

Terapia con infusión subcutánea continua de insulina (II)F.J. Ampudia-Blasco¹, J. Girbés², R. Carmena¹

¹Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Valencia. ²Unidad de Diabetes. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

Correspondencia:

Dr. F. Javier Ampudia-Blasco. Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Avda. Blasco Ibáñez, 17 46010 Valencia. e-mail: francisco.j.ampudia@uv.es

Programas de desconexión temporal de la infusora

RESUMEN

La posible desconexión de una bomba de insulina en la vida diaria puede contribuir a incrementar la aceptabilidad de la terapia con ISCI. Las recomendaciones previas sugieren el empleo de insulinas de acción rápida cada 2-4 horas para sustituir el ritmo basal de la bomba de insulina y, con ello, prevenir la hiperglucemia y la cetosis. Aparte de un algoritmo optimizado para la desconexión temporal de corta duración (≤ 3 h), se describe aquí un nuevo algoritmo para la desconexión temporal prolongada de la ISCI (> 3 h) con una inyección única de insulina de acción prolongada (insulina NPH) para evitar varias inyecciones de insulinas de acción rápida. La dosis de insulina NPH para un tiempo previsto de desconexión (t) resulta de la ecuación: Dosis de insulina NPH (UI) = $1,25 * \text{duración (t (h) + 1 h)} * \text{ritmo basal actual (UI/h)}$. La dosis de insulina NPH resultante es inyectada sc. en la nalga o muslo una hora antes de la desconexión. Este algoritmo fue evaluado en condiciones de vida diaria fuera del hospital, coincidiendo con excursiones a la playa en la mayoría de los casos, y no se permitió la ingesta de comida durante el periodo de desconexión. Durante la duración del test, la glucemia capilar media no fue significativamente diferente de los valores basales, con independencia de la duración de la desconexión. En consecuencia, el "beach algorithm" parece ser un método efectivo y seguro para cubrir desconexiones temporales prolongadas de la infusora. Finalmente, se presenta un método alternativo para algunos usuarios de la terapia con ISCI que desean dejar este tratamiento por periodos más prolongados (~ 1 mes). Once pacientes en tratamiento con ISCI fueron transferidos durante 2 meses a MDI con insulina glargina en el desayuno e insulina lispro como insulina prandial al igual que en la ISCI. No se observaron cambios en la HbA1c, en el peso o en las dosis de insulina prandial, pero fue necesario incrementar las dosis de insulina glar-

ABSTRACT

Disconnection from an insulin pump in daily-life conditions may enhance the acceptability of CSII therapy. Previous recommendations suggest the use of short-acting insulin every 2-4 h to replace pump basal insulin delivery and prevent hyperglycemia and ketosis. Apart of an optimized algorithm for short disconnection (≤ 3 h), we describe here a new algorithm for prolonged interruption of CSII (> 3 h) using only one shot of intermediate-acting insulin (NPH insulin) to avoid several injections of rapid-acting insulin. The dose of NPH insulin for an anticipated disconnection time (t) results from the equation: NPH insulin dose (IU.) = $1.25 * \text{duration (t (h) + 1 h)} * \text{actual basal rate (IU./h)}$. The resultant NPH insulin dose is injected sc. into buttock or thigh 1 h before pump disconnection. This algorithm was evaluated in normal daily-life conditions outside from the hospital, mostly when patients were on the beach, and no food was allowed during the disconnection period. During the test period, mean capillary blood glucose values were not significant different from basal values, irrespective of the duration of pump interruption. Thus, the "beach algorithm" seems to be an effective and safety method to cover prolonged temporal disconnections from the pump. Finally, an alternative therapy method is presented for some pump users who want to remove the pump for long periods (~ 1 month). We transferred 11 patients under CSII therapy to multiple daily insulin injection treatment with glargine insulin at breakfast using lispro insulin as prandial insulin as in the pump during a two-month period. No changes in HbA1c, weight or prandial insulin doses were found in relation to basal values, but it was necessary to increase the glargine dose up to 53% as compare to 24-h basal rate when using the pump. In conclusion, several original and safety algorithms were presented for short (≤ 3 h) and prolonged (> 3 h) disconnection from a pump as well as an alternative and effective therapy method for "pump holidays". We hope that these facilities will enable pump users to be more comfortable with CSII therapy and, even more, to help more patients to decide for a pump if it will be considered necessary for them.

