

Editoriale

Gli analoghi dell'insulina in pediatria

F. Cerutti

Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza,
Università di Torino, Torino

Corrispondenza: prof. Franco Cerutti, Unità Operativa
Pediatrica, Ospedale Regina Margherita,
piazza Polonia 94, 10126 Torino

G It Diabetol Metab 2007;27:197-201

La diffusione di diabete mellito tipo 1 (T1DM) nella popolazione mondiale è in continuo aumento e pare interessare soprattutto le età più giovani. In Europa occidentale, per esempio, il trend di incremento della malattia è stato calcolato intorno al 6,3% nella fascia 0-4 anni rispetto al 3-4% delle età superiori¹. Più della metà dei pazienti con T1DM esordito in età pediatrica è destinata a manifestare complicanze microangiopatiche dopo 12 anni dalla diagnosi, ma il tempo di comparsa della retino- e/o nefropatia sembra essere più breve nei bambini e adolescenti con compenso metabolico scadente nei primi 5 anni di malattia^{2,3}. Queste osservazioni hanno portato, a partire dagli anni '90, alla proposta di schemi di terapia multiniettiva con utilizzo delle insuline umane anche nei pazienti più giovani. La scelta del regime terapeutico è stata spesso fondata su convincimenti e abitudini soggettive; non deve sorprendere quindi se in studi di popolazione il valore medio di Hb glicata sia risultato superiore a quello ritenuto ideale dal DCCT. Nello studio multicentrico italiano MCDC attuato dal Gruppo di Studio Diabete della SIEDP, solo un terzo dei 3560 pazienti di età compresa tra 2 e 18 anni presi in esame avevano un livello di HbA_{1c} accettabile, nonostante che più dell'80% seguisse schema di terapia multiniettiva⁴.

La difficoltà di ottenere un controllo glicemico soddisfacente nel bambino e adolescente deriva dal concorso di svariati fattori. Un ruolo di rilievo è svolto dalle caratteristiche cliniche del paziente di età pediatrica che, rispetto all'adulto, presenta più elevato rischio di episodi ipoglicemici gravi e più ampie

fluttuazioni del fabbisogno insulinico dovute alla imprevedibilità dell'esercizio fisico e dell'assunzione di alimenti, a eventuali malattie intercorrenti, ai problemi psicosociali connessi con l'età e con lo stadio di sviluppo puberale. Non meno importanti sono i fattori direttamente correlati alla tipologia delle insuline umane tradizionali i cui assorbimento ed efficacia metabolica sono influenzati dalla tendenza alla autoaggregazione delle loro molecole in dimeri ed esameri, sede e profondità della iniezione, concentrazione dell'insulina iniettata, variazioni inter- e intraindividuali nella degradazione e clearance insulinica⁵⁻⁷.

La commercializzazione degli analoghi insulinici ad azione rapida (AR) e lenta (AL), con i quali si è ritenuto di poter riprodurre la fisiologica secrezione beta-pancreatica, è stata accolta con notevole interesse anche in campo pediatrico. Attualmente si stima che più del 50% dei bambini e adolescenti affetti da T1DM utilizzino a vario titolo schemi di terapia con analoghi; il loro impiego peraltro ha talvolta anticipato la pubblicazione di studi controllati suscitando alcune perplessità⁸.

Analoghi ad azione rapida (AR). Secondo gli studi condotti nel paziente adulto, i tre AR lispro (Humalog®; Eli Lilly), aspart (Novorapid®; NovoNordisk) e glulisina (Apidra®; Aventis) condividono proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche sovrapponibili, hanno una modesta variabilità inter- e intraindividuale di assorbimento nel sito di iniezione, una durata d'azione indipendente dalla dose somministrata e un'attività biologica non influenzata da eventuale patologia epatica e/o renale^{9,10}. I dati sulla farmacocinetica nel bambino e nell'adolescente, limitati alle sole insuline aspart e glulisina, hanno confermato un loro più precoce inizio e più breve durata di attività con migliore controllo della glicemia postprandiale rispetto all'insulina umana regolare; nel bambino prepubere è stata osservata una durata d'azione di aspart modestamente più breve che nell'adolescente e nell'adulto, attribuita al più veloce tempo di circolo del liquido interstiziale sottocutaneo e/o al migliore assorbimento^{11,12}. Dati farmacocinetici simili sono stati osservati dopo somministrazione sc dell'analogo glulisina, la cui concentrazione ematica e attività non è influenzata dall'età del soggetto¹³.

