

Insulina glargina en diabetes mellitus tipo 1 en tratamiento intensivo

E. García-García, J. Ramos-Lao, E. López-Ruzafa, P. Aguilera-Sánchez, M. Rodríguez-Martínez y A. Bonillo-Perales

Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería. España.✉

Objetivos

Evaluar el tratamiento con una pauta insulínica con análogo glargina en niños y adolescentes y valorar el grado de satisfacción de los pacientes y sus padres con esta nueva pauta.

Pacientes y métodos

Estudio prospectivo de 18 meses de duración con 42 pacientes con diabetes mellitus tipo 1, 27 mujeres y 15 varones, con edad media al inicio de 6,8 años (rango: 1,2-13,2), edad media al inicio del tratamiento con glargina 12,8 años (rango: 7,0-17,7), tiempo de evolución medio 6,1 años (rango: 2,0-11,9). Las indicaciones de la nueva pauta fueron mal control metabólico o hipoglucemias frecuentes con la pauta intensiva con 3 dosis de insulina de acción intermedia (NPH), que fueron sustituidas por una dosis de glargina. El nivel de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), la dosis diaria de insulina, el índice de masa corporal (IMC) y la satisfacción de pacientes y padres con el tratamiento de la diabetes se valoraron. Pruebas ANOVA (análisis de la varianza), t de Student, Mann-Whitney y Fisher.

Resultados

Tras 18 meses de tratamiento con la nueva pauta, se observó una disminución del nivel de HbA_{1c} ($7,65 \pm 0,74\%$ frente a $8,03 \pm 0,69\%$; $p = 0,001$), sin cambios significativos en la dosis de insulina ($1,03 \pm 0,19$ U/kg/día frente a $1,08 \pm 0,21$ U/kg/día; $p = 0,052$) ni en la EDE (escala de desviación estándar) del IMC ($+0,51 \pm 0,96$ frente a $+0,61 \pm 1,02$; $p = 0,11$), mientras que aumentó el grado de satisfacción con el tratamiento de los niños ($+44,5 \pm 18,8$ puntos en la escala frente a $-9,9 \pm 26,8$; $p < 0,001$) y de sus padres ($+42,0 \pm 17,9$ puntos en la escala frente a $-20,8 \pm 29,1$; $p < 0,001$).

Conclusiones

1. La pauta insulínica con glargina mejora el control metabólico en niños y adolescentes con diabetes mellitus

tipo 1 en tratamiento intensivo. 2. También mejora el grado de satisfacción de pacientes y padres con el tratamiento de la diabetes.

Palabras clave:

Niño. Diabetes mellitus tipo 1. Insulina glargina. Tratamiento intensivo.

INSULIN GLARGINE IN INTENSIVELY-TREATED TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Objectives

To evaluate the use of insulin glargine in intensively-treated children and adolescents. To assess the degree of patient and parent satisfaction with this treatment.

Patients and methods

We studied 42 patients with type 1 diabetes. There were 27 girls and 15 boys. The mean age at diagnosis was 6.8 years (range 1.2-13.2), the mean age at initiation of glargine therapy was 12.8 years (range 7.0-17.7), and the mean duration of diabetes was 6.1 years (range 2.0-11.9). Glargine indications were poor metabolic control or frequent hypoglycemia with multiple daily injections of NPH insulin, which were substituted by one dose of glargine. Patient and parent satisfaction with diabetes treatment was assessed with the scale published by Boot. ANOVA, Student's t test, Mann-Whitney and Fisher tests were applied.

Results

Variables are reported as mean \pm standard deviation. After 18 months, glargine reduced hemoglobin A_{1c} levels ($7.65\% \pm 0.74$ vs. $8.03\% \pm 0.69$; $p = 0.001$), with no significant changes in insulin dose (1.03 ± 0.19 U/kg/day vs. 1.08 ± 0.21 ; $p = 0.052$) or body mass index SDS (standard deviation score) ($+0.51 \pm 0.96$ vs. $+0.61 \pm 1.02$; $p = 0.11$).

Correspondencia: Dr. E. García-García.

Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Torrecárdenas.
Prof. Tercedor Díaz, 2, 3º A. 18003 Granada. España.
Correo electrónico: ggej@hotmail.com

Recibido en noviembre de 2005.

Aceptado para su publicación en octubre de 2006.