Recibido: 24 de Abril de 2005 / Aceptado: 28 de Abril de 2005

Acronimos: ISCI, infusión subcutánea continua de insulina; MDI, múltiples dosis de insulina.

gina hasta un 53% respecta al total del ritmo basal en 24 h con la infusora. En conclusión, en este trabajo se describen varios algoritmos originales y seguros para la desconexión temporal de corta duración (≤ 3 h) y para la desconexión temporal prolongada de la ISCI (> 3 h), así como una terapia alternativa segura para desconexiones de varias semanas (*pump holidays*). Estas herramientas deben contribuir a facilitar el día a día de los pacientes en tratamiento con terapia con ISCI e, incluso, ayudar a decidir a aquellos pacientes que todavía dudan antes de iniciar este tipo de terapia cuando está indicada.

Palabras Clave: Infusión subcutánea continua de insulina; bomba de insulina; diabetes tipo 1; desconexión temporal; insulina glargina.

INTRODUCCIÓN

La terapia con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) es una modalidad terapéutica alternativa a las múltiples dosis de insulina (MDI) para aquellos pacientes con diabetes tipo 1 que no consiguen alcanzar los objetivos terapéuticos¹. La ISCI combina de forma independiente una liberación basal continua de insulina con la administración de "bolus" adicionales de insulina, antes de las comidas y en respuesta a valores elevados de glucemia². Esta dualidad en la administración de insulina permite conseguir la mayor flexibilidad de la terapia insulínica en el paciente diabético³, especialmente en relación con los horarios de ingesta, viajes, etc.

Sin embargo, esta terapia puede imponer ciertas limitaciones en algunas situaciones habituales, en las que pudiera ser deseable una desconexión de la infusora. La ausencia de un depósito de insulina subcutáneo en la terapia con ISCI puede predisponer a la cetosis y/o cetoacidosis en la diabetes tipo 1⁴. La interrupción del suministro de insulina conduce en pocas horas a la hiperglucemia y a la cetosis⁵. Por ello, resulta especialmente importante establecer algoritmos prácticos que permitan a los pacientes en tratamiento con ISCI realizar desconexiones temporales de la infusora seguras o incluso, para aquellos pacientes que lo deseen, encontrar pautas alternativas de tratamiento eficaces para los periodos de vacaciones.

DESCONEXIÓN TEMPORAL DE CORTA DURACIÓN (≤ 3 HORAS)

La existencia de catéteres con facilidades para la desconexión temporal ha mejorado sustancialmente la calidad de vida de los pacientes diabéticos en tratamiento con ISCI. En general, desconexiones temporales entre 30-45 minutos

Key Words: Continuous subcutaneous insulin infusion; pump therapy; type 1 diabetes; temporal disconnection; glargine insulin.

no requieren la administración de dosis adicionales de insulina. En estas circunstancias, el paciente al realizar la reconexión a la infusora puede evaluar la glucemia capilar y administrarse un pequeño "bolus" corrector si fuera necesario.

En el caso de desconexiones temporales de mayor duración (hasta de < 3 horas) se recomienda la administración de insulinas de acción rápida, insulina regular o análogos de insulina (insulina lispro o aspart). Nosotros preferimos el uso de análogos de insulina rápida por su mayor rapidez de absorción y menor duración de su acción. En la Tabla I se detalla una forma sencilla para calcular la dosis de insulina de acción rápida necesaria para sustituir el ritmo basal durante desconexiones ≤ 3 horas. Aunque algunos autores recomiendan simplemente computar el ritmo basal horario por el tiempo de desconexión, nosotros preferimos incrementar la dosis un 25%, teniendo en cuenta que las dosis de insulina con la ISCI suelen ser $\sim 25\%$ inferiores a las que se emplean en el tratamiento con MDI. La administración puede realizarse con la misma infusora o mediante otros dispositivos como el *pen* o la jeringuilla.

