

# Control glucémico nocturno en niños de edad escolar tratados con múltiples dosis de insulina

## Nocturnal glycemc control in school-age children treated with multiple doses of insulin

Carmen de Mingo Alemany<sup>1</sup>, María Elena Álvaro Toquero<sup>2</sup>, Francisca Moreno Macián<sup>1</sup>, Rubén Gastón Téllez<sup>3</sup>, Sara León Cariñena<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari La Fe. Valencia

<sup>2</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital de Manises. Manises, Valencia

<sup>3</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital IMED. Valencia

### Resumen

**Introducción.** Los medidores continuos de glucosa intersticial mejoran el control glucémico nocturno proporcionando datos como el tiempo en rango óptimo y la variabilidad glucémica. Permiten comparar la respuesta a los diferentes tipos de insulina. **Objetivo.** Comparar el control glucémico nocturno con las diferentes pautas de insulina. **Material y método.** Estudio descriptivo de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 entre 7 y 12 años tratados con múltiples dosis de insulina y con dispositivo flash de monitorización continua de glucosa intersticial, del cual se exportan los datos entre las 0 y las 9 horas de 30 días consecutivos. Se calcula el tiempo con glucosa intersticial nocturna superior a 180 mg/dL, entre 70 y 180 mg/dL, y el tiempo con un coeficiente de variación (CV) superior al 40%. **Resultados.** Muestra de 17 pacientes (9 varones y 8 mujeres), 9 tratados con glargina, 4 con degludec y 4 con detemir. La HbA1c capilar de todos es igual o inferior a 7,5%. El porcentaje de horas nocturnas con glucosa intersticial entre 70 y 180 mg/dL osciló entre el 78 y 100% para todos los pacientes. El número de horas con valores superiores a 180 mg/dL osciló entre 0-2h en todos los pacientes y con un CV >40% de media de 7,2 h en los tratados con detemir, de 3,8 h

con glargina y de 4,0 h con degludec. **Conclusiones.** El tiempo con glucosa intersticial nocturno en rango óptimo fue similar en pacientes con diferentes regímenes insulínicos pero los pacientes tratados con detemir mostraron una mayor variabilidad glucémica nocturna.

*Palabras clave:* Diabetes Mellitus Tipo 1, insulina, hipoglucemia, hiperglucemia

### Abstract

**Introduction.** Interstitial continuous glucose monitoring systems improve nocturnal glycemc control by providing data such as time in optimal range and glycemc variability. They allow comparisons of the response to different types of insulin. **Objective.** To compare nocturnal glycemc control with different insulin treatment modalities. **Material and methods.** A descriptive study of 7-12 years old patients with type 1 diabetes mellitus treated with multiple doses of insulin and with a continuous interstitial glucose monitoring flash device, exporting its data daily at 0:00 - 9:00 a.m. local time for 30 consecutive days. We calculate the time with nocturnal interstitial glucose above 180 mg/dL, the time between 70 and 180 mg/dL, and the time with a coefficient of variation (CV) above 40%. **Results.** A sample of 17 patients (9 men and 8 women), 9 treated with glargine, 4 with degludec and 4 with detemir, all with the capillary HbA1c equal to or less than 7.5%. The percentage of night hours with interstitial glucose between 70 and 180 mg/dL ranged from 78 to 100%, and the number of hours with values higher than 180 mg/dL, from 0h to 2 h. The CV >40% on average was 7.2 h in

### Correspondencia:

María Elena Álvaro Toquero  
Endocrinología Pediátrica  
Hospital de Manises, Avda. Gaspar Aguilar 34, piso 3,  
puerta 17, 46017, Manises, Valencia, Tel: 691359639  
E-mail: eleal2002@gmail.com

patients treated with detemir, 3.8 h with glargine, and 4.0 h with degludec. **Conclusions.** The time with nocturnal interstitial glucose in the optimal range was similar in the different insulin treatment modalities but patients treated with detemir showed a greater nocturnal glycemic variability.

