

Tratamiento con insulina Lispro (Lys B28, Pro B29) en adolescentes y jóvenes con diabetes mellitus tipo 1

M.J. Tuset Castellano, I. Martínez Badás, M. Alonso Blanco y R. Barrio Castellanos

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2000; 52: 334-338)

Fundamento

El análogo de la insulina humana Lispro (Lys B28, Pro B29) remeda mejor el perfil de la respuesta normal de la insulina pancreática ante la ingestión por lo que puede ser una alternativa en el tratamiento clásico de la diabetes tipo 1 en la infancia. El objetivo ha sido analizar la respuesta a una pauta de tratamiento insulínico con este análogo, tras un año de seguimiento.

Pacientes y métodos

Veinte pacientes diabéticos puberales, 9 varones y 11 mujeres, con una edad media de 15,6 años (desviación estándar [DE], $\pm 4,5$) y un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 8,3 años ($\pm 4,3$), cambiaron su tratamiento intensivo clásico, mezcla de insulina regular (HR) e insulina NPH (Humulina NPH) por una nueva pauta con insulina Lispro e insulina NPH en 3 o 4 dosis. Todos los pacientes habían recibido educación diabetológica y se realizaban 4 o más glucemias capilares al día y autocontrol. Analizamos los 6 meses previos (grupo A) y los 12 meses posteriores al cambio de tratamiento (grupo B) y comparamos la cantidad de insulina (U/kg/día), la proporción de insulina rápida e intermedia en cada dosis, las modificaciones en la dieta, el grado de control metabólico valorado mediante la media de las Ab A1c realizadas cada 2 meses, la presencia de hipoglucemias graves y el grado de satisfacción de los pacientes con el tratamiento.

Resultados

El número de dosis administradas, así como la cantidad de insulina al día, fue igual en ambos grupos (3,7 [$\pm 0,6$] dosis/día; 0,9 [$\pm 0,2$] U/kg/día).

En la pauta con Lispro disminuyó la proporción de insulina rápida/insulina intermedia. Esta diferencia fue estadísticamente significativa en la dosis antes del desayuno (clásico, $65,4 \pm 30\%$ frente a Lispro, $47,1 \pm 19,6\%$), y en la dosis antes de la comida (clásico, $58,1 \pm 29,3\%$ frente a Lispro, $39 \pm 12,8\%$). La mayoría de los pacientes no precisaron la ingestión de media mañana y merienda. No hubo modificaciones en el índice de masa corporal.

Aunque el control metabólico mejoró ligeramente (clásico, \bar{X} Hb A1c = $7 \pm 1,2$ frente a Lispro \bar{X} Hb A1c = $6,6 \pm 1,1$), la diferencia no fue estadísticamente significativa. Tres pacientes tuvieron un episodio de hipoglucemia grave en los primeros 6 meses de tratamiento con la nueva pauta. Todos estuvieron satisfechos con la nueva insulina.

Conclusiones

La terapia intensiva con insulina Lispro en combinación con dosis adecuadas de insulina basal (NPH) puede ser una buena alternativa en el tratamiento de pacientes diabéticos adolescentes.

Palabras clave:

Diabetes tipo 1. Insulina Lispro. Niños. Adolescencia.

INSULIN LISPRO (LYS B28, PRO B29) TREATMENT IN ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES

Background

The human insulin analogue, Lispro (Lys B28, Pro B29), is more similar to normal pancreatic insulin response to ingestion. Therefore, it could provide an alternative to the classical treatment of type-1 diabetes in childhood. The aim of this study was to analyze the response to insulin treatment with this analogue during 1 year.

Patients and methods

In a study group of twenty puberal diabetic patients (nine male and 11 female) with a mean age of 15.6 years (\pm SD) and with diabetes of a mean of 8.3 years (± 4.3 SD), classical intensive treatment, a combination of regular insulin (HR) and NPH insulin (Humulin NPH) was substituted for a new treatment with Lispro and NPH insulin in 3-4 doses. All patients had received diabetic education and performed at least four blood glucose tests daily and self monitoring. We analyzed the 6 months prior to the change in treatment (Group A) and the 12 months after the change (Group B). The amount of insulin (u/kg/day), the

Correspondencia: Dra. M.J. Tuset Castellano. Pedro Rico 17, 12 B. 28029 Madrid.

Recibido en octubre de 1999.

Aceptado para su publicación en febrero del 2000.

fast/intermediate insulin ratio in each dose, dietary modifications, the level of metabolic control given by the HbA1c average measured every 2 months, severe hypoglycemia and the patient's level of satisfaction with the new treatment were compared between the two groups.