DESCONEXIÓN TEMPORAL PROLONGADA (> 3 HORAS)

La terapia con ISCI puede resultar limitante en algunas situaciones cotidianas como ir a la playa o a la piscina durante varias horas (> 3 horas), especialmente durante el periodo estival. Las desconexiones prolongadas de la infusora obligan a la administración repetida de insulina regular o análogos de insulina rápida, cada 2-3 horas, para prevenir la hiperglucemia y la cetosis. Una alternativa más aceptable para los pacientes podría ser la administración de una dosis única de insulina de acción prolongada. En caso de desco-

TABLA I. Algoritmos para desconexión temporal de corta duración (≤ 3 horas) y desconexión temporal prolongada**A. Desconexión temporal de corta duración (≤ 3 horas)**

Cálculo de dosis de insulina de acción rápida (insulina regular o análogos de insulina) para un tiempo (t)*:

$$\text{Dosis no corregida} = \text{ritmo basal} \times \text{duración (t)}$$

$$\text{Dosis final} = 1,25 \times \text{dosis no corregida}$$

B. Desconexión temporal prolongada (> 3 horas)

Cálculo de dosis de insulina NPH para un tiempo (t)**:

$$\text{Dosis no corregida} = \text{ritmo basal} \times \text{duración (t + 1)}$$

$$\text{Dosis final} = 1,25 \times \text{dosis no corregida}$$

*El paciente debe administrarse la dosis calculada de acción rápida en el momento de la desconexión de la infusora, mediante la infusora o con otro dispositivo (*pen* o jeringuilla). **El paciente debe administrarse la dosis calculada de insulina NPH una hora antes de la desconexión de la infusora.

Ambos algoritmos para desconexión temporal de corta duración (≤ 3 horas) y desconexión temporal prolongada (> 3 horas) son originales y han sido desarrollados por el Dr. F. Javier Ampudia-Blasco, responsable de la Clínica de Bombas de Insulina en el Hospital Clínico Universitario de Valencia.

nexiones prolongadas de la infusora, este tipo de insulina permitiría sustituir las necesidades basales de insulina durante todo el tiempo de desconexión.

Helve et al.⁶ estudiaron la dosis sustitutiva óptima de una insulina de acción intermedia para compensar la interrupción nocturna de la ISCI en pacientes con diabetes tipo 1. Utilizando la insulina Lente® (NovoNordisk, Bagsvaerd, Denmark), una mezcla de insulina bovina y porcina, estos autores demostraron que una dosis de insulina Lente®, equivalente a 1,5-2 veces el ritmo basal, administrada en la nalga, era el método más óptimo y seguro para evitar la hiperglucemia y la cetosis durante la noche. Aparte de este trabajo, no hemos encontrado otras referencias en la literatura donde se describa el uso de insulinas de acción prolongada como terapia sustitutiva de forma temporal para pacientes en tratamiento con ISCI.

Para atender la demanda de muchos pacientes en tratamiento con ISCI, nuestro grupo ha desarrollado un algoritmo original para desconexiones temporales prolongadas (*the beach algorithm*), utilizando una sola inyección de insulina NPH. Este algoritmo fue concebido teniendo en cuenta que la insulina NPH requiere ~ 1 hora para iniciar su efecto tras su administración sc⁷, y que la administración de insulina con la ISCI es $\sim 25\%$ más eficaz que el tratamiento con inyecciones subcutáneas de insulina⁸.

La dosis de insulina NPH a utilizar para un tiempo de desconexión conocido (t) puede calcularse de forma sencilla mediante una ecuación (Tabla I)⁹. Utilizando este procedimiento evaluamos la seguridad del mismo en un grupo de 6 pacientes con diabetes tipo 1: 5 mujeres, edad $34,1 \pm$

$3,0$ años (media \pm DS), IMC $21,8 \pm 2,8$ kg/m², con una duración de la diabetes de $15,6 \pm 7,8$ años y en tratamiento con ISCI desde $1,8 \pm 1,0$ años. La insulina utilizada en la infusora fue insulina lispro en 4 pacientes (LP, Humalog®, Lilly, USA) e insulina regular en 2 pacientes (Actrapid®, NovoNordisk, Denmark). El algoritmo fue evaluado de forma ambulatoria en situaciones comunes de la vida cotidiana, mayoritariamente en relación con excursiones a la playa. La duración del periodo de desconexión fue decidida por los mismos pacientes, siendo entre 4-6 horas en la mayoría de los casos. La dosis de insulina NPH calculada fue ajustada al número entero más próximo y administrada en la nalga (o muslo) 1 hora antes de la desconexión. No se permitió la ingesta de ningún alimento durante el periodo de desconexión, ya que esta circunstancia hubiera motivado la administración de una dosis adicional de insulina de acción rápida.