Key words: *Diabetes Mellitus Type 1, insulin, hypoglycemia, hyperglycemia*

## Introducción

La medición de hemoglobina glicosilada (HbA1c) ha sido el método tradicional para la evaluación del control metabólico en pacientes con diabetes, pero no refleja las excursiones glucémicas que suponen eventos agudos de hipoglucemia e hiperglucemia y que dificultan el control a corto plazo de la diabetes <sup>(1)</sup>. Por otra parte, existen múltiples condiciones que provocan cambios en los valores de HbA1c y no solo la glucemia, como alteraciones eritrocitarias <sup>(2)</sup>. Además, la exposición a la glucemia medida como la media de valores, es decir, la HbA1c, justifica una pequeña parte de las complicaciones microvasculares (11% según John M. Lachin *et al.* <sup>(3)</sup>). La auto-monitorización de la glucemia capilar (AMGC) informa sobre la glucemia postprandial y preprandial para la toma inmediata de decisiones, a diferencia de la HbA1c, y ha demostrado mejorar el control metabólico <sup>(4)</sup>.

Ni la medición de HbA1c ni la AMGC son capaces de predecir la hipoglucemia e hiperglucemia inminentes. En cambio, la monitorización continua de glucosa intersticial (MCGI) suple las limitaciones comentadas de la HbA1c y de la AMGC, constituye una herramienta útil en el seguimiento de pacientes con DM1, facilita el control glucémico nocturno y previene las hipoglucemias <sup>(5)</sup>. Aunque para el correcto manejo de estos dispositivos es necesario entender que existen diferencias respecto a la glucemia capilar, ya que miden la glucosa presente en el intersticio <sup>(6)</sup>.

En los últimos años ha cobrado importancia el concepto de variabilidad glucémica, que es considerada actualmente como un factor pronóstico destacado para las hipoglucemias graves e inadvertidas y, por tanto, supone un factor limitante para el control óptimo <sup>(7)</sup>, ya que como afirma Rodbard <sup>(8)</sup> 'no se puede reducir la glucemia media sin incurrir en una inaceptable tasa de hipoglucemias si simultáneamente no se reduce la variabilidad glucémica'. Este parámetro se puede medir con diferentes metodologías, pero la monitorización continua de glucosa intersticial determina con mayor precisión las fluctuaciones de glucemia que la glucemia capilar. Los medidores continuos de glucosa intersticial permiten dibujar un perfil de control glucémico y calcular

la variabilidad glucémica. En cuanto al método estadístico para el cálculo de la variabilidad glucémica, existen diferentes formas, de las cuales la Desviación Estándar (DE), *Mean Amplitude of Glucose Excursions* (IMAGE) y *Mean Off Daily Differences* (MODD) son los más utilizados. El consenso de *The Ambulatory Glucose Profile* aboga por el uso de la DE, el Coeficiente de Variación (CV) como medida subrogada de la DE y el rango intercuartílico para expresar los datos de la variabilidad glucémica, ya que el resto de métodos se relacionan de forma significativa con estos índices <sup>(9)</sup>. Así mismo, se puede aceptar como límite superior 40% para valorar de forma aceptable el CV glucémico <sup>(10)</sup>.

El tiempo en rango, definido como el tiempo con glucosa intersticial en objetivo, normalmente entre 70 y 180 mg/dL, añade información valiosa acerca del control glucémico, aunque parece necesario cuantificar el tiempo por encima y por debajo del rango objetivo y hablar así de tiempos en rango alto, correcto y bajo <sup>(11)</sup>. El tiempo en rango es un parámetro que únicamente se puede calcular valiéndonos de los dispositivos de monitorización continua de glucosa intersticial.

