

Seminarios de diabetes

Síndrome de falta de reconocimiento de la hipoglucemia. Factores de riesgo y tratamiento

Hypoglycemia unawareness syndrome. Risk factors and treatment

F.J. Ampudia-Blasco

Unidad de Referencia de Diabetes. Hospital Clínico Universitario de Valencia

Resumen

La falta de reconocimiento de la hipoglucemia es un importante factor limitante del tratamiento en la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 avanzada. Este problema, que ocurre hasta en un 25% de los pacientes tratados con insulina, se caracteriza por una pérdida de los síntomas autónomos de alarma antes de la aparición de la neuroglucopenia. La hipoglucemia inadvertida se asocia a un incremento de aproximadamente 7 veces el riesgo de sufrir hipoglucemias graves. Se han identificado diversos factores de riesgo para la hipoglucemia inadvertida, incluida la diabetes de larga duración, el control metabólico estricto (valores bajos de HbA_{1c}) y los episodios repetidos de hipoglucemia. La disminución de la respuesta contrarreguladora frente a la hipoglucemia es la causa principal de la hipoglucemia inadvertida. Evitar estrictamente las hipoglucemias restablece casi completamente su percepción. En consecuencia, se han desarrollado diferentes estrategias terapéuticas para prevenir las hipoglucemias. Entre ellas, el desdoblamiento de la insulina NPH nocturna, la infusión subcutánea continua de insulina, el uso preferente de los análogos de insulina y, más recientemente, la monitorización continua de glucosa, han demostrado ser efectivas en la mayoría de casos.

Palabras clave: hipoglucemia, hipoglucemia inadvertida, diabetes tipo 1, tratamiento intensivo, monitorización continua de glucosa.

Abstract

Hypoglycemia unawareness is a major limiting factor in the management of type 1 and advanced type 2 diabetes. This common problem, which occurs in about 25% of patients treated with insulin, is characterized by loss of autonomic warning symptoms before development of neuroglycopenia. Hypoglycemia unawareness is also associated with ~7-fold increase in the risk to suffer severe hypoglycemia. Several risk factors for hypoglycemia unawareness have been identified, including long duration of diabetes, tight glycemic control (low HbA_{1c} values), and repeated episodes of hypoglycemia. Reduction of counterregulatory hormone responses to hypoglycemia are primarily responsible for hypoglycemia unawareness. Strict avoiding of hypoglycemia restores almost completely awareness of hypoglycemia. Therefore, several therapeutic strategies have been designed to prevent hypoglycemia. Among them, evening NPH insulin splitting, continuous subcutaneous insulin infusion, preferential use of insulin analogues and, more recently, continuous glucose monitoring have been proved to be effective in most cases.

Keywords: hypoglycemia, hypoglycemia unawareness, type 1 diabetes, intensive treatment, continuous glucose monitoring.

Fecha de recepción: 8 de junio de 2009
Fecha de aceptación: 9 de junio de 2009

Correspondencia:

F.J. Ampudia-Blasco. Unidad de Referencia de Diabetes.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.
Correo electrónico: Francisco.J.Ampudia@uv.es

Lista de acrónimos citados en el texto:

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ISCI: infusión subcutánea continua de insulina; NPH: *neutral protamine Hagedorn*; SHI: síndrome de hipoglucemia inadvertida; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

Introducción

El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) y el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) demostraron de forma concluyente que se puede prevenir/retrasar el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes mediante un control estricto de la glucemia^{1,2}. En el DCCT, los pacientes asignados al tratamiento intensivo recibieron múltiples dosis de insulina con insulina regular e insulina NPH, o infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) con insulina regular. Sin em-

bargo, a pesar del alto grado de motivación de los pacientes incluidos en este estudio y del adecuado apoyo educacional, el tratamiento insulínico intensivo se asoció a una mayor frecuencia de hipoglucemias (unas 3 veces más) que el tratamiento convencional³.

Con la intención de conseguir la casi normalización de la glucemia reduciendo al mínimo el riesgo de hipoglucemia, en los últimos años han aparecido nuevas insulinas con un perfil más fisiológico y reproducible⁴. Los nuevos análogos de insulina de acción rápida (lispro, aspart, glulisina), con un inicio más precoz y una menor duración de acción, intentan simular la secreción de insulina que ocurre tras la ingesta⁴. Por otro lado, los análogos de insulina de acción prolongada (glargina, detemir) presentan una absorción más predecible y sostenible, una mayor duración de acción y una menor variabilidad, imitando la secreción basal de insulina que ocurre durante la noche y en el periodo interprandial⁴. Sin embargo, a pesar de las ventajas descritas de los análogos de insulina, las hipoglucemias siguen siendo el efecto adverso más importante del tratamiento insulínico.

Cuando las hipoglucemias son frecuentes, además de ser potencialmente peligrosas y temidas por los pacientes, pueden llevar con el tiempo a la pérdida de síntomas de alarma, generalmente de origen adrenérgico, como el temblor, la sudoración, las palpitaciones, etc. Este fenómeno se conoce como síndrome de la hipoglucemia inadvertida (SHI). Se ha descrito tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) como en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) en tratamiento con insulina, y es uno de los factores limitantes más importantes del tratamiento⁵.