La revisione Cochrane della letteratura ha stabilito che l'impiego di AR paragonato a insuline umane ad azione rapida nel paziente adulto determina una differenza media pesata nel valore di HbA_{1c} e nel numero di episodi ipoglicemici rispettivamente pari a -0,1% (-0,2% nei pazienti in terapia con microinfusore) e a -0,2%¹⁴. La maggior parte degli studi in età pediatrica ha confermato che i tre AR migliorano la glicemia postprandiale e riducono soprattutto negli adolescenti la frequenza di ipoglicemie a distanza dal pasto^{6,7}. Il miglioramento del compenso metabolico, segnalato solo in alcune indagini condotte su piccoli gruppi di pazienti con periodi di follow-up brevi o con raccolta retrospettiva dei dati, non è stato confermato da studi randomizzati e controllati^{5-7,15}.

Attualmente, sulla base delle caratteristiche farmacocinetiche e dell'effetto clinico, gli AR trovano le loro principali indicazioni in età pediatrica nei casi di:

- *utilizzo di microinfusore di insulina sc* per il quale, come dimostrano numerosi studi, gli AR sono senza alcun dubbio i farmaci di prima scelta¹⁶;
- *ipoglicemie notturne ricorrenti* soprattutto in bambini di età prescolare che sono particolarmente esposti al rischio di sequele neurologiche;
- *difficoltà nel rispetto dell'intervallo tra iniezione di insulina rapida e assunzione del pasto*, evento molto frequente nell'adolescente e nel bambino più giovane poco disposti ad accettare regole al momento di alimentarsi;
- *assunzione occasionale di quantità abbondanti di alimenti al di fuori dei pasti principali*, come avviene soprattutto nel periodo scolastico, allorché una dose supplementare di AR prima di feste con i coetanei può aiutare a mantenere la glicemia in limiti normali;
- *assunzione di alimenti in quantità difficilmente prevedibile nei bambini di età prescolare e in corso di malattie acute febbrili* specie se complicate da vomito: in queste evenienze la possibilità di somministrare AR dopo il pasto costituisce un metodo di indubbia utilità per prevenire ipoglicemie.

Sebbene l'uso degli AR trovi la sua più logica indicazione negli schemi di terapia multiniettiva, alcuni pazienti continuano a utilizzare protocolli che prevedono due iniezioni al giorno. Uno studio aperto randomizzato incrociato con fasi della durata di 3 mesi ha paragonato in 35 bambini l'efficacia di un regime con somministrazione giornaliera di 2 miscele con lispro o insulina umana rapida associata a NPH prima dei pasti: al termine del periodo di osservazione i valori di Hb glicata non sono risultati modificati, ma l'utilizzo di AR nelle miscele determinava necessità di aumento della dose di insulina NPH e valori di glicemia più elevati nelle ore centrali della notte¹⁷.

Analoghi ad azione lenta (AL). Rispetto alle insuline NPH, i due analoghi attualmente in commercio, insulina glargina (Lantus®, Aventis) e detemir (Levemir®, NovoNordisk), per la loro assenza di picco d'azione, minore variabilità di assorbimento, durata d'azione più prolungata e non influenzata dal dosaggio somministrato, sono considerate i preparati ideali per schemi di terapia bolo-basale. Nell'adulto la somministrazione di glargina dopo il pasto serale determina livelli

insulinemici ridotti nelle ore centrali della notte e più consistenti nel primo mattino con possibilità di ottenere glicemie vicine alla norma al risveglio; un effetto farmacocinetico simile è stato osservato anche in uno studio condotto su 12 pazienti di età pediatrica^{18,19}. In un gruppo di bambini, adolescenti e giovani adulti un trial randomizzato incrociato ha dimostrato che l'analogo detemir è dotato di un effetto farmacocinetico più consistente e prevedibile con un minore grado di variabilità di assorbimento rispetto all'insulina glargina e NPH; detemir inoltre non induce nel bambino prepubere e nell'adolescente le ampie oscillazioni della sua concentrazione ematica osservate con insuline NPH. La più breve durata di azione di detemir può rendere necessaria la sua somministrazione due volte al giorno con conseguente aumento del numero di iniezioni²⁰.