## Material y métodos

Estudio descriptivo de pacientes en edad escolar portadores de dispositivo flash de monitorización continua de glucosa intersticial y en tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) seguidos en consultas externas de Endocrinología Pediátrica de un hospital terciario. Se han excluido los pacientes con menos de un año de evolución. Se han exportado los datos de glucosa intersticial nocturna de cada paciente mediante la plataforma informática LibreView de entre las 0 y las 9 horas de 30 días consecutivos, entre el 1 de abril y el 30 de abril de 2018. Con ello se obtiene un documento en el que se recogen 4 medidas de glucosa intersticial por cada hora y por cada día, por lo que para obtener los valores de medias y medianas se han analizado 120 determinaciones de glucosa intersticial por cada hora de cada paciente. Los datos se han analizado con el programa estadístico SPSS. Se ha calculado el número de horas con una media de glucosa intersticial nocturna (GIN) superior a 180 mg/dL, el número de horas con una media de GIN entre 70 y 180 mg/dL, y el número de horas con un CV superior al 40%. En el caso de valores que no siguen una distribución normal, se ha averiguado el número de horas con mediana de GIN entre 70 y 180 mg/dL y el número de horas con una mediana de GIN entre 70 y 180 mg/dL. Se han anonimizado los datos que identifican a los pacientes. El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha clasificado el estudio como

'Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo' y ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario i Politècnic La Fe. Además, se ha obtenido el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes.

## Resultados

Se analizan los datos de glucosa intersticial nocturna de 17 pacientes (9 varones y 8 mujeres), con edad comprendida entre 7 y 12 años. Nueve siguen tratamiento con glargina, cuya media de edad es 10,80 años (DE 1,53) y su tiempo de evolución medio es 3,39 años (DE 2,16); cuatro con degludec, cuya media de edad es 10,42 años (DE 2,06) y su tiempo de evolución medio es 4,11 años (DE 1,48) y cuatro con detemir, cuya media de edad es 10,04 años (DE 0,87) y su tiempo medio de evolución es 5,34 años (DE 1,72).

El número de horas nocturnas con una media o mediana de GIN superior a 180 mg/dL, el número de horas con una media o mediana de GIN en rango óptimo y el número de horas con CV >40% se reflejan en la [Tabla 1](#). Todos los pacientes tienen un valor de HbA1c igual o inferior a 7,5%, con una media de 6,92% y una DE de 0,45. Los resultados de la

media de HbA1c según el tratamiento recibido se muestran en la [Tabla 2](#). Respecto al número de horas con GIN superior a 180 mg/dL destaca que: 2 pacientes tratados con detemir, 1 paciente con degludec y 1 con glargina pasan dos horas con una media de GIN superior a 180 mg/dL. En tres pacientes con Glargina se detecta 1 hora con GIN mayor a 180 mg/dL.

En cuanto al tiempo en rango, el 50% de los pacientes tratados con detemir, el 66% de los tratados con degludec y el 55% de los tratados con glargina pasan el 100% de las horas nocturnas con GIN en rango. 3 de los 9 pacientes con glargina tienen el 89% de la noche en rango. 2 pacientes con detemir, 1 paciente con degludec y 1 paciente con glargina tiene la GIN en rango el 78% de la noche. De la variabilidad glucémica cabe señalar que la media de horas con CV >40% es de 7,2 h para los pacientes tratados con detemir, y de 4,0 h y 3,8 h para los pacientes tratados con degludec y glargina, respectivamente. Cabe señalar que un paciente con degludec había probado los otros regímenes terapéuticos previamente y había demostrado elevada variabilidad glucémica con todos ellos.

