinas bifásicas, comparativamente ao regime de insulina basal-bólus.⁶⁰

Tradicionalmente, as insulinas bifásicas eram uma mistura de NPH e insulina regular (ou de ação rápida). As insulinas bifásicas disponíveis em vários países têm diferentes relações NPH:insulina regular (rápida): 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70, 40:60, 50:50. As

insulinas bifásicas adaptam-se ao uso em dispositivos de injeção por caneta, mas requerem uma ressuspensão da insulina antes da utilização invertendo ou rolando a caneta 20 vezes para assegurar uma ressuspensão completa e uniforme da insulina NPH.²³

A adição mais recente ao grupo de análogos de insulina bifásica é uma mistura de insulina rápida aspártica (30%) com insulina degludec de ação prolongada (70%). A pré-mistura das insulinas degludec e aspártica apresentou propriedades farmacodinâmicas semelhantes às das duas injeções administradas separadamente com as características de absorção rápida da insulina aspártica e o perfil plano e estável da insulina degludec mantidos separadamente de modo que a dose pode ser facilmente titulada.⁶¹

A insulina bifásica degludec/aspártica está aprovada para uso em crianças com diabetes pela EMA (crianças com idade ≥ 2 anos) e pela FDA (crianças com idade ≥ 1 ano).⁶²

4.5 Segurança dos análogos de insulina

Uma vez que os análogos de insulina são moléculas com uma estrutura modificada comparável à da insulina humana, foram levantadas preocupações de segurança devido às alterações na mitogenicidade *in vitro*.⁶³ Foi levantada a hipótese de uma potencial ligação entre a insulina glargina e o cancro, mas em 2013, a EMA concluiu que os medicamentos que continham insulina glargina (Lantus® e Optisulin® da Sanofi) para a diabetes não tinham demonstrado um risco aumentado de cancro.⁶⁴

4.6 Insulinas bioequivalentes

As insulinas bioequivalentes apresentam semelhanças às insulinas existentes. Ao contrário dos medicamentos genéricos, que se acredita serem quimicamente idênticos ao seu produto de referência, os biológicos como a insulina apresentam ligeiras diferenças relativamente aos seus homônimos disponíveis, dada a utilização de diferentes técnicas e materiais de fabrico (p. ex. células hospedeiras, tecidos). A transição regulamentar das insulinas pela FDA em março de 2020 abriu um acesso regulamentar às insulinas bioequivalentes nos Estados Unidos e conduziu à aprovação de três bioequivalentes de insulina glargina (Basaglar: aprovada pela FDA em crianças com idade ≥ 4 anos; Abasaglar: aprovada pela EMA em crianças com idade ≥ 2 anos; Semglee: aprovada pela FDA em crianças com idade ≥ 6 anos e aprovada pela EMA em crianças com idade ≥ 2 anos; Rezvoglar: aprovada pela FDA em crianças) e uma insulina bioequivalente lispro em adultos e crianças com diabetes (Admelog: aprovada pela FDA e pela EMA em crianças com idade ≥ 4 anos em 2017; insulina aspártica Kixelle: aprovada pela EMA em 2021 em crianças com idade ≥ 1 ano, Sar-Asp: aprovada pela EMA em 2020 em crianças com idade ≥ 1 ano).^{65,66}

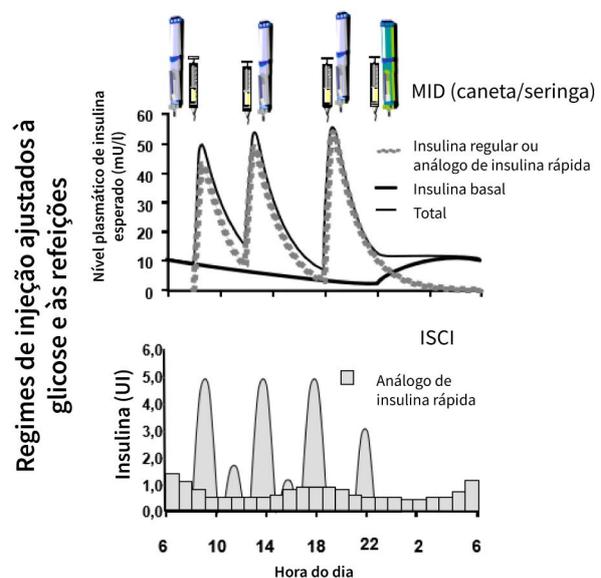
4.7 Concentrações de insulina

A concentração de insulina mais disponível de um modo geral é de 100 UI/ml (100 U). As insulinas regular e NPH encontram-se disponíveis em ampolas de 40 UI/ml em alguns países. A seringa para a administração da insulina de 40 UI/ml (tampa vermelha) é diferente da de 100 UI/ml (tampa laranja). Formulações mais concentradas (de 200 U, 300 U, 500 U) de alguns tipos de insulina estão disponíveis para tratar

hiperglicemia em pessoas com resistência grave à insulina (p. ex. indivíduos que necessitam de um total de mais de 200 unidades diárias de insulina), mais comum em adultos.

As crianças muito pequenas e os bebês necessitam ocasionalmente de pequenas doses de insulina, podendo, portanto, beneficiar de insulina diluída para permitir uma dose mais precisa e o doseamento da insulina em incrementos <1 unidade. A insulina é diluída com diluente obtido do fabricante. As insulinas aspártica, lispro e NPH têm diluentes especiais produzidos pelos fabricantes de insulina. Houve alguns reportes acerca da utilização de soro fisiológico para diluir certos tipos de insulina quando o diluente do fabricante não se encontra disponível. A insulina de ação rápida pode ser diluída numa proporção de 1/10 (10 U) ou 50 U com diluente estéril de NPH e armazenada durante um mês⁶⁷ para a utilização em bombas para bebês ou crianças muito pequenas. A insulina diluída numa proporção de 1/5 (20 UI de insulina; 20 unidades/ml) foi usada com sucesso durante o tratamento automático com insulina em crianças pequenas (3 aos 6 anos de idade) com DM1.⁶⁸⁻⁷² Os erros no doseamento com concentrações pouco convencionais de insulina podem ser graves. É necessário especial cuidado na diluição e ao retirar a insulina para a seringa. Os profissionais de saúde devem assegurar-se que as pessoas foram educadas adequadamente acerca do modo de utilização das insulinas concentradas e diluídas de modo seguro, antes de iniciarem. Deve ser tomado cuidado para assegurar que é fornecida a mesma concentração de cada vez que são recebidos novos medicamentos. Os pais de crianças a usarem insulina diluída devem informar os clínicos relativamente ao tipo de insulina que têm estado a usar, no caso de transferirem os cuidados do seu filho para uma nova clínica ou procurarem os cuidados médicos de um clínico que não esteja familiarizado com os cuidados da criança, como um clínico de um serviço de urgência, para minimizarem os erros no doseamento de insulina.

Figura 1. Representação esquemática dos regimes de terapêutica com insulina usados frequentemente em crianças com diabetes.



5. PRINCÍPIOS DA TERAPÊUTICA COM INSULINA

5.1 Regimes de insulina

A escolha do regime de insulina depende de disponibilidade e do poder de compra dos materiais que cada sistema de saúde fornece, e das características pessoais de cada indivíduo. Uma vez que a falta de insulina continua a ser considerada um grande fator influenciador das escolhas terapêuticas, particularmente em crianças com DM1 em todo o mundo, um dos cinco objetivos de cobertura global da OMS a ser atingido em 2030 é que 100% das pessoas com DM1 tenha acesso a insulina e à monitorização da glicose.