Per quanto riguarda l'efficacia clinica degli AL in età pediatrica, sia gli studi osservazionali sia quelli randomizzati controllati evidenziano una significativa riduzione delle glicemie al risveglio e della frequenza di episodi di ipoglicemia grave. Un minor numero di ipoglicemie asintomatiche è stato segnalato di recente in un gruppo di 30 bambini e adolescenti passati a terapia con glargina e sottoposti a monitoraggio sottocutaneo continuo della glicemia²¹. Come è avvenuto nel caso degli AR, il miglioramento del compenso metabolico riportato da osservazioni su casistiche numericamente modeste^{7,22} non è stato confermato da trial controllati. In due studi randomizzati l'impiego di analogo rapido ai pasti e insulina glargina prima di coricarsi, in paragone allo schema con insulina umana rapida e NPH, ha determinato in bambini e adolescenti valori glicemici medi più bassi nella prima parte del giorno (prima e 2 ore dopo colazione e pranzo) e notevole riduzione delle ipoglicemie notturne, non associate a variazioni significative nel tasso di Hb glicata^{23,24}. Risultati analoghi sono stati ottenuti in uno studio su due gruppi paralleli di bambini sottoposti a terapia con analogo rapido (aspart) prima dei pasti e detemir o insulina NPH al risveglio e prima di coricarsi: dopo un periodo di 26 settimane un modesto miglioramento dell'Hb glicata era evidente in entrambi i gruppi, mentre si registrava una significativa riduzione delle glicemie a digiuno e del rischio di ipoglicemie notturne solo nei pazienti in terapia con detemir²⁵. In questi ultimi la somministrazione di detemir è parsa determinare, rispetto all'analogo glargina, un minore incremento di peso corporeo, che potrebbe essere spiegato da una ridotta frequenza di ipoglicemie e/o da un effetto selettivo dell'analogo sulla modulazione dell'appetito²⁶.

Nel complesso, accanto alla frequente segnalazione di miglioramento della qualità della vita dei giovani pazienti e delle loro famiglie^{27,28}, gli studi sulla farmacocinetica ed efficacia clinica degli analoghi rapidi e lenti in età pediatrica lasciano aperte alcune domande sul loro corretto utilizzo nella terapia del bambino e adolescente con T1DM.

1. *Qual è la sicurezza degli analoghi in età pediatrica?*
Quando si proponga di utilizzare analoghi in pazienti di età pediatrica, le implicazioni in termini di sicurezza devono essere presentate e discusse con i genitori. Dubbi sulla sicurezza degli analoghi sono stati avanzati sulla base del riscontro di una più elevata affinità di legame per il recettore dell'IGF-I di lispro e glargina rispetto all'insuli-

na umana regolare, che aveva fatto ipotizzare un loro possibile effetto mitogeno. In effetti successivi studi su colture di cellule di osteosarcoma e su linee cellulari umane non hanno confermato questa ipotesi, evidenziando che per legare più del 50% dei recettori IGF-I sono necessarie concentrazioni di analogo 1000 volte più elevate di quelle normalmente utilizzate. Gli analoghi attualmente in commercio sono pertanto da ritenersi sicuri anche nel bambino, sebbene manchino studi sui loro eventuali effetti biologici nel lungo periodo⁶.