En la [Tabla 2](#) se reflejan los resultados clasificados por tipos de insulina. Se ha realizado un test ANOVA que demuestra que no hay diferencias estadística-

**Tabla 1.** Datos en forma de medias, medianas y CV horarios del MCGI.

Paciente	Edad [años]	Años de evolución	Horas nocturnas con media o mediana de GIN >180 mg/dL	Tiempo en rango, con media o mediana de GIN 70-180 mg/dL [h (%)]	CV >40% [h noche]	HbA1c [%]
Detemir1	8,75	2,92	0	9 (100%)	6	6,0
Detemir2	10,42	5,42	0	9 (100%)	6	7,1
Detemir3	10,33	6,91	2	7 (78%)	8	6,6
Detemir4	10,67	6,09	2	7 (78%)	9	7,4
Degludec1	10,5	5,42	0	9 (100%)	9	7,1
Degludec2	13,25	4,25	0	9 (100%)	1	6,8
Degludec3	8,50	2,00	0	9 (100%)	3	6,9
Degludec4	9,42	4,75	2	7 (78%)	3	6,3
Glargina1	12,16	1,16	0	9 (100%)	5	6,8
Glargina2	10,92	2,34	0	9 (100%)	1	7,5
Glargina3	8,75	2,08	1	8 (89%)	1	6,3
Glargina4	11,67	5,84	0	9 (100%)	5	6,6
Glargina5	11,08	7,25	2	7 (78%)	6	7,4
Glargina6	11,42	2,17	1	8 (89%)	3	6,9
Glargina7	9,08	4,83	0	9 (100%)	0	7,5
Glargina8	9,00	3,67	1	8 (89%)	7	7,1
Glargina9	13,08	1,16	0	9 (100%)	7	7,3

GIN: Glucosa Intersticial Nocturna. CV: Coeficiente de Variación. MCGI: Monitorización Continua de Glucosa Intersticial.

Tabla 2. Resultados según tipo de insulina con datos en forma de media y desviación estándar.

Grupo según tipo de insulina	Edad (años)	Años de evolución	Tiempo en rango, con media o mediana de GIN 70-180 mg/dL [h (%)]	CV >40% [h noche]	HbA1c [%]	Comparaciones múltiples (ANOVA) [valor p de significación]
Detemir	10,04 (0,87)	5,34 (1,72)	8,0 (1,15)	7,71 (1,38)	6,78 (0,61)	Degludec $p=0,607$ Glargina $p=0,785$
Degludec	10,42 (2,06)	4,11 (1,48)	8,5 (1,00)	2,29 (3,25)	6,78 (0,34)	Detemir $p=0,607$ Glargina $p=0,176$
Glargina	10,80 (1,53)	3,39 (2,16)	8,4 (0,73)	3,89 (2,71)	7,04 (0,42)	Detemir $p=0,785$ Degludec $p=0,176$

GIN: Glucosa Intersticial Nocturna. CV: Coeficiente de Variación. MCGI: Monitorización Continua de Glucosa Intersticial.

mente significativas entre los dos grupos en cuanto a tiempo en rango y horas nocturnas con media/mediana GIN >180 mg/dL pero el test tiene poca potencia estadística dado el pequeño tamaño de la muestra.

## Discusión

En nuestra muestra, el tiempo con glucosa intersticial nocturno en rango óptimo es similar en todos los regímenes insulínicos. Pero los pacientes tratados con detemir muestran una mayor variabilidad glucémica que los pacientes tratados con degludec y glargina (mayor número de horas con CV >40% <sup>(10)</sup>). Hasta la fecha no se sabe cómo puede influir la variabilidad glucémica en las complicaciones crónicas tanto microvasculares como macrovasculares <sup>(3)</sup>. Se postula que las variaciones de glucemia influyen en las complicaciones crónicas por su correlación con el estrés oxidativo <sup>(12)</sup>, aunque existen otros estudios que no encuentran relación <sup>(13)</sup>. Pero parece cierto que disminuir la variabilidad glucémica nos permitirá disminuir el número y frecuencia de hipoglucemias en nuestros pacientes.