Apesar de existirem recomendações claras acerca dos objetivos de gestão da insulina em crianças e adolescentes com DM1, há uma variação considerável nos regimes terapêuticos e a nomenclatura é confusa, mas foi proposta a seguinte classificação⁷³ para a administração de insulina, e que se apresenta na Figura 1.

I. Regimes de injeção ajustados à glicose e às refeições

- A insulina prandial deve ser injetada antes de cada refeição e idealmente ser administrada uma dose também antes dos lanches. As doses de insulinas são ajustadas com base nos níveis de glicose pré-prandial, na composição das refeições (particularmente na quantidade e tipo de hidratos de carbono) e na atividade física esperada nas horas seguintes. As necessidades diárias de insulina prandial são de aproximadamente 55 a 75% da dose diária total.
- Os análogos de insulina basal/de ação prolongada são administrados uma ou duas vezes por dia e constituem aproximadamente 30 a 45% da dose diária total.
- A insulina de ação rápida deve ser administrada imediatamente antes^{11,12} das refeições e ajustada ao conteúdo da mesma, à glicemia e à atividade diária. Os análogos de ação rápida podem precisar de ser administrados 15 a 20 minutos antes da refeição para a obtenção de um efeito máximo, especialmente ao pequeno almoço.^{74,75} Os análogos de ação ultra-rápida podem ser administrados mais perto da refeição.⁷⁶⁻⁸⁰ Se for usada insulina regular como insulina prandial, esta deve ser administrada 20 a 30 minutos antes de cada refeição principal.⁸¹

II. Terapêutica com bomba

- A terapêutica com bomba de insulina foi extensivamente revista no capítulo “Tecnologia: administração de insulina” (ver as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 17, Tecnologia: administração de insulina para mais detalhes).

III. Regimes menos intensivos e de dose fixa

- Os regimes menos intensivos incluem:
 - Duas ou três injeções diárias utilizando uma mistura de insulinas de ação curta ou rápida e intermédia.
 - Três injeções diárias utilizando uma mistura de insulinas de ação curta ou rápida e intermédia. Depois da remissão ou período de lua-de-mel, um regime de duas injeções pode não controlar a GS e pode causar hipoglicemias frequentes (particularmente no contexto da alimentação não segura) e

hiperglicemia.

- Foram usadas diferentes variações da hora da administração, mas todos estes esquemas terapêuticos requerem um horário rígido para as refeições e injeções.
- A insulina prandial é ajustada de acordo com os níveis de glicose e o teor de hidratos de carbono.
- Regimes de insulina de dose fixa
 - Doses fixas de insulina sem ajuste ou minimamente ajustadas às várias refeições diárias. A dose de insulina define os horários subsequentes das refeições e a sua quantidade de hidratos de carbono. Devido à flexibilidade limitada isto coloca desafios significativos para alinhar a dose de insulina com a variabilidade da ingestão alimentar e da atividade das crianças e adolescentes no dia-a-dia.

Tais regimes consistem em duas injeções diárias de uma mistura de insulinas de ação curta ou rápida e intermédia (antes do pequeno-almoço e jantar/da refeição principal da noite) podem ser adotados por um curto período de tempo para reduzir o número de injeções quando a adesão ao regime é problemática ou durante o período de lua-de-mel.

As combinações de insulina basal isoladamente/insulina bifásica isoladamente/ou associações insulina combinada livres não são recomendadas para o tratamento da DM1 a não ser que não haja outra opção.

6. ORIENTAÇÕES ACERCA DA DOSE DE INSULINA

A dose apropriada de insulina é aquela que consegue permitir o melhor controle glicémico de um indivíduo sem causar hipoglicemia, hiperglicemia e que reduza a probabilidade de desenvolvimento de complicações a longo prazo. O doseamento de insulina pode depender de muitos fatores, tais como:

- Idade.
- Peso.
- Estadio da puberdade.
- Duração e fase da diabetes.
- Estado dos locais de injeção.
- Ingestão alimentar e distribuição da mesma.
- Padrões de exercício.
- Rotina diária.
- Resultados da monitorização de GS e hemoglobina glicada.
- Doenças intercorrentes.
- Ciclos menstruais.

Algumas semanas após o início da terapêutica com insulina, é comum que um jovem com diabetes recém diagnosticada entre numa fase de remissão parcial, também conhecida como o período de lua-de-mel, com um aumento da produção de insulina endógena. Durante a fase de remissão parcial, a dose total de insulina diária é normalmente <0,5 UI/kg/dia.

As crianças na pré-puberdade (que não se encontram na fase

de remissão parcial) necessitam normalmente de 0,7 a 1,0 UI/kg/dia, e durante a puberdade as necessidades de insulina podem subir até doses entre 1 e 2 UI/kg/dia.⁸² As elevadas necessidades de insulina durante a puberdade são em parte explicadas pela secreção mais elevada de hormona de crescimento que caracteriza este período⁸³ que induz uma resistência à insulina; um fenómeno que é observado durante a adolescência em pessoas que vivem com e sem diabetes, mas que é exacerbado nas que têm diabetes.⁸⁴⁻⁸⁶

Podem ser observados níveis de GS mais elevados durante a fase lútea do ciclo menstrual, mediada pela progesterona.^{87,88}

Distribuição da dose diária de insulina. Em crianças e jovens em regimes de insulina basal-bólus, a insulina basal pode representar entre 30 e 50% da insulina diária total e é administrada conforme segue:

- A insulina glargina é frequentemente administrada uma vez por dia, aproximadamente à mesma hora todos os dias. No entanto, muitas crianças podem precisar de receber duas doses diárias de insulina glargina, ou que esta seja combinada com NPH para fornecer uma cobertura de insulina basal que abranja todo o dia.^{36,89} A insulina glargina pode ser administrada antes do pequeno-almoço, antes do jantar ou ao deitar com efeito igual, mas é significativamente menos frequente ocorrer hipoglicemia noturna se a injeção for dada ao pequeno-almoço.¹⁹ Quando se muda para a insulina glargina como insulina basal, a dose total de insulina basal deve ser reduzida em aproximadamente 20% de modo a evitar hipoglicemia.⁸⁹ Por conseguinte, a dose deve ser ajustada individualmente de acordo com as tendências da GS.
- O modo de administração mais comum da insulina detemir em crianças é duas vezes por dia.^{37,90} Ao fazer a transição de NPH para a insulina detemir podem ser usadas as mesmas doses para iniciar, mas pode ser necessário um aumento na dose de insulina detemir de acordo com os resultados da AMGS.³⁹ Foi usado um regime de duas vezes por dia, consistindo em uma injeção de NPH de manhã e uma injeção de insulina detemir à noite, com IAR ao pequeno-almoço e jantar, para otimizar o controle de glicémico durante a fase de lua-de-mel da DM1, como ponte para o tratamento com bomba de insulina.²⁷ Foi descrita em vários estudos de pequena escala uma vasta gama de ajustes de doses, na transição da insulina glargina para a insulina degludec (entre 100 e 150% da dose de insulina glargina).^{91,92} Foi observado um aumento mínimo na proporção de insulina basal comparativamente à dose diária total de insulina, em sujeitos na pré-puberdade.⁹²
- A insulina degludec é administrada uma vez por dia e pode ser dada a qualquer hora. Nos sujeitos pediátricos, a insulina degludec é geralmente administrada à mesma hora do dia, mas, em adultos, pode ser dada a qualquer hora do dia desde que tenham passado 8 horas desde a injeção anterior. Este facto beneficia as pessoas com horários erráticos, como os adolescentes, quem têm horas de trabalho variáveis ou os indivíduos que estão a viajar atravessando os fusos horários. Também é conveniente quando se faz a transição entre a terapêutica com bomba infusora de insulina para as injeções e vice-versa, conforme observado em atletas ou adolescentes que querem fazer uma pausa na bomba de insulina. No entanto, dada a duração da ação da insulina degludec superior a 24 horas, deve ser

tido o cuidado de reduzir os ajustes da bomba de insulina basal em ~20% nos primeiros 1 a 2 dias ao fazer a mudança para a bomba, de modo a evitar hipoglicemias.