Los resultados de las glucemias capilares durante la desconexión se representan en la figura 1. No se detectaron diferencias significativas en el perfil glucémico (ANOVA para medidas repetidas, utilizando para los contrastes la glucemia basal como referencia). El número de días evaluables por pacientes fue entre 3-25 días. Las dosis de insulina NPH calculados mediante el algoritmo propuesto fueron $4,0 \pm 1,4$ UI (rango 1-8 UI).

Se ha publicado que tras la interrupción del suministro de insulina por la infusora el deterioro metabólico es más rápido cuando se utilizan análogos de insulina (insulina lispro) que cuando se emplea insulina regular en pacientes con ISCI^{10,11}. Sin embargo, estos datos no han sido corro-

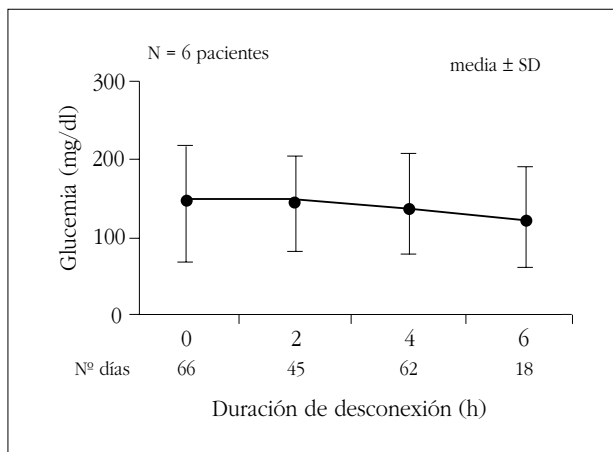


Figura 1. Monitorización de glucemias durante la desconexión temporal prolongada. Los resultados se expresan con la media y la DS. Las determinaciones de glucemia capilar se realizaron cada 2 horas, utilizando el mismo glucómetro en todos los casos (Euroflash®, LifeScan, EE.UU.). El valor de n representa el número de días evaluados según la duración de la desconexión.

borados en otros trabajos¹². En nuestra experiencia, aun siendo pequeño el número de pacientes evaluados, tampoco encontramos diferencias en el perfil glucémico ni en las dosis de insulina NPH necesarias entre aquellos pacientes con ISCI en tratamiento con insulina lispro (n = 4) o insulina regular (n = 2).

En conclusión, este trabajo demuestra que el *beach algorithm*, como alternativa para sustituir el ritmo basal de la infusora durante desconexiones temporales prolongadas (> 3 horas), es un método seguro y eficaz para pacientes en tratamiento con ISCI⁹.

TRATAMIENTO ALTERNATIVO A LA TERAPIA ISCI PARA VACACIONES (≥ 1 MES)

Los pacientes en tratamiento con ISCI tienen, en general, un elevado grado de satisfacción con el tratamiento. Sin embargo, durante el periodo de vacaciones muchos de ellos preferirían, al menos de forma transitoria, utilizar un tratamiento comparable que les aliviara de algunos problemas asociados a la terapia con ISCI. Las altas temperaturas del periodo estival dificultan especialmente la adherencia del apósito del catéter, que obliga a realizar un número mayor de cambios de catéter de los habituales. Además, las desconexiones temporales frecuentes podrían ser causa, en algunos casos, de un control metabólico inadecuado. Estos inconvenientes, junto a la dificultad para disimular la infusora y el catéter con las prendas del verano, hacen que algunos

pacientes rechacen la terapia con ISCI por las "limitaciones" asociadas a esta terapia en el periodo de vacaciones.

La aparición reciente de la insulina glargina, el primer análogo de insulina de acción retardada con un perfil farmacocinético sin pico de acción, ha revolucionado el tratamiento de la diabetes tipo 1. La administración de insulina glargina, una vez al día, es capaz de cubrir las necesidades basales de insulina durante 24 horas en la gran mayoría de los pacientes⁷. La inclusión de la insulina glargina en las pautas de MDI ha contribuido a una reducción sustancial de la frecuencia de hipoglucemias graves, especialmente nocturnas, en pacientes con diabetes tipo 1 y, consistentemente, en diferentes grupos de edad (niños, adolescentes, adultos)¹³. Otro aspecto relevante de la insulina glargina es que puede administrarse en cualquier momento del día (desayuno, comida, cena o al acostarse)¹⁴ y tiene una absorción comparable con independencia del sitio de inyección (abdomen, brazo o muslo).