Glargine also increased patient satisfaction ($+44.5 \pm 18.8$ points vs. -9.9 ± 26.8 ; $p < 0.001$) and parent satisfaction ($+42.0 \pm 17.9$ points vs. -20.8 ± 29.1 ; $p < 0.001$) with diabetes treatment.

Conclusions

1. Glargine insulin improves metabolic control in intensively-treated children and adolescents with type 1 diabetes. 2. Glargine also improves patient and parent satisfaction with diabetes treatment.

Key words:

Child. Type 1 diabetes mellitus. Glargine insulin. Intensive treatment.

INTRODUCCIÓN

Desde la publicación del estudio DCCT (Diabetes Control and Complication Trial), el tratamiento intensivo se ha convertido en el de primera elección en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1, pues demostró que la mejora del control metabólico se traducía en reducción en la frecuencia y gravedad de las complicaciones crónicas. El efecto secundario asociado a la optimización del control fue el aumento del número de hipoglucemias¹.

En el intento de mejorar el control glucémico minimizando el riesgo de hipoglucemia aparece el análogo de insulina glargina, que se obtiene de sustituir un aminoácido en la cadena alfa y añadir dos en la beta, consiguiendo un punto isoeléctrico en 5,4 y añadiendo pequeñas cantidades de cinc necesarias para la cristalización y disolución desde el tejido subcutáneo. Al ser una disolución ácida precipita en este tejido a pH fisiológico y forma hexámeros que confieren una acción prolongada y uniforme con la que se pretende mejorar el control glucémico basal minimizando el riesgo de hipoglucemia, al estar exenta de picos de hiperinsulinismo, como ocurre con la insulina de acción intermedia (NPH)².

Un gran número de estudios en diabéticos tipo 1 adultos demuestra la mayor eficacia de glargina sobre la NPH para mejorar la glucemia basal³ y el nivel de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) alrededor de un 0,5%⁴, disminuir el número de hipoglucemias, la dosis diaria de insulina y la ganancia ponderal⁵. Los resultados son equivalentes si se administra la glargina en una única dosis, ya sea por la mañana o por la noche, o en 2 dosis, con el inconveniente de una mayor ganancia ponderal al dividir en dos⁶.

En los últimos años están apareciendo publicaciones sobre el uso de este análogo en niños y adolescentes⁷⁻¹⁷, alguna de ellas en nuestro entorno¹⁸.

Los objetivos de nuestro estudio son evaluar el tratamiento con una pauta insulínica con glargina en niños y adolescentes y valorar el grado de satisfacción de los pacientes y sus padres con esta nueva pauta.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo "pre-post" sin grupo control. Se ha realizado en la Unidad de Endocrinología

Pediátrica de un hospital de segundo nivel que atiende a 200 niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 diagnosticados antes de los 14 años de edad de toda la provincia. El período de inclusión fue de 3 meses (de diciembre de 2003, fecha de comercialización de glargina [Lantus®, Aventis Pharma] en España, a marzo de 2004).

Se ofreció a participar en el estudio a los 42 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de la unidad que cumplían las siguientes condiciones de inclusión, y todos aceptaron: tratamiento intensivo previo, evolución de la diabetes mayor de 2 años, seguimiento con buen cumplimiento de las visitas, autoanálisis glucémico al menos cuatro veces al día de forma regular, buena relación y comunicación con el equipo asistencial, interés por mejorar el control, indicación de cambio de pauta insulínica y firma del consentimiento informado por parte de los padres y niños mayores de 12 años. El tratamiento previo consistía en 3 o 4 administraciones al día de insulina NPH y análogo lispro en desayuno, comida y cena (en algunos casos la NPH nocturna era administrada por separado a la hora de acostarse), realizando el paciente o sus padres modificaciones de dosis según la cantidad de hidratos de carbono de la ingesta, glucemia capilar, grado de actividad física y circunstancias intercurrentes. Las indicaciones del cambio de pauta insulínica fueron mal control metabólico en 35 casos ($HbA_{1c} > 7,5\%$ en púberes o $> 8\%$ en prepúberes) y excesivas hipoglucemias con mal reconocimiento de las mismas en 7 casos.

Se incluyeron 27 mujeres y 15 varones, 11 prepúberes, 21 púberes y 10 pospúberes, con edad al inicio de $6,81 \pm 3,30$ años (rango: 1,16-13,24), edad al inicio del tratamiento con glargina $12,77 \pm 2,64$ años (rango: 7,00-17,75) y tiempo de evolución de la diabetes $6,10 \pm 2,88$ años (rango: 2,00-11,92).