- A insulina glargina 300 U é administrada uma vez por dia, aproximadamente à mesma hora do dia. Dada a sua forma concentrada de glargina 100 U, e a subsequente duração mais prolongada da ação, é particularmente útil para quem tem grandes necessidades de insulina basal, ou quem deseja fazer uma administração de insulina basal de manhã, sem a necessidade de uma injeção adicional de insulina basal à noite.
- A insulina NPH tem sido usada de manhã para ajudar a cobrir as necessidades de insulina basal durante o dia e as flutuações glicêmicas após o almoço e lanches, em crianças que não podem receber injeções de insulina na escola.²⁶

Cálculo das doses de bólus de insulina. No tratamento intensivo com insulina, um aspeto fundamental é o cálculo das doses de bólus de insulina baseado no teor de hidratos de carbono e nos níveis de glicose.

- A “regra dos 500” é frequentemente usada para obter uma proporção inicial ao começar a contagem dos hidratos de carbono (dividir 500 pela dose diária total – de insulina basal e bólus – para encontrar a quantidade de hidratos de carbono em gramas que uma unidade de bólus de insulina (insulina de ação curta/rápida/mais rápida) irá cobrir).⁹³ No entanto, a regra dos 500 pode precisar de ser ajustada individualmente, de modo a permitir mais insulina ao pequeno-almoço e menos insulina numa refeição que anteceda ou aconteça imediatamente após o exercício.⁹⁴ Esta “regra” pode ser diferente em crianças e bebês, e pode ser usada uma regra de 330 ou 250 (50 a 100% mais insulina) em vez dos 500 em crianças em idade pré-escolar. Para avaliar e adaptar a dose de insulina da criança, é necessário observar e calcular repetidamente a proporção correta entre a insulina e os hidratos de carbono das refeições da vida real. Ver as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 23, Gestão da diabetes em idade pré-escolar para mais detalhes).
- A relação insulina:hidratos de carbono (RI:HC) de uma refeição individual, por exemplo um pequeno-almoço, pode ser calculada dividindo o teor de hidratos de carbono em gramas pela dose de insulina em unidades. Este método resulta frequentemente em resultados mais precisos para uma refeição individual e pode ser usado preferencialmente ao pequeno-almoço, em que normalmente existe uma maior resistência à insulina. Se a GS antes e após a refeição apresentar um desvio de mais de 2 a 3 mmol/l (36 a 54 mg/dl), o fator de correção (ver abaixo) pode ser usado para calcular quanta mais (ou menos) insulina deve ser administrada para uma determinada refeição.
- A ingestão de gordura e proteína afeta as necessidades de insulina e deve ser considerada na decisão das doses de bólus. Ver as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 10, Gestão nutricional em crianças e adolescentes com diabetes para mais detalhes.
- As doses de correção (também chamadas fator de sensibilidade à insulina (FSI), fator de correção) podem ser usadas de acordo com

a “regra dos 1800”, isto é, dividir 1800 pela dose de insulina diária total para obter as mg/dl que uma unidade de insulina de ação rápida irá reduzir na GS; para grupos mais resistentes à insulina, o fator de sensibilidade à insulina também pode ser calculado dividindo 1500 pela dose total. Para obter mmol/l deve usar-se a “regra dos 100”, isto é, dividir 100 pela dose de insulina diária total.⁹⁵ A “regra dos 1500” pode ser usada quando se está a usar insulina regular para a dose de correção.

6.2 Ajustes na dose de insulina

Os ajustes na dose de insulina são essenciais para atingir os objetivos glicêmicos. Os padrões de GS diários ou semanais e as tendências avaliadas através da auto monitorização da glicose sanguínea (AMGS) ou os padrões da MCG devem ser tidos em consideração ao ajustar as doses de insulina. A família deve ser educada e capacitada para efetuar estes ajustes.

6.2.1 Logo após o diagnóstico

Devem ser feitos ajustes frequentes na insulina para atingir os níveis-alvo de GS logo após um novo diagnóstico de DM1. Muitos centros fazem ajustes diários na dose de insulina durante a primeira semana de diagnóstico.⁹⁶ O surgir do período de lua-de-mel requer reduções drásticas e imediatas na dose diária de insulina, de modo a evitar hipoglicemias.^{97,98}

6.2.2 Ajustes na dose de insulina na diabetes bem estabelecida

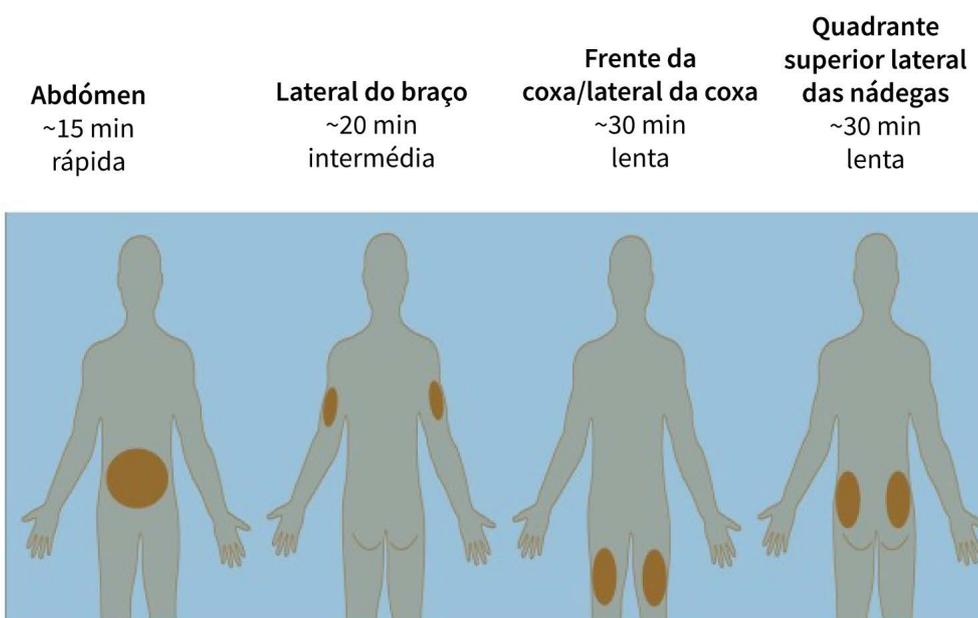
Os ajustes no doseamento de insulina são introduzidos antes das refeições e ajustados com base nos níveis de glicose obtidos através da AMCG ou do MCG.⁹⁹ A dose de insulina basal de ação prolongada é titulada para regular o nível de glicose em jejum durante a noite.