El último Consenso Internacional sobre el Uso de Monitorización Continua de Glucosa recomienda no solo analizar el tiempo con glucosa intersticial en rango, sino también clasificar el tiempo fuera de rango el tiempo en hipoglucemia, y el tiempo en hiperglucemia <sup>(11)</sup>. En este trabajo se ha calculado el tiempo en rango y en hiperglucemia. No se ha calculado el tiempo en hipoglucemia porque todos los pacientes han mantenido medias y medianas de glucosa intersticial nocturna superior a 70 mg/dL. No hemos de olvidar que la hipoglucemia no solo aumenta el riesgo a corto plazo de padecer complicaciones sino que, al igual que la hiperglucemia, puede provocar complicaciones cardiovasculares a largo plazo <sup>(14)</sup>. Por otra parte, como hemos visto,

un paciente con degludec presenta una importante variabilidad glucémica con todos los regímenes terapéuticos. Esto demuestra que la variabilidad glucémica no depende solamente del régimen insulínico empleado.

Como conclusión, el tiempo con glucosa intersticial nocturno en rango óptimo es similar en pacientes con diferentes regímenes insulínicos pero los pacientes tratados con detemir muestran una mayor variabilidad glucémica nocturna. No obstante, sería interesante realizar más estudios como éste con una muestra mayor de pacientes, para intentar aclarar qué variables se relacionan con la variabilidad glucémica y el control óptimo nocturno en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

## Financiación y conflicto de intereses

Los autores declaran no haber recibido ayudas económicas y no tener conflictos potenciales de intereses.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Referencias Bibliográficas

1. Morimoto A, Nishimura R, Tsujino D, Taki K, Tajima N, Utsunomiya K. Relationship among A1C, hypoglycemia, and hyperglycemia in Japanese with type 2 diabetes--results from continuous glucose monitoring data. *Diabetes Technol Ther.* 2011; 13(6): 667-70.

2. Shepard J, Airee A, Dake A, McFarland M, Vora A. Limitations of A1c Interpretation. *South Med J*. 2015; 108(12): 724-9.
3. Lachin JM J, Genuth S, Nathan DM D, Zinman B, Rutledge B. DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial-revisited. *Diabetes*. 2008; 57: 995-1001.
4. Schwandt A, Best F, Biester T, Grünerbel A, Kopp F, Krakow. Both the frequency of HbA1c testing and the frequency of self-monitoring of blood glucose predict metabolic control: A multicentre analysis of 15 199 adult type 1 diabetes patients from Germany and Austria. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(7). doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2908>. Epub 2017 Jun 14.
5. Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Krøger J4 J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2018; 61(3): 539-50.
6. Cobell C, Schiavon M, Dalla Man C, Basu A, Basu R. Interstitial Fluid Glucose Is Not Just a Shifted-in-Time but a Distorted Mirror of Blood Glucose: Insight from an In Silico Study. *Diabetes Technol Ther*. 2016; 18(8): 505-11.
7. DeVries JH. Glucose Variability: Where It Is Important and How to Measure It. *Diabetes*. 2013; 62(5): 1405-8.
8. Rodbard D. New and improved methods to characterize glycemic variability using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2009; 11: 551-65.
9. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: The Ambulatory Glucose Profile (AGP). *J Diabetes Sci Technol*. 2013; 7(2): 562-78.
10. Rodbard D. Clinical Interpretation of Indices of Quality of Glycemic Control and Glycemic Variability. *Postgrad Med*. 2011; 123(4): 107-18.
11. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal R, Close K, J. De Vries H. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017. 2017; 40(12): 1631-40.
12. Rodrigues R, Alves de Medeiros L, Moreira Cunha L, da Silva Garrote-Filho M, Bernardino Neto M, Tannus Jorge P, et al. Correlations of the glycemic variability with oxidative stress and erythrocytes membrane stability in patients with type 1 diabetes under intensive treatment. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 144: 153-60.
13. Wentholt I, Kulik W, Michels R, Hoekstra J, De Vries J, et al. Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008; 51(1): 183-90.
14. Seaquist E, Anderson J, Childs B, Cryer P, Daggogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013; 36(5): 1384-95.