2. *Sono stati documentati effetti collaterali con gli analoghi?* A eccezione di una maggiore frequenza di moderata sensazione di dolore e di rischio di lipodistrofia nel sito di iniezione di glargina e detemir, la tollerabilità degli analoghi è simile alle insuline umane tradizionali. Tassi più elevati di anticorpi anti-*E. coli* sono stati osservati in un gruppo di bambini in terapia con glargina paragonati a coetanei trattati con insulina NPH: il reperto, attribuito all'utilizzo del DNA plasmidico del batterio nella preparazione dell'analogo, è di incerto significato clinico e meriterebbe di essere ulteriormente valutato²³.
3. *A quale età è possibile iniziare a usare gli analoghi?* Secondo la vigente legislazione italiana e le indicazioni dell'Agenzia Europea del Farmaco, mentre l'insulina lispro può essere utilizzata a qualunque età, l'AR aspart, gli AL glargina e detemir, l'AR glulisina sono *off-label* in bambini al di sotto rispettivamente dei 2, 6 e 18 anni²⁸. Nonostante queste limitazioni, in alcuni studi che prevedevano l'impiego di AL sono stati inclusi anche pazienti in età prescolare^{22,29-31}, nei quali la riduzione delle ipoglicemie notturne gravi è parso essere l'effetto clinico più rilevante. Un miglioramento dei valori di Hb glicata è stato segnalato limitatamente a bambini di età prescolare normopeso²⁹.
4. *Quale insulina usare ai pasti?* È opinione condivisa che negli adulti e negli adolescenti che assumono 3-4 pasti al giorno e che hanno ricevuto un'adeguata educazione alimentare, gli AR sono l'insulina di prima scelta in uno schema bolo-basale. Nei bambini in età scolare e prescolare l'utilizzo esclusivo di AR è ancora discusso. Un interessante studio randomizzato italiano condotto in un gruppo di bambini che usavano insulina umana regolare prima dei 3 pasti principali paragonato a coetanei in terapia con AR prima dei pasti e della merenda ha dimostrato che la terapia con insulina umana determinava non solo valori di Hb glicata migliori, ma anche livelli glicemici prima di cena simili a quelli ottenuti somministrando un'iniezione supplementare di AR prima dello spuntino pomeridiano³².
5. *A quale ora somministrare gli AL?* A causa della sua durata d'azione stimata intorno a 20 ore per l'analogo detemir, viene consigliata la ripartizione della dose in due iniezioni prima di colazione e prima di coricarsi. Come per l'adulto, la somministrazione dell'analogo glargina nei pazienti pediatrici è raccomandata in un'unica dose nelle ore serali. In bambini di età prescolare o scolare è stato proposto in alternativa di somministrare insulina glargina al mattino o a pranzo nel tentativo di ridurre l'incidenza di ipoglicemie notturne^{30,31}. In effetti l'utilità di differenziare l'orario di somministrazione di insulina glargina tenendo

in considerazione l'età del paziente è suggerita anche da uno studio tedesco condotto su 1248 bambini in terapia con microinfusore; in questa popolazione il *pattern* di infusione basale di insulina evidenziava significative differenze nelle diverse fasce di età in correlazione con lo stile di vita e lo stadio puberale³³. A conferma di questa ipotesi, in un nostro recente studio abbiamo osservato che i bambini prepuberi in terapia con CSII hanno un più elevato fabbisogno insulinico nella tarda sera e non presentano il tipico effetto alba degli adolescenti³⁴.

6. *È possibile miscelare gli analoghi in siringa?* Secondo le indicazioni delle ditte produttrici, gli AL devono essere iniettati singolarmente senza miscelazione con qualsiasi altro preparato insulinico: questo rende necessarie 4-5 iniezioni al giorno non sempre ben accettate dal bambino e dalla sua famiglia. In un recente studio un gruppo di 55 bambini è stato sottoposto a terapia con miscela estemporanea di analogo lento e rapido, senza sostanziali modificazioni del compenso e del numero di episodi ipoglicemici dopo un follow-up di 6 mesi. Lo studio è peraltro di limitata validità, poiché non prevedeva la valutazione di glicemia e insulinemia nell'arco delle 24 ore³⁵.
7. *Le formulazioni di analogo premiscelato hanno indicazioni in età pediatrica?* Il tentativo di semplificare la terapia, riducendo il numero delle iniezioni quotidiane, è stata la motivazione della immissione in commercio delle insuline premiscelate (o bifasiche) con AR e NPH in proporzione di 50-50% o 30-70% che oggi sono utilizzate solo in una modesta percentuale di bambini⁶. In uno studio randomizzato multicentrico a gruppi paralleli condotto su 167 adolescenti l'efficacia clinica della terapia multiniettiva con insulina bifasica aspart (BIAsp) 30% prima dei pasti è stata valutata in paragone con uno schema che prevedeva somministrazione di insulina umana rapida ai pasti e di NPH prima di coricarsi: al termine di un periodo di osservazione di 14 mesi non si sono osservate differenze significative nel compenso metabolico e nella frequenza di episodi ipoglicemici. È opinione condivisa che le insuline bifasiche, per la loro minore maneggevolezza (difficoltà di modificare il dosaggio in relazione a variazioni occasionali dei valori glicemici e/o delle abitudini di vita), dovrebbero essere impiegate solo in casi particolari nei quali una semplificazione del regime sia fortemente richiesta dal bambino e dalla sua famiglia o imposta da motivazioni psicosociali³⁶.