A hiperglicemia pós-prandial é mais bem controlada através de uma injeção de insulina prandial a uma hora bem escolhida e que proporcione uma cobertura de insulina suficiente para a ingestão de alimentos. Deve ser adicionada uma dose de correção à dose de insulina prandial se os níveis de GS pré-prandial estiverem acima do intervalo-alvo. O teste de glicose pós-prandial efetuado na altura do pico de insulina prandial (1,5 a 2 horas após a injeção) é essencial para determinar o efeito reductor da glicose da dose de insulina prandial.

6.3 Aconselhamento em caso de tendência para desvios persistentes dos níveis-alvo de GS

- Em caso de níveis de glicose elevados antes do pequeno-almoço, aconselha-se o aumento da dose de insulina de ação intermédia ou prolongada antes do jantar ou ao deitar (recomenda-se efetuar determinações da glicose durante a noite de modo a assegurar que esta alteração não resulta em hipoglicemia noturna).
- Em caso de níveis de GS elevados após uma refeição, aconselha-se o aumento da dose de insulina de ação ultra-rápida/rápida/regular antes da refeição.⁹⁹
- Em caso de níveis de GS elevados antes do almoço/jantar, aconselha-se o aumento da dose de insulina basal antes do pequeno-almoço ou o aumento da dose de insulina de ação ultra-rápida/rápida/regular antes do pequeno-almoço se o indivíduo estiver a fazer um regime basal-bólus. No entanto, fazer um lanche antes da refeição sem uma dose de insulina deve ser excluído. Ao usar insulina de ação rápida num regime de basal-bólus, a dose ou tipo de insulina basal podem precisar de ser ajustados se os níveis de GS aumentarem várias horas após a refeição (durante o estado de jejum pós-prandial) uma vez que a maioria do efeito dos análogos de insulina se dá nas 2 a 3 horas após a injeção.⁹⁵ Os

Figura 2. Representação esquemática dos locais de injeção e tempos relativos de absorção da insulina.



A insulina (insulina regular, análogos de insulina de ação rápida e NPH) é mais prontamente absorvida do abdómen e da região deltóide, comparativamente à coxa e nádegas. Foi reportado que as preparações de insulina de ação prolongada são menos suscetíveis a alterações na taxa de absorção associada ao local da injeção.

bólus de insulina falhados à refeição são uma das causas principais de glicemia subótima em crianças e adolescentes com diabetes. A omissão de mais do que uma injeção relacionada com as refeições por semana provoca um aumento da HbA1c de 0,3 a 0,8%.^{100,101} Existem novas e promissoras métricas de adesão que podem ser facilmente interpretadas e usadas na intervenção precoce para melhorar o acompanhamento do plano de tratamento durante as visitas na clínica.¹⁰²

- A administração de análogos de insulina de ação rápida aproximadamente 15 minutos antes da hora da refeição resulta em menores flutuações da glicose pós-prandial e mais tempo no intervalo 3,5-10,0 mmol/l, sem um aumento do risco de hipoglicemia.⁷⁵
- Ao usar a contagem de hidratos de carbono, as elevações persistentes dos níveis de glicose após as refeições podem requerer um ajuste na relação insulina:hidratos de carbono.¹⁰³ Se a hiperglicemia pós-prandial persistir após a dose de insulina de correção, o fator de sensibilidade à insulina deve ser revisto.
- Uma hipoglicemia inexplicada requer a reavaliação da terapêutica com insulina e da dose de insulina. Uma hiperglicemia inexplicada pode ser causada por um “fenômeno de ricochete” que é descrito como uma hipoglicemia seguida de uma hiperglicemia que é potenciada por um excesso alimentar para tratar a hipoglicemia, juntamente com os efeitos da contra-regulação hormonal.
- Podem ser necessários ajustes de insulina dia após dia no caso de haver variações nas rotinas do estilo de vida, especialmente alterações nos padrões de exercício ou alimentares.
- Pode ser útil um aconselhamento especial quando há alterações das rotinas, viagens, saídas escolares, cursos de férias/campos de diabetes ou outras atividades que podem necessitar de um ajuste nas doses de insulina.

7. ADMINISTRAÇÃO E ARMAZENAMENTO DE INSULINA

7.1 Injeção e absorção da insulina

7.1.1 Técnica de injeção (TI)

É essencial uma técnica de injeção de insulina adequada de modo a usar a insulina com segurança e otimizar o controle glicêmico. A insulina deve ser injetada no tecido subcutâneo, não intramuscularmente, dado que a injeção intramuscular pode conduzir a uma absorção mais rápida e imprevisível da insulina e efeitos variáveis sobre a glicose. Os locais de injeção da insulina são apresentados na Figura 2 e os aspectos mais importantes da TI encontram-se descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Aspectos mais importantes da técnica de injeção.

1. Pedir aos indivíduos que mostrem a sua técnica de injeção, seja dando uma injeção real ou injetando numa compressa ou almofada de espuma. Usar isto como uma ocasião para ensinar, elogiando o que fizeram corretamente e corrigindo quaisquer práticas não apropriadas.

2. As injeções apenas devem ser administradas em locais limpos e saudáveis, com as mãos limpas. Geralmente não é necessária a desinfecção da pele.
3. As injeções devem ser administradas subcutaneamente e não intramuscularmente (i.m.). A agulha de 4 mm para a caneta é a que apresenta menor risco de injeção i.m. e permite a rotação em zonas maiores.
4. As agulhas com 12,7 mm de comprimento não são recomendadas para ninguém e as pessoas que usam agulhas de 8 mm devem trocá-las por agulhas mais curtas.
5. A agulha de 4 mm é preferível para todos os injetores, independentemente da idade, sexo, etnia ou IMC. Deve ser inserida de modo perpendicular à pele (a 90° da superfície da pele) – sem formar ângulo – independentemente de ter ou não sido feita uma prega na pele.
6. As crianças muito pequenas (≤ 6 anos de idade) e os adultos muito magros (IMC <19) devem sempre injetar com uma agulha de 4 mm numa prega da pele. Outras crianças, adolescentes e adultos podem injetar sem uma prega na pele.
7. Inspeccionar os locais de injeção durante cada visita, no mínimo anualmente, tanto a nível visual como através da palpação para ajudar na deteção de lipohipertrofia (LH). Consciencializar as pessoas acerca da presença de qualquer LH e aconselhá-las a não injetarem nesse local. Usar uma lesão de LH para lhes ensinar o que devem procurar e sentir, e envolvê-los na inspeção dos seus locais de injeção.
8. Se for encontrada lipohipertrofia, mudar as injeções para um tecido saudável e diminuir a dose de insulina. Frequentemente, as reduções excedem os 20% da dose original. Monitorizar cuidadosamente os resultados da AMGS.
9. Variar o local de injeção sistematicamente, de modo a evitar lipohipertrofia, injetando pelo menos a 1 cm (largura aproximada de 1 dedo de adulto) do local da injeção anterior.
10. Se for possível, evitar reutilizar as agulhas, que são dispositivos estéreis de utilização única. A reutilização excessiva (mais de 5 vezes) foi associada a lipohipertrofia.