Results

The number of daily doses, as well as the daily insulin intake, was the same in both groups (3.7 [\pm 0.6] doses/day; 0.9 [\pm 0.2] u/kg/day). With Lispro treatment the ratio fast/intermediate insulin was reduced. This reduction was statistically significant for the pre-breakfast dose (Classical = 65.4 \pm 30% vs Lispro = 47.1 \pm 19.6%), and for the pre-lunch dose (Classical = 58.1 \pm 29.3% vs Lispro = 39 \pm 12.8%). Most patients did not need neither mid-morning or mid-afternoon doses. There were no modifications in body mass index. Although metabolic control improved slightly (Classical \bar{X} A_b A_{1c} = 7 \pm 1.2 vs Lispro \bar{X} A_b A_{1c} = 6.6 \pm 1.1), the difference was not statistically significant. Three patients had a severe hypoglycemic episode in the first 6 months with the new treatment pattern. All of them were satisfied with the new insulin.

Conclusions

Intensive therapy with Lispro insulin combined with appropriate doses of basal insulin (NPH) can provide a good alternative in the treatment of diabetic teenagers.

Key words:

Type-1 diabetes. Lispro insulin. Childhood. Teenagers

INTRODUCCIÓN

Los distintos regímenes de insulino terapia en la infancia, al igual que en otras edades de la vida, tratan de imitar el modelo de secreción fisiológica de la insulina. El análogo de la insulina humana Lispro (Lys B28, Pro B29), que inicia su acción a los 10-15 min de su administración, con un pico máximo de acción entre los 30-90 min y una duración de entre 150-180 min, remeda el perfil de la respuesta normal de la insulina pancreática ante la ingesta¹ por lo que puede ser una buena alternativa al tratamiento clásico de la diabetes tipo 1 en la infancia. Para obtener un adecuado control metabólico de la diabetes con análogo de la insulina Lispro, hay que asociar en cantidades adecuadas la insulina intermedia NPH (insulina Lispro para cubrir la ingesta y la NPH para cubrir las necesidades de insulina en los períodos postabsortivos).

El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar la respuesta al tratamiento insulínico con este análogo y los cambios que comporta tanto en las dosis de insulina de acción rápida e intermedia como en la dieta, en el control metabólico de la diabetes y en el grado de satisfacción de los pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

Veinte pacientes con diabetes tipo 1 puberales fueron transferidos de una pauta clásica de múltiples dosis de insulina regular más insulina intermedia a una nueva

pauta de tratamiento insulínico con análogo de la insulina humana Lispro más insulina intermedia (tabla 1).

Antes de iniciar el estudio, todos los pacientes fueron informados de las características de acción de la nueva insulina e instruidos para su uso.

Nueve pacientes eran varones y 11 mujeres. La edad media en el momento de iniciar el tratamiento fue de 15,6 años (\pm 4,5). El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 8,3 años (\pm 4,3).

El motivo de la transferencia a la pauta con el análogo Lispro fue en un caso la existencia de hipoglucemias graves frecuentes y en el resto la falta de espera entre la administración de insulina y la ingesta o el mal control de la diabetes a pesar de tener un tratamiento intensivo.

De estos pacientes, uno que había sido remitido desde otro hospital por hipoglucemias graves, recibía dos dosis de insulina NPH al día; 6 recibían 3 dosis diarias de insulina NPH más insulina regular (HR) y 13 se administraban 4 dosis al día: NPH más HR antes del desayuno y la comida, HR antes de la cena y NPH antes de acostarse. La administración de HR debían realizarla al menos 30 min antes de la ingestión.

El nuevo tratamiento consistió en la administración de 3 o 4 dosis de insulina al día, mezcla de NPH y Lispro justo antes del desayuno y la comida y Lispro con NPH antes de la cena o Lispro antes de la cena y NPH como máximo entre 2 y 2 horas y media después de la cena.

Todos los pacientes habían recibido educación diabetológica, se realizaban 4 o más controles de glucemia capilar al día y autocontrol.

Se pautó una dieta con 3 comidas principales (desayuno, almuerzo y cena) permitiéndose una ingestión de media mañana y media tarde de 5 a 10 g de hidratos de carbono si no hacían ejercicio importante a esta hora. Si lo practicaban, la ingestión se adaptaba al ejercicio. La toma de medianoche se realizaba en función de la glucemia a esta hora.

En caso de ingestión extra se aconsejó la administración de suplementos de insulina Lispro variable según la sensibilidad del paciente a la insulina y el tipo de hidratos de carbono ingeridos.