La dosis inicial de glargina se calculó como el 50% de la dosis de insulina total diaria previa reducida en un 10% y se indicó administrar a la hora de la cena. Se completó el tratamiento con 3 administraciones de insulina regular o análogos rápidos (lispro o aspart) en desayuno, comida y cena, según el paciente hiciera o no tomas intermedias de hidratos de carbono, respectivamente (a los prepúberes y púberes se les recomendaba hacerlas). En una hoja informativa se indicaba a los pacientes la forma de ajustar la dosis, primero la rápida y luego la glargina según las glucemias posprandiales y basales, respectivamente. Las recomendaciones sobre autoanálisis glucémicos fueron las mismas que con el tratamiento previo, un mínimo de cuatro al día (antes de las 3 comidas y al acostarse) y siete diarios al menos dos veces por semana. También lo fue el grado de atención médica y enfermera: revisión cada 3 meses y llamadas telefónicas a demanda en horas de consulta, salvo una visita adicional opcional a los 7-10 días del cambio de tratamiento.

Entre el momento cero o visita inicial (en la que se inicia la pauta con glargina) y las visitas en consulta 6, 12 y 18 meses después, comparamos las siguientes variables: nivel plasmático de HbA_{1c} determinada por cromatografía líquida de alta presión, índice de masa corporal (kg/m²) expresado en escala de desviación estándar (EDE) según las referencias del estudio "enKid"¹⁹, dosis de insulina (U/kg/día) y porcentaje de insulina basal (NPH o glargina) sobre el total diario. También se interrogó a los padres si habían sufrido algún episodio de hipoglucemia grave (con convulsión o pérdida de consciencia), de cetosis o cetoacidosis (definiendo cetosis como hiperglucemia acompañada de clínica sugerente y cetonuria intensa en orina y cetoacidosis si además el nivel de bicarbonato plasmático es < 15 mEq/l). No se recogieron variables de las visitas trimestrales intermedias. Se definieron como "respondedores al tratamiento" aquellos pacientes en los que la HbA_{1c} disminuyó más de 0,5% desde el inicio al final del estudio.

En la visita inicial y en la del sexto mes del estudio los pacientes y sus padres contestaron a la "Subescala de Satisfacción con el Tratamiento" de la "Escala de Calidad de Vida específica de Diabetes"²⁰. Ésta comprende 64 ítems, de los cuales 10 forman la Subescala de Satisfacción: 10 objetivos del tratamiento son calificados en 6 grados de satisfacción y ponderados según 6 grados de importancia.

Análisis de datos

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. Las variables se compararon con análisis de la varianza para medidas repetidas y test de la t de Student para muestras apareadas. Las comparaciones de variables entre los pacientes "respondedores" al tratamiento y los "no respondedores" se hicieron con test no paramétricos para muestras independientes (U de Mann-Whitney) para las variables cuantitativas y test exacto de Fisher para las cualitativas. Un valor de alfa de 0,05 se usó como umbral de significación estadística. Se utilizó el programa SPSS versión 11,0 para Windows.

Se contó con la aprobación de los Comités Ético y de Investigación de nuestro centro.

RESULTADOS

El período de tratamiento con glargina fue de 18 meses en todos los casos, sin producirse ningún abandono. En 3 pacientes prepúberes se cambió el horario de administración al desayuno por sufrir hipoglucemias nocturnas, el resto mantuvo la administración en la cena. Los pospúberes, que ingerían sólo 3 tomas de hidratos de carbono al día y se les pautó análogos rápidos en desayuno, comida y cena, requirieron una cuarta administración a media tarde por hiperglucemia en las últimas horas de efecto teórico de glargina.

Durante el período de estudio no ha ocurrido ninguna hipoglucemia grave, habiendo ocurrido cuatro en los 18 meses previos. Los episodios de cetoacidosis fueron dos en el período con glargina, los mismos que en el previo.

En la tabla 1 se comparan las variables al inicio, durante y al final del período de tratamiento con la nueva pauta, con mejoría significativa de los niveles de HbA_{1c} y de las puntuaciones en la Escala de Satisfacción.

