



**Dra. Mercè Albareda Riera**

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital del Baix Llobregat Moisès Broggi. CSI. Sant Joan Despí

### Caso clínico 3

## DIABETES TIPO 1

# Mejoría del control nocturno en paciente con DM1

### Antecedentes

Paciente de 40 años con antecedentes de anemia perniciosa en tratamiento con vitamina B<sub>12</sub> 1000 µg, IM mensual, rinitis alérgica, hipotiroidismo primario tratado con L-tiroxina 200 mg/día y diabetes tipo 1 (DM1) diagnosticada a los 18 años por cetosis simple, en tratamiento desde el debut con pauta de insulina en bolo basal. El paciente había presentado anteriormente dos hipoglucemias graves (test de Clarke 2) y no se conocían complicaciones crónicas de la DM1.

**Exploración física:** peso: 85 kg; talla: 1,8 m; IMC: 26,23 kg/m<sup>2</sup>. El resto de la exploración se encontraba dentro de la normalidad.

**Pruebas complementarias (analítica):** glucemia basal: 191 mg/dl; HbA<sub>1c</sub>: 7,6 %; triglicéridos: 100,6 mg/dl; colesterol total: 165 mg/dl; colesterol HDL: 46 mg/dl; colesterol LDL: 98 mg/dl; filtrado glomerular > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; índice microalbuminuria/creatinina 2 mg/g; TSH 0,6 mU/l.

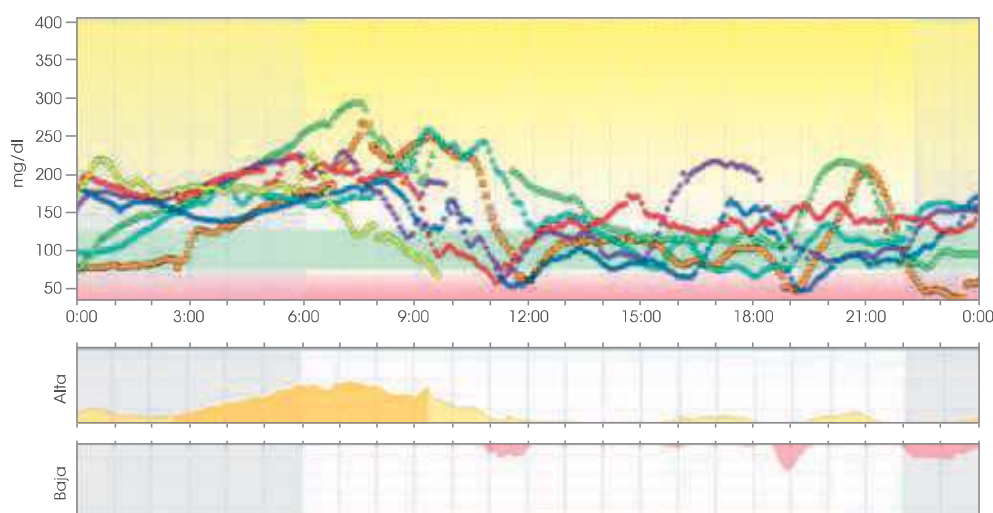
El tratamiento de la DM1 era el siguiente:

- Dieta:
  - 7 h: 5 raciones de hidratos de carbono (RHC).
  - 14:30 h: 6 RHC.
  - 19 h: 4 RHC.
- Insulina glargina 100 U/ml (Gla-100) 20-0-0.
- Insulina lispro prandial:
  - Desayuno 1,3 U/RHC.

- Comida 0,8 U/RHC.
- Cena 0,6 U/RHC.

El perfil glucémico mostraba una glucemia basal con alta variabilidad, por lo que se aumentó la dosis de insulina Gla-100. En la siguiente visita se detectó un incremento del número de hipoglucemias: la revisión del glucómetro demostró 18 hipoglucemias en el último mes (12 %), mayoritariamente nocturnas, y una variabilidad del 44 %. En esta visita se disminuyó de nuevo la dosis de insulina Gla-100 y se solicitó una monitorización continua de glucosa (MCG) diagnóstica (figura 1).