Cada 2 meses se realizó determinación de la concentración de hemoglobina (Hb) A1c por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) después de remover la fracción lábil (valor normal: 4 \pm 0,25%)

Tras un año de tratamiento con la pauta con insulina Lispro valoramos:

1. Cantidad de insulina total (U/kg/día).
2. Proporción de HR o Lispro/NPH total al día.
3. Proporción de insulina rápida (HR o Lispro) en cada dosis.
4. Grado de control metabólico valorado mediante las medias de las Hb A1c y modificaciones en el índice de masa corporal (IMC).
5. La ingestión a media mañana y/o merienda.

TABLA 1. Características de los pacientes y tipo de tratamiento

Paciente	Sexo	Tiempo de evolución (años)	Edad (años)	Tratamiento clásico				Tratamiento Lispro			
				Desayuno	Comida	Cena	1,5-2,5 h tras la cena	Desayuno	Comida	Cena	1,5-2,5 h tras la cena
1	V	3,2	17,2	RI	R	RI		LI	LI	LI	
2	V	10,0	12,0	R	RI	R	I	LI	LI	L	I
3	M	6,8	14,8	R	RI	R	I	LI	LI	L	I
4	M	7,7	14,7	RI	R	R	I	LI	LI	L	I
5	M	7,5	16,7	RI	RI	R	I	LI	LI	L	I
6	M	12,5	13,8	R	RI	RI		LI	LI	LI	
7	V	10,5	20,5	R	RI	RI		LI	LI	LI	
8	M	3,0	14,4	RI	R	R	I	LI	LI	L	I
9	M	8,5	18,3	RI	R	R	I	LI	LI	L	I
10	M	2,0	1,0	RI	RI	RI		LI	LI	LI	
11	V	6,0	16,0	I		I		LI	LI	L	I
12	V	2,7	13,5	RI	R	R	I	LI	LI	L	I
13	V	11,9	15,4	RI	RI	RI		LI	LI	LI	
14	V	1,3	12,6	RI	RI	R	I	LI	LI	L	I
15	V	8,9	19,9	R	RI	R	I	L	LI	L	I
16	M	12,1	18,5	RI	RI	R	I	LI	LI	L	I
17	V	12,5	19,5	RI	RI	RI		LI	LI	LI	
18	M	17,4	23,4	R	RI	R	I	LI	LI	L	I
19	M	9,0	15,0	RI	RI	R	I	LI	LI	L	I
20	M	12,0	15,0	RI	RI	R	I	LI	LI	L	I
Media		8,3	15,6								
Desviación estándar		4,3	4,5								

R: insulina regular; I: insulina intermedia NPH; L: insulina Lispro; V: varón; M: mujer.

6. Modificaciones en el número de hipoglucemias graves (aquellas en las que precisaron ayuda de otras personas para recuperarse).

7. Grado de satisfacción con el nuevo tratamiento.

Posteriormente los comparamos con los mismos datos en los 6 meses previos al cambio.

Llamamos grupo A a los pacientes con la pauta clásica de insulino terapia (HR + NPH/U.lenta) y grupo B a esos mismos pacientes una vez transferidos al tratamiento con Lispro y NPH.

El análisis de los datos se realizó mediante la t de Student para comparación de medias.

RESULTADOS

El número de dosis administradas al día, así como la cantidad total de insulina al día (U/kg/día), fue similar en ambos grupos. Sin embargo, disminuyó de manera significativa el porcentaje de insulina rápida de la mezcla rápida más intermedia en la nueva pauta (tabla 2).

Las diferencias fueron estadísticamente significativas en el caso del desayuno y la comida. (Para estos cálculos fue excluido un paciente que seguía tratamiento previo con 2 dosis de NPH al día.)

Diez pacientes suprimieron la ingestión de media mañana y 9 la merienda.

No hubo modificaciones en el IMC (grupo A, 23,4 ± 2,4; grupo B, 23,7 ± 2,6).

TABLA 2. Datos de la terapia insulínica: porcentaje de insulina rápida (Lispro o regular) en la mezcla rápida más intermedia

	N.º de dosis día	U/kg/día	Porcentaje total	Porcentaje desayuno	Porcentaje comida	Porcentaje cena
Clásica	3,7 ± 0,6	0,9 ± 0,2	41,5 ± 11,3*	65,4 ± 30*	58,1 ± 29,3*	26,5 ± 6,2
Lispro	3,7 ± 0,6	0,9 ± 0,3	32,3 ± 8,8*	47,1 ± 19,6*	39 ± 12,8*	23,2 ± 8,2

*p < 0,05.