En nuestro Centro, hemos evaluado la seguridad y eficacia de un tratamiento alternativo a la terapia con ISCI para el periodo vacacional (*pump holidays*). Estos datos fueron presentados en el XVI Congreso de la Sociedad Valenciana de Endocrinología, Diabetes y Nutrición, celebrado en noviembre de 2004 (datos no publicados). Se incluyeron 11 pacientes (mujeres) con diabetes tipo 1 (edad $37,6 \pm 6,9$ años, IMC $23,5 \pm 1,9$ kg/m², duración de diabetes $19,7 \pm 9,4$ años) y en terapia con ISCI con insulina lispro (duración $2,8 \pm 0,9$ años [rango 1,6-4,8]). Todas ellas decidieron voluntariamente participar en este estudio y fueron transferidas durante un periodo no inferior a 2 meses a MDI con insulina glargina, en el desayuno como insulina basal, e insulina lispro como insulina prandial. Los resultados más relevantes de este estudio observacional se detallan en la Tabla II. Al final del periodo de estudio, hubo un incremento significativo de hasta el 53% en la dosis de insulina glargina respecto al ritmo basal (24 horas) con ISCI. Sin embargo, no se detectaron cambios significativos en la dosis de insulina lispro antes de las ingestas principales (desayuno, comida y cena) entre ambas modalidades terapéuticas (datos no mostrados).

Tras la finalización del estudio, la mayoría de los pacientes decidieron volver al tratamiento previo con ISCI salvo 4 pacientes (3 actualmente) que decidieron continuar con MDI e insulina glargina (Fig. 2). Aunque todavía existe controversia sobre si la terapia ISCI es más ventajosa que el tratamiento con MDI e insulina glargina^{15,16}, este trabajo pone de manifiesto que ambas terapias pueden ser complemen-

TABLA II. Tratamiento alternativo a la terapia ISCI para vacaciones (≥ 1 mes): *pump holidays*

Parámetro	Terapia con ISCI	MDI con insulina glargina	p
HbA1c (%)	7,4 \pm 0,6	7,6 \pm 0,8	0,50
Peso (kg)	63,6 \pm 5,9	63,6 \pm 6,5	0,93
Insulina basal* (UI/kg/d)	16,8 \pm 2,5	25,5 \pm 4,2	0,003

*La dosis de insulina basal hace referencia al ritmo basal total en 24 h, en el caso de terapia con ISCI, y a la dosis de insulina glargina, en el caso de las MDI.

tarias. La existencia de una alternativa eficaz y segura para el tiempo de vacaciones a la terapia con ISCI puede incluso contribuir a reducir las posibles reticencias de algunos pacientes al inicio de esta terapia cuando existen indicaciones objetivas para su uso.

Recientemente, Hirsch et al.¹⁷ compararon la terapia con ISCI con insulina aspart y las MDI con insulina glargina (antes de acostarse) como insulina basal e insulina aspart como insulina prandial. En este estudio con diseño cruzado fueron aleatorizados 100 pacientes en tratamiento previo con ISCI a terapia con ISCI o a MDI con insulina glargina durante un periodo de 5 semanas y, posteriormente, al tratamiento alternativo. Se utilizaron para la comparación sistemas de monitorización continua de glucosa (CGMS, *Continuous Glucose Monitoring System*). En este estudio de corta duración, la terapia con ISCI con insulina aspart fue más eficaz en la reducción del tiempo de exposición a la hiperglucemia, sin aumentar el riesgo de hipoglucemia, que el tratamiento con MDI con insulina glargina y aspart en un grupo de pacientes con diabetes tipo 1 tratados previamente con ISCI¹⁷.

CONCLUSIONES

En conclusión, los programas de desconexión temporal de la infusora son necesarios para mejorar la adaptación de los pacientes a la terapia con ISCI. En este manuscrito se detallan algoritmos seguros para la desconexión temporal de corta duración (≤ 3 horas), para la desconexión temporal prolongada (> 3 horas), y se propone una terapia alternativa para el periodo vacacional para aquellos pacientes que deseen "descansar" de la terapia con ISCI durante un periodo más prolongado (~ 1 mes). Pensamos que esta información puede ser de utilidad tanto para pacientes como para profesionales dedicados al seguimiento de pacientes en tratamiento con ISCI.