En la tabla 2 se comparan las variables entre los 2 subgrupos de pacientes: "respondedores" (12 casos) y "no respondedores". Sólo el nivel de HbA_{1c} previo fue significativamente diferente, mayor, en los primeros. Ninguna otra variable se relacionó con la buena respuesta, incluido el tipo de insulina rápida utilizado junto a glargina (regular o análogos).

DISCUSIÓN

La principal limitación de nuestro estudio es que no es controlado ni aleatorizado y los resultados se comparan con los del tratamiento previo en los mismos sujetos. En este diseño los resultados beneficiosos sin duda estarán mediatizados por la mayor motivación e ilusión de los pacientes ante una nueva terapia, mejorando su adherencia a la misma, el aumento del número de autoanálisis glucémicos necesarios para ajustar las nuevas dosis y la repercusión que la mejora de la calidad de vida pueda tener sobre la adherencia al tratamiento.

La mayoría de los trabajos hasta ahora publicados con pacientes pediátricos tienen el mismo diseño que el nuestro, pero con períodos de tratamiento más cortos, de 6 a

TABLA 1. Comparación de variables al inicio y durante el período de tratamiento con glargina. Las variables se expresan como media \pm desviación estándar

	Inicio	6 meses	12 meses	18 meses	p
Hemoglobina A _{1c} (%)	8,03 \pm 0,69	7,58 \pm 0,72	7,57 \pm 0,62	7,65 \pm 0,74	< 0,001*
Dosis de insulina U/kg/día	1,08 \pm 0,21	1,01 \pm 0,21	1,05 \pm 0,23	1,03 \pm 0,19	0,052*
Porcentaje de insulina basal (NPH/glargina)	66,9 \pm 9,7	45,6 \pm 4,6	46,6 \pm 4,7	45,9 \pm 4,7	< 0,001*
Índice de masa corporal (EDE)	0,61 \pm 1,02	0,51 \pm 0,90	0,53 \pm 0,89	0,51 \pm 0,96	0,11*
Puntuación Escala de Satisfacción					
Padres	-20,8 \pm 29	+42,0 \pm 17,9			< 0,001**
Pacientes	-9,9 \pm 26,8	+44,5 \pm 18,8			< 0,001**

Métodos estadísticos: análisis de la varianza para medidas repetidas* y test t de Student para muestras apareadas**. EDE: escala de desviación estándar.

TABLA 2. Comparación de variables (media \pm desviación estándar) entre los subgrupos de pacientes respondedores y no respondedores tras el período con glargina

	Respondedores (n = 14)	No respondedores (n = 28)	P
Edad (años)	12,60 \pm 2,26	12,57 \pm 2,88	0,96*
Tiempo evolución (años)	6,10 \pm 3,16	5,90 \pm 3,30	0,94*
HbA _{1c} inicial (%)	8,34 \pm 0,68	7,89 \pm 0,66	0,035*
Prepúberes/púberes/ postpúberes	3/8/3	8/13/7	0,60**
Regular/análogos rápidos	11/3	21/7	0,55**
Sexo mujer/varón	9/5	18/10	1**

Métodos estadísticos: test de U de Mann-Whitney* y test exacto de Fischer**. HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

12 meses^{7-12,18} y obtienen similares beneficios metabólicos (descensos del nivel de HbA_{1c} entre 0,3 y 1%). En un seguimiento de 18 meses vemos cómo la mejoría constatada en el primer semestre se mantiene. Aun así los resultados no son extrapolables a períodos más largos en los que se puede perder motivación. De hecho, en los escasos estudios aleatorizados disponibles con glargina no se aprecia mejora significativa en el control metabólico¹³⁻¹⁵. Quedaría por analizar en estudios a largo plazo qué repercusión clínica tendría la diferencia de nivel de HbA_{1c} en la incidencia y gravedad de las complicaciones crónicas de la hiperglucemia y en el gasto sanitario. A la hora de definir pacientes más o menos respondedores, todos los autores coinciden con nosotros en que la mejora de la HbA_{1c} es mayor en aquellos que parten de un nivel más alto⁹.

Otra limitación de nuestro estudio es la de contar con un grupo heterogéneo de pacientes en distintas edades pediátricas. La pubertad supone un período fisiológico de resistencia a la acción de la insulina con aumento de su requerimiento y empeoramiento del control metabólico, dificultando la interpretación de los resultados. Durante el período de tratamiento en nuestra serie, al haber tanto individuos que inician como otros que terminan la pubertad, el efecto de la misma en las variables estudiadas está en alguna medida minimizado.