La commercializzazione di insuline bifasiche con 50% o 70% di analogo rapido e la restante quota di analogo protaminato, iniziata in Italia negli ultimi mesi e per ora *off-label* nei pazienti al di sotto di 18 anni, potrebbe portare alla proposta anche in età pediatrica di nuovi schemi di terapia, ma necessita di adeguata valutazione.

In conclusione, l'impiego degli analoghi dell'insulina in età pediatrica, sebbene non determini sostanziali miglioramenti del compenso metabolico a medio-lungo termine, ha l'indubbio vantaggio di:

- consentire l'applicazione di schemi di terapia che riproducono la fisiologica secrezione beta-cellulare;
- contenere l'iperglicemia postprandiale ritenuta fattore di

- rischio diretto per lo sviluppo di patologia cardiovascolare;
- ridurre frequenza e gravità degli episodi ipoglicemici contribuendo a mantenere integra nel tempo la funzione del sistema di controregolazione e a evitare l'insorgenza della *unawareness syndrome*;
- migliorare la qualità di vita di bambini, adolescenti e loro famiglie verosimilmente correlata a una maggiore flessibilità nella gestione quotidiana della terapia.

Su tali basi il diffuso impiego di AR e AL anche in età pediatrica appare giustificato, soprattutto quando si utilizzi lo schema bolo-basale; ulteriori studi, condotti con metodologia rigorosa, sono comunque necessari per dirimere alcuni dei dubbi sulla efficacia degli analoghi e meglio caratterizzare i gruppi di bambini e adolescenti nei quali proporre il loro utilizzo.

Bibliografia

1. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. *Type 1 diabetes: recent developments*. BMJ 2004;328:750-4.
2. Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G. *Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study in northern Sweden*. Diabetes Care 2004;27:955-62.
3. Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. *Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: Outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)*. J Pediatr 2001;139:804-12.
4. Vanelli M, Cerutti F, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F and the MCDC-Italy Group. *Nationwide cross-sectional survey of 3560 children and adolescents with diabetes in Italy*. J Endocrinol Invest 2005;28:692-9.
5. Mohn A, Dunger DB, Chiarelli F. *The potential role of insulin analogues in the treatment of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus*. Diab Nutr Metab 2001;14:349-57.
6. Danne T, Deiss D, Hopfenmueller W, von Schuetz W, Kordonouri O. *Experience with insulin analogues in children*. Horm Res 2002;57(suppl 1):46-53.
7. Rachmiel M, Perlman K, Daneman D. *Insulin analogues in children and teens with type 1 diabetes: advantages and caveats*. Pediatr Clin N Am 2005;52:1651-75.
8. Holleman F, Gale EAM. *Nice insulins, pity about evidence*. Diabetologia 2007;50:1783-90.
9. Homko C, Deluzio A, Jimenez C, Kolaczynski JW, Boden G. *Comparison of insulin aspart and lispro: a pharmacokinetic and metabolic effects*. Diabetes Care 2003;26:2027-31.
10. Burger F, Scholtz H, Frick A, Becker R. *Pharmacodynamics (PD) and pharmacokinetics (PK) of insulin glulisine (GLU) versus insulin lispro (IL) and regular human insulin (RHI) in patients with type 1 diabetes*. Diabetes 2004;55:557.
11. De Vries JH, Lindholm A, Jacobsen JL, Heine RJ, Home PD. *Tri-Continental Insulin Aspart Study Group: a randomized trial of insulin aspart with intensified basal NPH insulin supplementation in people with type 1 diabetes*. Diabet Med 2003;20:312-8.
12. Mortensen HB, Linholm A, Olsen BS, Hylleberg B. *Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes*. Eur J Pediatr 2000;159:483-8.
13. Danne T, Becker RHA, Heise T, Bittner C, Frick AD, Rave K. *Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes*. Diabetes Care 2005;28:2100-5.
14. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jetler K, Horvath K, Narath M et al. *Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. (A review)*. In: The Cochrane Library. Wiley Publishers Ed 2007, vol 3.
15. Chase HP, Lockspeiser T, Peery B, Shepherd M, MacKenzie F, Anderson S et al. *The impact of diabetes control and complication trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycaemia in type 1 diabetes*. Diabetes Care 2001;24:430-4.
16. Bangstad HJ, Danne T, Deeb LC, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Insulin treatment*. Pediatr Diabetes 2007;8:103-9.
17. Fairchild JM, Ambler GR, Genoud-Lawton CH, Westman EA, Chan A, Howard NJ et al. *Insulin lispro versus regular insulin in children with type 1 diabetes on twice daily insulin*. Pediatr Diabetes 2000;1:135-41.
18. Hamann, Matthaei S, Rosak C, Silvestre L. *A randomized trial comparing breakfast, dinner or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes*. Diabetes Care 2003;26:1738-44.
19. Mohn A, Strang S, Wernicke-Panten K, Lang AM, Edge JA, Dunger DB. *Nocturnal glucose control and free insulin levels in children with type 1 diabetes by use of the long acting insulin HOE 901 as part of a three injection regimen*. Diabetes Care 2000;23:557-9.
20. Danne T, Luepke 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 2003;26:3087-92.
21. Deiss D, Kordonouri O, Hartmann R, Hopfenmueller W, Luepke K, Danne T. *Treatment with insulin glargine reduces asymptomatic hypoglycaemia detected by continuous subcutaneous glucose monitoring in children and adolescents with type 1 diabetes*. Pediatr Diabetes 2007;8:157-62.
22. Chase HP, Dixon B, Pearson J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G et al. *Reduced hypoglycaemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine hagedorn insulin*. J Pediatr 2003;143:2577-95.
23. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K. *The pediatric study group of insulin glargine: comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes*. Diabetes Care 2001;24:2005-6.
24. Murphy NP, Keane S, Ong KK, Ford-Adams M, Edge JA, Acerini CL et al. *Randomized cross-over trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens*. Diabetes Care 2003;26:799-804.
25. 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 2007;24:27-34.
26. Hennige AM, Sartorius, T, Tschritter O, Preissl H, Fritsche A, Ruth P et al. *Tissue selectivity of insulin detemir action in vivo*. Diabetologia 2006;49:1274-82.
27. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, 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.
28. Dixon B, Chase HP, Burdick J, Fiallo-Scharer R, Walravens P,