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento al Dr. Benhard Hasbum, internista de San José (Costa Rica), por compartir mi entusiasmo en

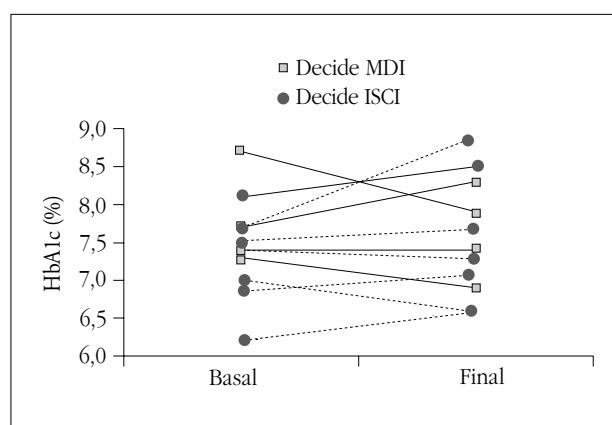


Figura 2. Elección de la modalidad terapéutica tras la finalización del estudio según el cambio individual de la HbA1c durante el periodo de *pump holidays*.

el desarrollo del *beach algorithm* y a Dña. Josefa Gabaldón, dietista en la Unidad de Referencia de Diabetes de nuestro Hospital, por su continuo apoyo en el desarrollo de todos los proyectos relacionados con la terapia con ISCI.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

- La interrupción del suministro de insulina en pacientes con diabetes tipo 1 y tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) produce hiperglucemia y cetosis en pocas horas.
- En caso de desconexión temporal de corta duración (≤ 3 horas) se propone un algoritmo con insulina de acción rápida, mientras que en el caso de desconexión temporal prolongada (> 3 horas) se sugiere otro que recomienda el uso de insulina NPH.
- Si se decide suspender temporalmente el tratamiento con ISCI durante las vacaciones, se sugiere como alternativa segura una terapia de MDI con insulina glargina y análogos de insulina rápida.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl. 1): S110.
2. Ampudia FJ. Optimización del tratamiento insulínico en la diabetes. Perspectivas actuales de la infusión subcutánea continua de insulina. 1ª ed. Barcelona: Ediciones Doyma SL, 2000.
3. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 324-7.
4. Ampudia-Blasco FJ, Parramón M. Consejos prácticos para la vida diaria con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI): ventajas de la determinación de la cetonemia capilar. *Av Diabetol* 2005; 21: 44-51.
5. Krzentowski G, Scheen A, Castillo M, Luyckx AS, Lefebvre PJ. A 6-hour nocturnal interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion: 1. Metabolic and hormonal consequences and scheme for a prompt return to adequate control. *Diabetologia* 1983; 24: 314-18.
6. Helve E, Pelkonen R, Koivisto VA. Overnight interruption of wearing insulin pump: substitution dose and injection site of insulin. *Diabetes Care* 1986; 9: 565-9.
7. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, 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* 2000; 49: 2142-8.
8. Yki-Järvinen H, Koivisto VA. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy decreases insulin resistance in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 659-66.
9. Ampudia-Blasco FJ, Sanz J, Martínez S, Pedro T, Ascaso JF, Catalá M, et al. Algoritmo de desconexión temporal prolongada para pacientes con diabetes tipo 1 y terapia con ISCI: "the beach algorithm". *Av Diabetol* 2004; 20: 13 Abstract.
10. Guerci B, Meyer L, Salle A, Charrie A, Dousset B, Ziegler O, et al. Comparison of metabolic deterioration between insulin analog and regular insulin after a 5-hour interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2673-8.
11. Guerci B, Benichou M, Floriot M, Bohme P, Fougnot S, Franck P, et al. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 1137-41.
12. Attia N, Jones TW, Holcombe J, Tamborlane WV. Comparison of human regular and lispro insulins after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion and in the treatment of acutely decompensated IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 817-21.
13. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E, et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: A 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care* 2003; 26: 1490-6.
14. Hamann A, Matthaer S, Rosak C, Silvestre L. A Randomized Clinical Trial Comparing Breakfast, Dinner, or Bedtime Administration of Insulin Glargine in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1738-44.
15. Doyle (Boland) EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JAH, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004; 27: 1554-8.
16. Bolli GB, Capani F, Kerr D, Thomas R, Torlone E, Selam JL, et al. Comparison of a multiple daily injection regimen with once-daily insulin glargine basal insulin and mealtime lispro, to continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, open, parallel study. *Diabetologia* 2004; 47: A301 Abstract.
17. Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. *Diabetes Care* 2005; 28: 533-8.