TABLA 3. Control metabólico

	Índice de masa corporal (kg/m ²)	Hb A1c (%)	N.º de hipoglucemias graves	Satisfacción con el tratamiento
Clásica	23,4 ± 2,4	7,0 ± 1,2	4 en 2 pacientes	
Lispro	23,7 ± 2,6	6,6 ± 1,1	3 en 3 pacientes	+++

Al comparar el grado de control metabólico, valorado mediante la media de las determinaciones de Hb A1c de los 6 meses previos y los 12 meses posteriores al cambio, no encontramos modificaciones estadísticamente significativas aunque se observó una tendencia a la mejoría (grupo A, 7 ± 1,2% frente a grupo B, 6,6 ± 1,1).

Dos pacientes que habían presentado 4 episodios de hipoglucemia grave en los 6 meses previos al cambio de tratamiento no sufrieron nuevos episodios en los siguientes 12 meses.

Tres pacientes tuvieron un episodio de hipoglucemia grave en los primeros 6 meses después del cambio, uno de ellos mientras asistía a un campamento de verano, otro en el curso de un cuadro de gastroenteritis aguda, y el tercero al iniciar una dieta de adelgazamiento.

Todos los pacientes se mostraron más satisfechos con el nuevo tratamiento, que les ofrecía mayor flexibilidad en su estilo de vida, y ninguno quiso volver a la pauta clásica (tabla 3).

DISCUSIÓN

La inversión de los aminoácidos lisina y prolina en posición B28 y B29 en la cadena B de la insulina determina la farmacocinética del análogo de la insulina humana Lispro, que provoca una escasa asociación de las moléculas de insulina y una rápida disociación de las mismas^{1,2}. Clínicamente, se traduce en una rápida absorción tras su administración subcutánea (10-15 min), un pico rápido (30-90 min) y una corta duración de acción (2,5-3 h).

Con este perfil de acción la asociación de insulina Lispro, antes de las principales comidas, con insulina de acción intermedia (NPH) o lenta, permite remedar la secreción fisiológica de la insulina ante la ingestión y la insulínemia basal.

Numerosos estudios han demostrado que la insulina Lispro es segura y efectiva³ y que, administrada antes de la ingestión mejora el control de la glucemia posprandial^{4,5}. Cuando se combina con insulina intermedia a las dosis adecuadas, puede producir una mejora del control metabólico mantenida a largo plazo.

Al comparar la pauta de tratamiento clásico de HR y NPH con Lispro y NPH en nuestro grupo de pacientes, encontramos que la cantidad de insulina total diaria administrada se mantuvo igual con ambas pautas de tratamiento. El empleo de la insulina Lispro provocó una disminución de la cantidad de insulina rápida y aumentó proporcionalmente la cantidad de insulina intermedia.

Nuestros datos coinciden con lo observado por otros autores^{1,6,7}.

Ya que el incremento de la glucemia posprandial contribuye a la elevación en los niveles de Hb A1c, cabría esperar un mejor control metabólico con las pautas de insulina Lispro en comparación con el tratamiento estándar con HR⁸⁻¹⁰, sobre todo porque es frecuente que los pacientes no cumplan la regla de esperar 30-60 min entre la inyección subcutánea de HR y la ingestión, con el consiguiente pico glucémico postingestión. Sin embargo, en los distintos estudios publicados no se objetivó mejoría del control glucémico inicialmente, o bien ésta fue sólo transitoria^{5,7,11-13}. En cambio, sí se obtuvo mejoría cuando comenzó a añadirse de manera adecuada la insulina NPH en cada dosis de Lispro^{6,14-16}.

En nuestros pacientes, encontramos una tendencia a la mejoría, aunque ésta no ha sido estadísticamente significativa.

Dada la corta duración de la insulina Lispro, existe menor riesgo de hipoglucemia a las 3 o 4 h de la ingesta, y se puede disminuir o incluso suprimir la ingesta entre las principales comidas¹.

En nuestro grupo, la ingesta se redujo fundamentalmente a expensas de las tomas de media mañana y merienda. El DCCT Group¹⁷ demostró que la mejoría del control glucémico observado con el régimen de tratamiento intensivo llevaba como contrapartida un incremento del peso, con un aumento de unos 5 kg. En nuestros pacientes, a pesar de la tendencia a la mejoría del control glucémico, no hubo variación significativa en el IMC.

Algunos autores¹⁸⁻²⁰ han observado una menor incidencia de episodios de hipoglucemia tardía durante el tratamiento con insulina Lispro. Tres de nuestros pacientes sufrieron un episodio de hipoglucemia grave que fue secundario a una inadecuada modificación de las dosis de insulina en situaciones especiales (exceso de ejercicio, dieta y gastroenteritis aguda).