Figura 1. MCG con sensor DEXCOM G4 (1 semana) tras reducir la dosis de Gla-100 y antes del cambio a Gla-300.



### Evolución

Tras observar la MCG se valoró la posibilidad de un fenómeno del alba o de una duración inferior a 24 h de la insulina Gla-100 y se cambió la insulina basal a insulina glargina 300 U/ml (Gla-300). El cambio de dosis se realizó aumentando la dosis de insulina basal previa un 15 % y se aconsejó un aumento/reducción de dosis cada 5 días según glucemia basal (objetivo 70-130 mg/dl sin presentar hipoglucemias nocturnas). El paciente además inició monitorización *flash* de glucosa (MFG).

En la visita a los 6 meses el paciente seguía tratamiento con insulina Gla-300 26 U por la mañana y la misma dosis de insulina lispro. En la analítica la glucemia plasmática fue de 99,1 mg/dl y la HbA<sub>1c</sub> del 7,1 %. El análisis de la MFG (figura 2) fue el siguiente:

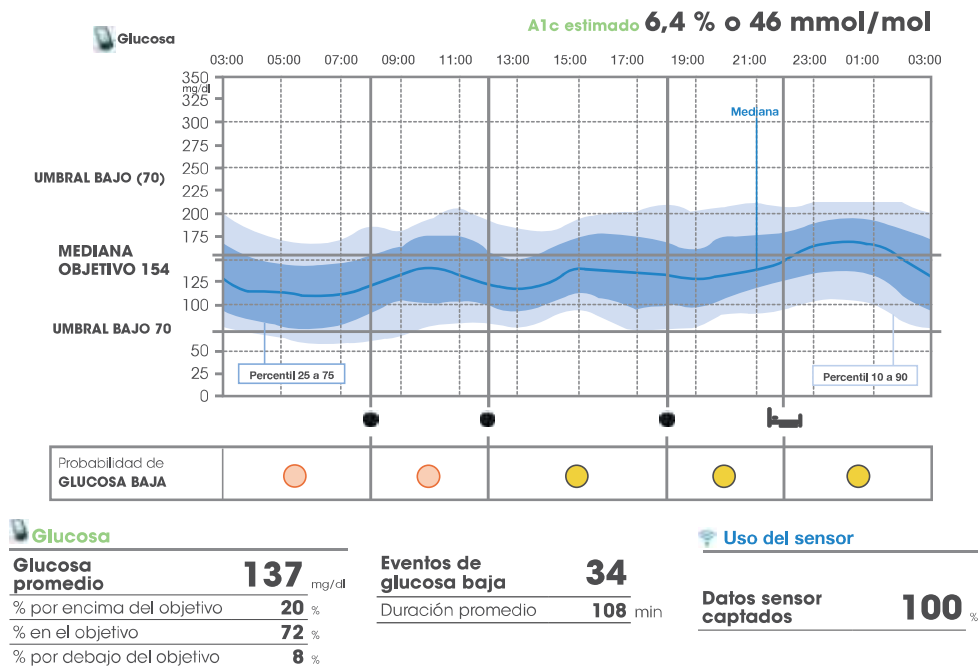
- Buena calidad de los datos captados 100 % (> 70 %).

### Caso clínico 3 DIABETES TIPO 1

- Exposición glucémica: glucemia media: 137 mg/dl; HbA<sub>1c</sub> estimada: 6,4 % (objetivo < 7 %).
- Tiempo en rango: 72 % (objetivo > 70 %); tiempo en hiperglucemia: 20 % (objetivo < 25 %).
- Tiempo en hipoglucemia: 8 % (objetivo < 4 %).
- Coeficiente de variabilidad: 36,3 % (objetivo < 36 %).
- AGP: percentil 10 por debajo del umbral inferior de glucemia (70 mg/dl) entre las 5 y las 8 h, lo que indicaba un riesgo moderado de hipoglucemias en esta franja horaria.

Se aconsejó reducir 2 U la insulina Gla-300, con posterior disminución de las hipoglucemias en ese tramo horario.