Vários outros aspetos são importantes quando consideramos a técnica de injeção:

- O comprimento de agulha. O comprimento tradicional das agulhas entre 8 e 13 mm (27 G) foi substituído por agulhas de 4 a 6 mm dado que agulhas mais compridas podem aumentar o risco de injeções intramusculares (i.m.). Foi reportada uma probabilidade dramaticamente mais elevada de injeção i.m. com a agulha de 6 mm vs. a agulha de 4 mm, em crianças e adolescentes.¹⁰⁴
- As injeções de insulina com agulhas de 4 mm mostraram ser a estratégia mais segura para prevenir as injeções i.m. em crianças e adolescentes.¹⁰⁵
- As crianças com idade <6 anos ou adultos muito magros podem injetar perpendicularmente numa prega da pele. É recomendada uma técnica de prega subcutânea da pele entre o polegar e o indicador para todos os tipos de injeções para assegurar uma

injeção subcutânea rigorosa, evitando a injeção intramuscular.¹⁰⁶ A técnica de prega subcutânea com uma agulha de 4 mm é recomendada em crianças com idade ≤ 6 anos. De notar que, paradoxalmente, o método de “beliscar” a pele pode facilitar as injeções i.m. com agulhas de 5 mm, quando as crianças usam esta técnica na coxa.¹⁰⁷

- Com agulhas entre os 4 mm e os 6 mm, as injeções podem ser administradas perpendicularmente, sem levantar uma prega da pele, mas apenas se houver suficiente gordura subcutânea, que frequentemente é o caso das meninas na puberdade (pelo menos 8 mm, uma vez que as camadas de pele são frequentemente comprimidas ao injetar perpendicularmente).¹⁰⁸ No entanto, os meninos magros têm uma camada de gordura subcutânea mais fina, especialmente na coxa.^{108,109} Ao injetar nas nádegas, a camada de gordura subcutânea é normalmente suficientemente grossa para injetar sem levantar uma prega da pele. Há o risco de injeções intradérmicas se as agulhas entre 4 e 6 mm não estiverem completamente inseridas na pele.
- A rotação dos locais de injeção da insulina dentro da mesma área de injeção deve ser ensinada a partir do diagnóstico.
- A técnica de injeção com caneta requer um treino cuidadoso, reforçando a importância de injetar 2 unidades de ar antes de cada injeção, de modo a assegurar que a caneta está a funcionar corretamente.
- A ampola de NPH deve ser gentilmente rolada (não agitada) pelo menos 10 e preferivelmente 20 vezes¹⁸ para misturar a suspensão de insulina antes de aspirar cuidadosamente para a insulina límpida. A posição em que a NPH é armazenada também pode afetar a sua atividade.¹⁸
- A injeção da insulina fria pode, por vezes, fazer com que a injeção seja mais dolorosa, sendo, portanto, recomendado que a insulina seja injetada quando se encontra à temperatura ambiente.
- Uma espera de 5 a 15 segundos após pressionar o êmbolo ajuda a assegurar a expulsão completa da insulina através da agulha.¹¹⁰
- O derrame de insulina é comum e não pode ser totalmente evitado. Encorajar o retirar mais lento da agulha da pele, esticando a pele após a agulha ter sido retirada, ou pressionando com um dedo limpo sobre o local da injeção pode minimizar o derrame de insulina.
- As bolhas na insulina devem ser removidas sempre que possível. Se a bolha não for suficientemente grande para alterar a dose de insulina, não deve haver problema. Ao usar canetas de insulina, o ar da recarga pode fazer com que apareçam pingas de insulina na ponta da agulha da caneta, caso esta seja retirada demasiado depressa.
- A inspeção dos locais de injeção e a procura regular por pontos de lipohipertrofia são essenciais para detetar tecido cicatricial no local da injeção de insulina. Os locais de injeção devem ser inspecionados e palpados pelos profissionais de cuidados na diabetes em todas as consultas clínicas, e mais frequentemente se for detetada lipohipertrofia. É recomendada a autoinspeção dos locais de injeção com insulina entre as consultas clínicas.

Autoinjeção. Existe grande variação interindividual quanto à idade

apropriada para as crianças conseguirem fazer a sua autoinjeção, dependendo mais da maturidade do desenvolvimento do que da idade cronológica. A maioria das crianças acima dos 10 anos, ou dão as suas próprias injeções ou ajudam a dá-las.¹¹¹ As crianças mais pequenas que partilham a responsabilidade da injeção com um dos pais ou outro cuidador, podem ajudar a preparar o dispositivo ou ajudar a empurrar o êmbolo e, subsequentemente, sob supervisão, serem capazes de efetuar a tarefa completa com sucesso. A autoinjeção é por vezes desencadeada por um evento externo como ficar uma noite fora em casa de uma amiga, excursões da escola ou um campo da diabetes. Os pais ou cuidadores não devem esperar que a autoinjeção continue automaticamente, e devem estar preparados para retomar a responsabilidade pelas injeções de insulina da criança. As crianças mais pequenas em regimes de múltiplas injeções podem precisar de ajuda para injetarem em locais de difícil acesso (p. ex. nádegas) para evitar lipohipertrofia.

Automistura das insulinas. Quando a NPH é misturada com uma insulina de ação curta ou rápida, é muito importante que não haja contaminação de uma insulina com outra dentro das ampolas. Para prevenir esta possibilidade, a insulina regular (insulina límpida) é retirada para a seringa antes da NPH (turva). Insulinas de diferentes fabricantes devem ser usadas em conjunto com cuidado, uma vez que podem existir interações entre os agentes tampão. Os análogos de insulina de ação rápida podem ser misturados na mesma seringa com NPH imediatamente antes da injeção.¹¹² Recomenda-se que nem a insulina glargina nem a insulina detemir sejam misturadas com qualquer outra insulina antes da injeção,¹¹³ uma vez que esta mistura reduz a ação precoce de redução da glicose e prolonga o perfil de tempo-ação da insulina de ação rápida, comparativamente à injeção dos análogos em separado.^{113,114}

7.1.2 Eventos adversos no local da injeção

A lipohipertrofia constitui uma complicação comum da terapêutica com insulina. É necessária a rotação do local da injeção, de modo a evitar lipohipertrofia, uma acumulação de gordura subcutânea em resposta às ações adipogénicas da insulina num local de múltiplas injeções.

- A lipoatrofia é rara desde a comercialização das insulinas altamente purificadas; no entanto, reportes recentes sugerem que a frequência da lipohipertrofia continua a ser elevada.¹¹⁵ Está provado que a redução da lipohipertrofia melhora o controle glicémico. O exame e a palpação dos locais de injeção com insulina devem ser efetuados em todas as consultas, em busca da presença de lipohipertrofia e outras reações no local.¹¹⁶
- As injeções dolorosas são uma preocupação comum nas crianças. Se houver preocupações com a dor nas injeções, recomendamos a verificação do ângulo, do comprimento da agulha e da profundidade da injeção, de modo a assegurar que as injeções não estão a ser dadas por via intramuscular e que a agulha está afiada. As agulhas reutilizadas podem causar mais dor.^{117,118} Algumas pessoas com diabetes expressam uma aversão duradoura às injeções, o que pode influenciar a sua glicemia. Para estas pessoas, um cateter fixo ou a terapêutica com bomba de insulina (Insuflon®, i-port®) podem reduzir a dor das injeções¹¹⁸⁻¹²⁰ e podem melhorar

a adesão ao tratamento.¹²⁰ Estes dispositivos podem ajudar nas injeções frequentes em crianças muito pequenas.¹¹⁸

- As reações de hipersensibilidade local às injeções com insulina são pouco comuns, mas quando ocorrem pode ser feita uma identificação formal da insulina (ou mais raramente, do conservante) responsável, com a ajuda do fabricante. Um teste com uma preparação de insulina alternativa pode resolver o problema. Se houver uma suspeita real de alergia, pode ser feita uma dessensibilização através de protocolos disponibilizados pelos fabricantes.
- As feridas e o sangramento são mais comuns após uma injeção intramuscular ou após apertar a pele com força. O uso de agulhas mais finas demonstrou resultar em significativamente menos sangramento no local da injeção.