Clásicamente se ha relacionado el tratamiento insulínico intensivo con importantes efectos adversos, tales como el aumento del riesgo de hipoglucemia (siendo la población infantil especialmente vulnerable a sus consecuencias) y la ganancia ponderal. Sin embargo, con glargina el beneficio metabólico obtenido no se acompaña de cambios del índice de masa corporal ni del requerimiento insulínico, coincidiendo con los resultados de la mayoría de autores^{7,8,10-12,14,18}. Estudios aleatorizados demuestran también disminución de la glucemia basal^{13,14,18} y del

riesgo de hipoglucemia grave y grave nocturna con glargina^{8,10-12,14,16-18}. Al igual que en nuestro grupo, los pacientes de otras series transferidos a este análogo no suelen volver a la pauta anterior, se manifiestan satisfechos en general, sobre todo al tener más flexibilidad para comer, realizar ejercicio y cambiar horarios^{8,9}.

Podemos concluir que la pauta insulínica con glargina mejora el control metabólico en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 en terapia intensiva, así como el grado de satisfacción de pacientes y padres con el tratamiento de la diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

1. DDCT Research Group. Diabetes Control and Complication Trial: 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;329:977-86.
2. Acosta D. Nuevos abordajes terapéuticos de la diabetes mellitus tipo 1. *Endocrinol Nutr.* 2004;51:277-86.
3. Warren E, Watherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess.* 2004;8:1-57.
4. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli CG, Torlone E, Scionti L, et al. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabet Med.* 2004;21:1213-20.
5. Garg SK, Paul JM, Karsten JL, Menditto L, Gottlieb PA. Reduced severe hypoglycemia with insulin glargine in intensively treated adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2004;6:589-95.
6. Garg SK, Gottlieb PA, Hisatomi ME, D'Souza A, Walker AJ, Izuora KE, 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.* 2004;66:49-56.
7. Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Cappa M, Crino A. An observational study comparing continuous subcutaneous insulin infusion and insulin glargine in children with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21:347-52.
8. Chase HP, Dixon B, Pearson J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G, 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.* 2003;143:737-40.
9. Jackson A, Ternand C, Brunzell C, Kleinschmidt T, Dew D, Mills C, et al. Insulin glargine improves hemoglobin A1c in children and adolescents with poorly controlled type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2003;4:64-9.
10. Hathout EH, Fujishige L, Geach J, Ischandar M, Maruo S, Mace JW. Effect of therapy with insulin glargine on glycemic control in toddlers, children, and adolescents with diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2003;5:801-6.
11. Alemzadeh R, Ellis JN, Holzum MK, Parton EA, Wyatt DT. Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible multiple daily insulin regimen using insulin glargine in type 1 diabetes. *Pediatrics.* 2004;114:e91-5.

12. Alemzadeh R, Berhe T, Wyatt DT. Flexible insulin therapy with glargine insulin improved glycemic control and reduced severe hypoglycemia among preschool-aged children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;115:1320-4.
13. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K; and the Pediatric Study Group on insulin glargine. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15:369-76.
14. Murphy NP, Keane SM, Ong KK, Ford-Adamas M, Edge JA, Acerini CL, et al. Randomized crossover trial of insulin glargine plus lispro or NPH plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. *Diabetes Care*. 2003;26:799-804.
15. 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.
16. Kordonouri O, Driss D, Hoppenmueller W, Leupke K, Von Schuetz W, Danne T. Treatment with insulin glargine reduces asymptomatic nightly hypoglycemia detected by continuous subcutaneous glucose monitoring in children and adolescents with type 1 diabetes (abstract). *Diabetes*. 2002;51 Suppl 2: 1754P.
17. Dixon B, Peter CH, Burdick J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G, et al. Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2005;6:150-4.
18. Colino E, López-Capapé M, Golmayo L, Álvarez MA, Alonso M, Barrio R. Therapy with insulin glargine (Lantus) in toddlers, children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;70:1-7.
19. Serra Majem L, Aranceta J, Rodríguez-Santos F. Crecimiento y desarrollo. *Estudio enKid. Krece Plus*. Vol 4. Madrid: Masson; 2003.
20. Bott U, Mühlhauser I, Overmann H, Berger M. Validation of a diabetes-specific quality-of-life scale for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:757-69.