- Klingensmith G et al. *Use of glargine in children under age 6 with type 1 diabetes*. *Pediatr Diabetes* 2005;6:150-4.
29. Alemzadeh R, Berhe T, Wyatt DT. *Flexible insulin therapy with glargine insulin improved glycemic control and reduced severe hypoglycaemia among preschool-aged children with type 1 diabetes mellitus*. *Pediatrics* 2005;115:1320-4.
30. Colino E, Lopez-Capapè M, Golmayo L, Alvarez MA, Barrio R. *Therapy with insulin glargine (Lantus®) in toddlers, children and adolescents with type 1 diabetes*. *Diab Res Clin Pract* 2005;70:1-7.
31. Barrio Castellanos R. *Long-acting insulin analogues (insulin glargine or detemir) and continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of type 1 diabetes mellitus in the pediatric population*. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:1173-9.
32. Cherubini V, Iannilli A, Iafusco D, Cardella F, Giamprini MS, Fanelli C et al. *Premeal insulin treatment during basal-bolus regimen in young children with type 1 diabetes*. *Diabetes Care* 2006;29:2311-2.
33. Holterhus PM, Odendahl R, Oesingmann S, Lepler R, Wagner V, Hiort O et al.; the German/Austrian DPV Initiative and the German Pediatric CSII Working Group. *Classification of distinct baseline insulin infusion patterns in children and adolescents with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion therapy*. *Diabetes Care* 2007;30:568-73.
34. Rabbone I, Bobbio A, Berger K, Trada M, Sacchetti C, Cerutti F. *Age-related differences in metabolic response to continuous subcutaneous insulin infusion in pre-pubertal and pubertal children with type 1 diabetes mellitus*. *J Endocrinol Invest* 2007;30:477-83.
35. Fiallo-Scharer R, Horner B, McFann K, Walravens P, Chase HP. *Mixing rapid-acting insulin analogues with insulin glargine in children with type 1 diabetes mellitus*. *J Pediatr* 2006;148:481-4.
36. Mortensen H, Kocova M, Teng LY, Keiding J, Bruckner I, Philotheou A. *Biphasic insulin aspart vs. human insulin in adolescents with type 1 diabetes on multiple daily insulin injections*. *Pediatr Diabetes* 2006;7:4-10.