Al igual que en todos los estudios previos^{18,21}, nuestros pacientes coinciden en afirmar que la insulina Lispro permite flexibilizar el estilo de vida y se muestran más satisfechos con el nuevo tratamiento. Además, les permite adaptarse mejor a situaciones de ingestión extra o de reducción de la misma.

En conclusión, la terapia intensiva con insulina Lispro en combinación con dosis adecuadas de NPH puede ser una buena alternativa en el tratamiento de los pacientes diabéticos adolescentes y mejora su calidad de vida.

Creemos que es necesario profundizar en el conocimiento de las diferentes pautas con insulina Lispro para obtener mejores resultados en cuanto al control metabólico de la diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnett A, Owens D. Insulin analogues. *Lancet* 1997; 349: 47-51.
2. Howey D, Bowsher R, Brunelle R, Woodworth J. (Lys (B28), Pro (B29))-Human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes* 1994; 43: 396-402.
3. Holcombe J, Brunelle R, Zalani S, Deeb L. Comparative study of insulin Lispro and regular insulin in prepuberal children with type 1 diabetes. *Diabetes* 1998; 47/(Supl 1): A96.
4. Pfützner A, Gudat U, Trautmann ME, Holcombe J. Use of insulin lispro in pediatric patients with IDDM. *Diabetologia* 1996; 39 (Supl): A222.
5. Garg SK, Carmain JA, Braddy KC, Andersen JH, Vignati L, Jennings MK et al. Pre-meal insulin analogue insulin Lispro vs Humulin CAR. Insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 1996; 13: 47-52.
6. Koivisto VA. The human insulin analogue insulin Lispro. *Ann Med* 1998; 30: 260-266.
7. Torlone E, Pampanelli S, Lalli S, Del Sindaco P, Di Vincenzo A, Rambotti AM et al. Effects of the short-acting insulin analog (Lys (B28), Pro(B29)) on postprandial blood glucose control in IDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 945-952.
8. Rutledge KS, Chase HP, Klingensmith J, Walravens P, Slover R, Garg SK. Effectiveness of postprandial humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics* 1997; 100: 968-972.
9. Rami B, Schober E. Postprandial glycaemia after regular and lispro insulin in children and adolescents with diabetes. *European Journal of Pediatrics* 1997; 156: 838-840.
10. Gag SK, Anderson JH, Perry SV, Garg SK, Anderson JH, Jennings MK et al. Long-term efficacy of humalog in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 384-387.
11. Anderson J, Brunelle RL, Koivisto VA et al. Reduction of postprandial hyperglucemia and frequency of hypogluccemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. *Diabetes* 1997; 46: 265-270.
12. Daniels AR, Bruce R, McGregor L. Lispro insulin as premeal therapy in type 1 diabetes: comparison with Humulin R. *New Zealand Med J* 1997; 110: 435-438.
13. Jacobs MA, Keulen ET, Kanc K, Casteleijn S, Scheffer P, Devillé W et al. Metabolic efficacy of preprandial administration of Lys (B28), Pro (B29) human insulin analog in IDDM patients. A comparison with human regular insulin during a three-meal test period. *Diabetes Care* 1997; 20: 1279-1286.
14. Burge M, Waters D, Holcombe J, Schade DS. Prolonged efficacy of short acting insulin lispro in combination with human ultralente in insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 920-924.
15. Ahmed AB, Mallias J, Home PD. Optimization of evening insulin dose in patients using the short acting insulin analog lispro. *Diabetes Care* 1998; 21: 1162-1166.
16. Ahmed ABE, Home PD. Optimal provision of daytime NPH insulin in patients using the insulin analog lispro. *Diabetes Care* 1998; 21: 1707-1713.
17. The DCCT Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
18. Holcombe J, Zalani S, Arora V, Headlee S, Gill A. Comparative study of insulin Lispro and regular insulin in 481 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl): 329A.
19. Holcombe J, Zalani S, Arora V, Headlee S, Gill A. Insulin Lispro (LP) results in less nocturnal hypogluccemia compared with human insulin in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes* 1997; 46 (Supl 1): 103.
20. Mohn A, Matyka KA, Harris DA, Ross KM, Edge JA, Dunger DB. Lispro or regular insuline for multiple injection therapy in adolescence. *Diabetes Care* 1999; 22: 27-32.
21. Kotsanos, Vignati L, Huster W, Andrejasich C, Boggs MB, Jacobson AM et al. Health -related quality -of -life results from multinational clinical trials of insulin Lispro. *Diabetes Care* 1997; 20: 948-958.