7.1.3 Absorção da insulina

Os perfis de atividade das insulinas mostram uma variabilidade substancial tanto de dia para dia no mesmo indivíduo, como entre indivíduos. Muitos fatores afetam a velocidade e a consistência da absorção da insulina e é importante estar atento aos mesmos, e minimizar os fatores que são modificáveis. Os jovens e os seus cuidadores devem estar atentos aos fatores modificáveis que podem afetar a absorção da insulina.

Fatores que afetam a absorção da insulina:¹²¹⁻¹²³

- **Concentração, volume e dose da insulina (depósito subcutâneo).** Depósito subcutâneo mais pequeno,¹²³ menor concentração da insulina¹²⁴ e menores doses de insulina estão associados a uma absorção mais rápida.
- **Mistura de insulinas na mesma seringa.** A mistura de certas insulinas na mesma seringa afeta a absorção.^{113,114}
- **Local da injeção.** A insulina regular é absorvida mais rapidamente a partir do abdômen e mais lentamente a partir do braço, seguida pelas coxas e nádegas (Figura 1).¹²⁵ Estas diferenças entre regiões são menos evidentes com os análogos de insulina de ação rápida e prolongada.^{121,122,126,127} A absorção da insulina glargina¹²⁸ e da insulina degludec não é significativamente influenciada pelo local de administração da injeção.¹²⁹
- **Injeção intramuscular (i.m.).** A via de administração i.m. está associada a uma absorção mais rápida da insulina, que é mais evidente durante o exercício.^{130,131} Uma injeção i.m. acidental pode explicar a variabilidade na farmacocinética entre injeções em indivíduos magros, e a seleção do local e a técnica utilizada podem evitar isto.
- **Temperatura.** A absorção da insulina é aumentada pelo aquecimento do local ou do ambiente, tanto na bomba como na terapêutica com MID.^{132,133}
- **Exercício.** A absorção da insulina pode ser aumentada através do exercício, sendo que o local e a profundidade da injeção são fatores que também contribuem.¹³⁴ A injeção na perna associada ao exercício de pernas conduz a uma absorção mais rápida.¹³⁵ A insulina glargina não é afetada pelo exercício.^{136,137}
- **Lipohipertrofia.** A lipohipertrofia atrasa significativamente a absorção da insulina.¹³⁸
- **Obesidade.** O aumento da gordura subcutânea atrasa a

absorção da insulina devido a uma redução do fluxo sanguíneo subcutâneo.¹³⁹

Foram desenvolvidos dois dispositivos que aplicam calor no local da injeção e que demonstraram diminuir as necessidades de insulina e melhorar a absorção da insulina conduzindo a um pico de ação da insulina mais precoce, com menos hipoglicemia. O *Insupad* é um dispositivo que aquece uma área de 2 cm x 4 cm imediatamente antes da injeção de bólus de insulina, e o *Insupatch* foi desenvolvido para a terapêutica com bombas de insulina, com um elemento de aquecimento integrado que é ativado quando é administrado um bólus.¹³²

7.2 Dispositivos de administração de insulina

Seringas de insulina. Há seringas disponíveis em vários tamanhos em diferentes países, assegurando a administração de doses rigorosas, mas são desejáveis as seguintes recomendações.

- As seringas em plástico de agulha fixa com um pequeno espaço morto são preferíveis às seringas de vidro.
- As seringas em plástico de agulha fixa foram concebidas para uma utilização única. A reutilização deve ser desencorajada se houver preocupação relativamente à higiene ou à dor da injeção, uma vez que a agulha fica romba quando reutilizada.¹⁴⁰
- As seringas pequenas com meia ou uma unidade por marcação (p. ex. 0,3 ml, 100 U/ml) são preferíveis para a utilização em crianças pequenas, tornando possível o doseamento de meias unidades.
- As seringas de insulina devem ter uma escala de medida consistente com a concentração da insulina (p. ex. seringas de 100 U).
- A seringa de insulina deve condizer com as concentrações de insulina a serem usadas. As seringas de 40 U/ml (tampa vermelha) e de 100 U/ml (tampa laranja) têm diferentes marcações e não podem ser trocadas entre si.
- As seringas nunca devem ser partilhadas com outra pessoa devido ao risco de infeção por doenças adquiridas através do sangue (p. ex. hepatite, HIV).
- É aconselhável que todas as crianças e adolescentes com diabetes saibam como administrar a insulina através de uma seringa, uma vez que os outros dispositivos de injeção podem ter uma avaria.
- Usar procedimentos apropriados de inutilização são mandatórios. “Contentores para cortantes” especificamente concebidos e devidamente identificados podem estar disponíveis em farmácias e centros de diabetes. Cortadores especiais para agulhas (p. ex. Safeclip®) podem estar disponíveis para remover a agulha e inutilizá-la. Na ausência de um contentor para cortantes, as seringas cujas agulhas foram removidas podem ser armazenadas e inutilizadas em contentores plásticos opacos ou latas de recolha de lixo.

Dispositivos de injeção em caneta. Os dispositivos de injeção em caneta com recargas pré-cheias de insulina foram concebidos para tornar as injeções mais fáceis, precisas e flexíveis. Eliminam a necessidade de retirar a insulina de uma ampola; a dose é regulada numa escala e podem ser particularmente úteis para a administração de insulina longe de casa, na escola ou em férias. Ao utilizar

uma caneta, é aconselhável contar até 10 lentamente ou até 20 rapidamente (esperar cerca de 15 segundos) antes de retirar a agulha do tecido subcutâneo, de modo a dar tempo a qualquer bolha de ar da recarga se expandir.^{110,140} As canetas precisam de ser preparadas antes da utilização, deixando uma gota de insulina aparecer na ponta da agulha.

Agulhas especiais de menor tamanho (entre 4 mm e 6 mm) e diâmetro, estão disponíveis para as injeções com caneta e podem causar menos desconforto na injeção.¹⁴¹ As empresas farmacêuticas disponibilizam injetores em caneta de vários tamanhos e tipos. Algumas canetas podem ser reguladas para incrementos de ½ unidade que são úteis para o doseamento em crianças mais pequenas, quando são necessários pequenos incrementos de dose. Algumas canetas têm uma memória das doses tomadas, que pode ser prática especialmente para os adolescentes. Os dispositivos de injeção por caneta são úteis em crianças com regimes de injeções múltiplas, mas são menos aceitáveis quando são usadas misturas de insulina. A sua disponibilidade constitui um problema em alguns países, uma vez que é um método mais dispendioso de administrar insulina.

As canetas, ampolas e recargas de insulina não devem ser partilhadas.