Figura 2. Patrón de glucosa en el tratamiento con Gla-300



### Conclusión

La insulina Gla-100 es un análogo de la insulina basal que se administra cada 24 h, pero algunos estudios clínicos y farmacológicos han demostrado una duración inferior a 24 h en pacientes con DM1<sup>1,2</sup>. Lepore et al. observaron en pacientes con DM1 una duración de la acción de la insulina Gla-100 de 20,5 ± 3,7 h, con un final de acción

en  $22 \pm 4 \text{ h}^{-1}$ . En estos casos el perfil de acción de esta insulina podría ser insuficiente para proporcionar un buen control metabólico al final del período de 24 h, lo que podría suceder en un 15-30 % de pacientes con DM1<sup>1-3</sup>. Actualmente disponemos de insulina Gla-300, que en pacientes con DM1 muestra unos perfiles farmacológicos y farmacocinéticos más constantes, con una duración aproximada 3 h superior a insulina Gla-100, manteniendo el control glucémico aproximadamente unas 5 h más<sup>4</sup>.

No se observaron diferencias en el control metabólico y la reducción de hipoglucemias en el estudio EDITION 4 al comparar insulina Gla-300 con insulina Gla-100<sup>5</sup>. Sin embargo, el estudio EDITION JP1<sup>6</sup> y estudios realizados en vida real<sup>7-9</sup> muestran disminución en las hipoglucemias en pacientes con DM1 tras el cambio. Además, en algunos de los estudios en vida real se describe también una mejoría de la  $\text{HbA}_{1c}$ , aunque clínicamente poco significativa en uno<sup>7,9</sup>.

En este paciente pudimos observar un mejor perfil nocturno de glucemia objetivo por la MFG, junto con reducción de la  $\text{HbA}_{1c}$ , la variabilidad glucémica y el número de hipoglucemias, aunque en la disminución de las hipoglucemias podría también haber contribuido el inicio de la MFG, como puede observarse en el estudio IMPACT<sup>10</sup>.

A pesar de que la  $\text{HbA}_{1c}$  sigue siendo el *gold standard* para el control de la diabetes, la MCG y la MFG aportan información muy importante para el control de la diabetes porque proporcionan valores objetivos de tiempo en rango, hipo- e hiperglucemia y variabilidad glucémica, lo que ayuda a una mejor modificación del tratamiento.

## Bibliografía

1. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Vicenzo 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 Lispro. *Diabetes*. 2000;49:2142-8.
2. Ashwell SG, Gebbie J, Home PD. Twice-daily compared with once-daily insulin glargine in people with Type 1 diabetes using meal-time insulin aspart. *Diabet Med*. 2006;23:879-86.
3. Albright ES, Desmond R, Bell DSH. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin injection to once- or twice-daily injections of insulin glargine in type 1 diabetic patients using basal/bolus therapy. *Diabetes Care*. 2004;27:632-3.
4. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lechmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 units mL<sup>-1</sup> provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units mL<sup>-1</sup>. *Diabetes Care*. 2015;38:637-43.
5. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Rojeski M, Espinasse M, et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). *Diabetes Care*. 2015;38:2217-25.
6. Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, et al.; EDITION JP1 study group. New insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in Japanese adults with type 1 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 1). *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:375-83.
7. Pang T, Bain SC, Black RA, Boyle JG, Elliott J, Holcombe A, et al. A multicentre, UK, retrospective, observational study to assess the effectiveness of insulin glargine 300 units/mL in treating people with Type 1 diabetes mellitus in routine clinical practice (SPARTA). *Diabet Med*. 2019;36:110-9.
8. Pujante Alarcón P, Rodríguez Escobedo R, García Urruzola F, Ares J, Manjón L, Sánchez Ragnarson C, et al. Experiencia tras el cambio de insulina glargina U100 a glargina U300 en pacientes con diabetes tipo 1. Estudio tras un año de tratamiento en vida real. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019;66:210-6.
9. Oriot P, Jérémie W, Buyschaert M. Outcomes of glycemic control in type 1 diabetic patients switched from basal insulin glargine 100 U/mL to glargine 300 U/mL in real life. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018;13:167-71.
10. Bolinder J, Antuña R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:2254-63.