Cateteres fixos subcutâneos. Estes cateteres (p. ex. Insuflon®, i-port®) inseridos recorrendo a um creme anestésico local de aplicação tópica, podem ser úteis para ultrapassar os problemas de dor na injeção no início da diabetes,¹¹⁸ especialmente em crianças muito pequenas. A utilização de cateteres subcutâneos não afeta negativamente o controle metabólico.¹²⁰ Em crianças com problemas nas injeções, a HbA1c foi reduzida utilizando Insuflon.¹¹⁹ No entanto, o uso de um análogo de insulina basal e uma insulina de ação curta ou rápida na mesma hora de injeção num cateter subcutâneo não é aconselhável podendo dar-se o caso de interação das duas insulinas.^{113,114,119} Os cateteres subcutâneos devem ser substituídos a cada 2 a 4 dias para prevenir cicatrizes e um efeito negativo na absorção da insulina.^{142,143}

Dispositivos automáticos de injeção. Os dispositivos automáticos de injeção são úteis para as crianças que têm medo de agulhas. Normalmente, uma seringa carregada é colocada no dispositivo, trancada e inserida automaticamente na pele através de um sistema de mola. Os benefícios destes dispositivos são que a agulha fica escondida da vista e é rapidamente inserida através da pele. Estão disponíveis dispositivos automáticos de injeção específicos para cada injetor de insulina.¹⁴⁴

Injetores de jacto de insulina. A injeção de insulina por jacto de alta pressão no tecido subcutâneo foi concebida para evitar o uso da injeção com agulha. Os injetores de jacto podem ter um papel importante nos casos de fobia de agulhas. A utilização de injetores de jacto resultou num controle metabólico comparável tanto ao das injeções convencionais como ao obtido com a ISCI,¹⁴⁵ mas os problemas que surgiram com os injetores de jacto incluíram uma profundidade variável da penetração, dor retardada e feridas.¹⁴⁶ Num estudo recente, o uso de um injetor de jacto para a administração de insulina foi associado a uma variabilidade ligeiramente alterada nos resultados farmacocinéticos, mas com variabilidade aproximadamente semelhante nos resultados farmacodinâmicos, comparativamente à administração convencional.¹⁴⁷

Infusão subcutânea contínua de insulina (ISCI). O uso de bombas

externas está a aumentar e está a provar ser aceitável e ter sucesso,¹⁴⁵⁻¹⁵⁴ mesmo em bebês.^{148,149} Para uma revisão extensa da utilização da ISCI, veja, por favor, as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 22, Tecnologia na diabetes: administração de insulina.

7.3 Armazenamento de insulina

Recomendações para o armazenamento da insulina que não está a ser usada. A insulina passa por uma degradação química e física com o passar do tempo, o que leva a uma redução da potência. Esta degradação é acelerada pela exposição a altas temperaturas, à luz solar direta, pela fricção devido à agitação e pelo aumento do atrito gerado entre a superfície do ar e do líquido, que ocorre à medida que o volume de uma ampola diminui.¹⁵⁵

Os problemas de refrigeração podem ser mais frequentes do que se possa pensar, e é frequente os frigoríficos caseiros não cumprirem as recomendações dos fabricantes, com temperaturas a caírem frequentemente abaixo do ponto de congelação.¹⁵⁶ A encomenda de insulinas por via postal, cada vez mais popular em alguns países, também pode aumentar a exposição a longas variações de temperatura. Foi estudado um monitor termocromático para as ampolas, para detetar se a insulina foi submetida a uma exposição excessiva ao calor.¹⁵⁷

Portanto, a insulina deve sempre ser inspecionada antes da sua utilização e inutilizada se tiver sido congelada ou se houver alguma evidência de aglutinação, criação de gelo, descoloração ou precipitação. Sempre que possível, devem ser seguidas as recomendações de cada fabricante acerca do armazenamento e data de validade, e considerar a redução da potência da insulina uma causa possível quando as necessidades de insulina aumentam inesperadamente. Para mais informação acerca do modo como a insulina deve ser armazenada na ausência de eletricidade, consultar as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 15, Gestão da diabetes em contexto de recursos limitados.

- Quando não está a ser usada, a insulina pode ser armazenada em frigorífico entre 2°C e 8°C, até à data de validade (sem ser na secção do congelador ou demasiado perto deste ou da unidade de arrefecimento).
- A insulina deve ser inutilizada se tiver sido congelada, uma vez que o congelamento pode comprometer a integridade tanto da formulação como da própria ampola.

Recomendações para o armazenamento da insulina que está a ser usada. Durante a utilização, a insulina é regularmente exposta aos fatores de risco ambiental mencionados acima, e no caso das bombas de insulina, que são usadas encostadas ao corpo, não só aumenta a temperatura do reservatório, como o movimento constante pode acelerar a formação de fibrilação.¹⁵⁸

- Quando está a ser usada, a insulina pode ser armazenada à temperatura ambiente (abaixo dos 25°C ou 30°C) durante até quatro semanas.^{145,155,159}
- O prazo recomendado para o consumo de uma ampola após a abertura varia entre 10 dias a 8 semanas para as diferentes formulações de insulina. Recomenda-se a consulta das orientações do fabricante e dos folhetos informativos. A utilização de recargas

de menor volume em vez de ampolas vai evitar o desperdício em crianças a fazerem doses mais baixas de insulina.

- A insulina usada nas bombas de insulina deve ser mudada com maior frequência. Os fabricantes recomendam que a insulina aspártica e a insulina lispro sejam mantidas no reservatório da bomba à temperatura ambiente por não mais de 6 e 7 dias, respetivamente. Idealmente, a insulina do reservatório deve ser mudada sempre que se faz a substituição do conjunto/tubo de infusão a cada 48-72 horas. O folheto informativo da insulina glulisina menciona que esta insulina pode ser mantida no reservatório da bomba durante 2 dias a 37°C.

Os jovens e os seus cuidadores devem estar conscientes da importância de um armazenamento ótimo para manter a potência da sua insulina, particularmente evitar a exposição a altas temperaturas (p. ex. bombas deixadas ao sol quando delgadas, insulina guardada no tablier de um automóvel). Vários novos dispositivos de administração de insulina (bombas, canetas automáticas ou controladores para caneta) têm um sensor de temperatura integrado e há vários produtos disponíveis para proteger as ampolas e as canetas do calor. Os produtos dedicados à monitorização da temperatura da insulina através de um sensor e uma app podem ser guardados com qualquer tipo de insulina e emitem um aviso quando os limites de temperatura são ultrapassados.

Armazenamento da insulina em viagem. Aconselham-se as seguintes precauções no transporte da insulina em viagem.

- Existem vários produtos (malas ou caixas) no mercado destinados a proteger as canetas e as ampolas de insulina do calor, apesar de o seu desempenho não ter sido estudado. Ao usar bolsas de gelo, as canetas ou ampolas de insulina nunca devem ser mantidas diretamente sobre o gelo de modo a evitar o congelamento (os frigoríficos dos hotéis podem ser menos fiáveis).
- A insulina não deve ser colocada na bagagem de porão, mas deve ir sempre na bagagem de mão transportada na cabine.
- É recomendável viajar com insulina extra, de reserva.

8. TRATAMENTO COM INSULINA EM DOENTES HOSPITALIZADOS

É necessário o uso de insulina durante o tratamento hospitalar de jovens com DM1 durante um episódio de CAD, a gestão peri-operatória e infeções graves. A infusão intravenosa de insulina é preferível em crianças em estado crítico. As insulinas regular e de ação rápida e ultra-rápida são igualmente adequadas para a terapia i.v.¹⁶⁰ A insulina regular tem sido usada tradicionalmente para a infusão i.v. na gestão de doentes hospitalizados com diabetes. As crianças hospitalizadas que não se encontram em estado crítico podem ser tratadas com o regime de insulina subcutânea que estiverem a fazer no momento, com algumas alterações na dose.¹⁶¹

A terapêutica com insulina em contexto de hospitalização pode ser necessária em outras situações específicas, tais como hiperglicemia induzida pelo estresse peri-operatório, administração parentérica de esteróides, uso de imunossuppressores durante a quimioterapia

(L-asparaginase, tacrolimus, ciclosporina, sirolimus), medicamentos para o sistema neurológico usados durante estados epilépticos (valproato, fenitoína), e crianças com queimaduras graves.^{162,163}

Tratamento com insulina por via intravenosa. O tratamento com insulina por via intravenosa é o padrão de cuidados no tratamento da CAD pediátrica¹⁶⁴ e foi alvo de uma revisão extensa nas Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 13, Cetoacidose diabética e o estado hiperglicémico hiperosmolar.

Insulina por via subcutânea. Apesar de a infusão de insulina de baixa dose ser o padrão de cuidados na CAD, a terapêutica com insulina por via subcutânea com insulina aspártica, lispro ou regular tem sido usada na gestão da CAD em adultos e crianças, em certos hospitais em redor do globo.¹⁶⁵⁻¹⁶⁹ O tratamento com insulina por via subcutânea foi importante para o tratamento durante a pandemia de COVID-19 e foi revisto recentemente como uma Orientação de Consenso da ISPAD. Isto sugere que a administração de insulina de ação rápida (regular) por via subcutânea a cada 4 horas pode ser um método de tratamento alternativo na CAD ligeira quando a infusão i.v. ou os análogos de insulina de ação rápida não se encontram disponíveis.¹⁷⁰ Uma dose inicial sugerida é de 0,13 a 0,17 unidades/kg/dose de insulina regular a cada 4 horas (0,8 a 1 unidade/kg/dia em doses separadas). As doses devem ser aumentadas ou reduzidas em 10 a 20% com base nos níveis de GS antes da próxima injeção de insulina.¹⁷⁰ A frequência da dose pode ser aumentada para a cada 2 ou 3 horas, se a acidose não estiver a melhorar.

9. DISPONIBILIDADE E PODER DE COMPRA DA INSULINA

As crianças e adolescentes com DM1 dependem da insulina para sobreviverem e devem ter acesso a quantidades adequadas, pelo menos de insulina regular e NPH. A ISPAD e a *International Diabetes Federation* (IDF) estão a trabalhar no sentido de disponibilizarem a insulina a todas as crianças e adolescentes com diabetes e promoverem uma rotulagem universal da insulina, através do programa *Life for a Child*.

Apesar de em 2021 se ter celebrado o centenário da descoberta da insulina, o acesso a este medicamento que salva vidas continua a ser problemático em muitos contextos.¹⁷¹ O conceito de acesso à insulina precisa de ser considerado com dois fatores em mente; o primeiro, a disponibilidade: será que há insulina disponível na instituição ou farmácia quando a pessoa lá vai busca-la?¹⁷²; e o segundo, o poder de compra: será que o indivíduo pode pagar a sua insulina?

Fatores múltiplos globais, nacionais e relacionados com o sistema de saúde impactam a prescrição de insulina e precisam de ser considerados para assegurar que não existem barreiras que impactem os cuidados fornecidos aos indivíduos pelos profissionais de saúde. Assim, uma compreensão e discussão das barreiras no acesso à insulina devem fazer parte da interação entre os profissionais de saúde e as pessoas que tratam. Os profissionais de saúde devem ter um bom conhecimento dos preços da insulina; se a insulina está disponível ou não; e que formulações de insulina estão disponíveis no país em que se encontram, tanto no sector público como no sector privado. Este

conhecimento deve ajudar a orientar as pessoas com diabetes de modo a encontrarem a opção mais em conta, para assegurar que as pessoas com diabetes se comprometem com o seu regime de insulina, conforme é desejado.

Paralelamente, os profissionais de saúde também podem desempenhar um papel ativo no assegurar do acesso à insulina, defendendo que a insulina seja incluída nas listas de medicamentos do serviço nacional de saúde nos seus países.

10. INVESTIGAÇÃO E NOVOS AVANÇOS

Um século após a sua descoberta, o tratamento com insulina continua a evoluir. Ao mesmo tempo que as insulinas com início mais rápido da ação e mais curta duração continuam a estar na ordem do dia, tem havido um progresso significativo no desenvolvimento das insulinas de ação ultra-prolongada. Os ensaios clínicos que estão a investigar o uso de formulações semanais de insulina têm sido promissores em sujeitos adultos, mas estas ainda não foram testadas em crianças. Outro desenvolvimento entusiasmante é o surgimento das smart insulins (insulinas inteligentes). As insulinas inteligentes são formulações de insulina reativas à glicose, que só são ativadas quimicamente se a glicose estiver acima do intervalo-alvo; a ação da insulina cessa após a normalização da GS. Há diferentes métodos em investigação que são usados para a administração das insulinas inteligentes, e as formulações de insulina inteligente podem mudar o rumo do tratamento da diabetes no futuro, caso seja provado que são seguras e eficazes.

A combinação da insulina com medicamentos associados constitui outra nova intervenção para melhorar o tratamento com insulina. Os produtos injetáveis pré-misturados de insulina de ação prolongada (insulina glargina ou insulina degludec) e de agonistas do recetor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) estão aprovados para utilização em associação a dieta e exercício para a melhoria do controle glicémico em adultos com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlado com insulina basal. O tratamento em associação com insulina bifásica tem uma utilidade potencial de abordar desafios adicionais do tratamento durante o tratamento da DM1, como as taxas crescentes de excesso de peso e obesidade em pessoas com DM1.

As insulinas atuais continuam a salvar as vidas de crianças com diabetes, e as insulinas de amanhã terão um papel-chave na melhoria do modo como tratamos a diabetes e em aliviar o fardo da diabetes nas pessoas com diabetes.

Agradecimentos: Agradecemos à Dra. Laya Ekhlaspour pelo seu apoio na formatação e referências. Também gostaríamos de agradecer aos educadores e enfermeiras certificados em diabetes pela *UCSF Pediatric Diabetes Clinic* (Monica Mueller, RN, CDE; Mary A. McDonnell, MSN, RN, RD, CDE; Betty Katherine-Casto Hynes, MS, RD, CDCES; Nicole Rotter, CPNP) que partilharam o seu parecer e conhecimentos, que ajudaram consideravelmente à revisão da secção acerca da injeção de insulina.

[CDCES - certified diabetes care and education specialist – ECCE - Especialista certificado em cuidados e educação em diabetes; CDE - certified diabetes educator – ECD - Educador certificado em diabetes; CDN - certified diabetes nutritionist – NCD - Nutricionista certificado em diabetes; MS - Master of Science – MSc. - Mestre em ciência; MSN - Master of Science in Nursing – Enf. MSc. Mestre em Enfermagem; RD - registered dietitian – DC - Dietista certificado; RN - registered nutritionist – NC - Nutricionista certificado.]

Referências bibliográficas:

- 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, Pflutzner 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, Shojaee-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, Shojaee 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-previousely-optimulin>. 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, Lotova 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, Hjørringgaard 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-previousely-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, Ayca 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/turkped.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. Luijff YM, van Bon AC, Hoekstra JB, Devries JH. Premeal 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, Gundevall 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):457-4S24. doi:10.1016/s1262-3636(05)88263-1
128. Owens DR, Coates PA, Luzio SD, Tinbergen JP, Kurzhals 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, Pflutzner 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. *Somatosen 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. Houtzagers 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 Thermochromic 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