A continuación, se describe en detalle la frecuencia del SHI en pacientes con DM1 y DM2, los factores de riesgo que favorecen su aparición, sus consecuencias potenciales y el tratamiento más apropiado para su prevención y/o restitución de los síntomas de hipoglucemia.

Definición. Epidemiología

El SHI se caracteriza por la falta de reconocimiento de la hipoglucemia cuando los niveles de glucemia plasmática descienden a valores que fisiológicamente desencadenan la aparición de los síntomas adrenérgicos de alarma frente a la hipoglucemia (aproximadamente 55 mg/dL [3 mmol/L])⁶. En consecuencia, los pacientes con SHI no

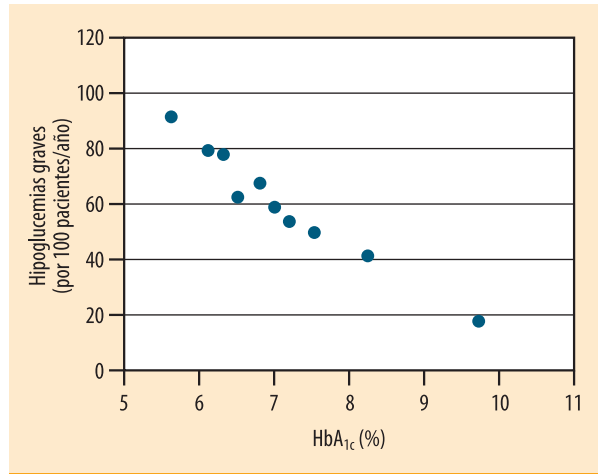


Figura 1. Incremento de riesgo de hipoglucemias graves con el control metabólico estricto en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Incremento progresivo en la incidencia de hipoglucemias graves (por 100 pacientes-año) con la reducción de la HbA_{1c} alcanzada en los pacientes en tratamiento intensivo en el Diabetes Control and Complications Trial¹

perciben que la glucemia está disminuyendo y que este descenso puede acabar provocando neuroglucopenia. Alternativamente, si notan alguna sintomatología, ésta aparece con niveles de glucemia más bajos.

La aparición del SHI en los pacientes en tratamiento con insulina obliga a tener en cuenta diversas consideraciones. En primer lugar, en ausencia de síntomas, los pacientes no corrigen la hipoglucemia en curso y no son capaces de prevenir la aparición de la neuroglucopenia y, en casos extremos, el coma hipoglucémico. Por tanto, el SHI es una circunstancia que predispone al paciente a sufrir hipoglucemias graves, incluso con pérdida de conocimiento. Se estima que el SHI puede incrementar el riesgo de hipoglucemias graves hasta 6-7 veces^{7,8}. En segundo lugar, el SHI es un problema frecuente, que parece afectar a uno de cada 4 pacientes con DM1⁹. En tercer lugar, será necesario tener en cuenta nuevas estrategias de tratamiento insulínico que favorezcan la consecución de los objetivos glucémicos, reduciendo al mínimo el riesgo de hipoglucemia, y por tanto, de SHI.

Pero, ¿cuál es la incidencia de hipoglucemias graves en los pacientes con DM1 y DM2? En el DCCT, la incidencia de hipoglucemias graves que requirieron asistencia de una tercera persona fue de 61,2 por 100 pacientes-año, incrementándose su incidencia con la reducción de la HbA_{1c} (figura 1)³. Más concretamente, la incidencia

de hipoglucemias graves con pérdida de conocimiento o convulsiones fue de 16,3 por 100 pacientes-año³. Debe destacarse que más de la mitad de los episodios hipoglucémicos se produjeron durante la noche, y hasta una tercera parte de los que ocurrieron durante el día fueron asintomáticos¹⁰. Con lo que respecta a la DM2, la incidencia de hipoglucemias graves en el UKPDS en los pacientes en tratamiento con insulina fue de 2,3 por 100 pacientes-año, con una incidencia más alta en aquellos con mayor duración del tratamiento insulínico². En consecuencia, las hipoglucemias graves son una importante complicación del tratamiento insulínico, tanto en la DM1 como en la DM2 avanzada, especialmente en los pacientes con mayor duración del tratamiento insulínico.

Respecto a la prevalencia del SHI, un estudio reciente evaluó este aspecto en una muestra de 518 pacientes con DM1, seleccionados aleatoriamente durante un periodo de 2 años⁸. Utilizando un cuestionario validado para evaluar la presencia de disfunción cognitiva asociada a la hipoglucemia¹¹ y un análisis retrospectivo de los episodios de hipoglucemia grave, estos autores demostraron una prevalencia de SHI del 19,5%⁸. Estos datos sugieren que aún en nuestros días persiste una elevada prevalencia del SHI en los pacientes con DM1, a pesar de las ventajas farmacocinéticas de las nuevas insulinas, de la implementación de tratamientos intensivos como opción terapéutica preferente y de la difusión de la educación terapéutica.

Existen pocos datos acerca de la presencia del SHI en los pacientes con DM2. Se admite que la respuesta neuroendocrina frente a la hipoglucemia se halla tan alterada en los pacientes con DM2 avanzada como en los pacientes con DM1¹². En un estudio ya clásico, Mitrakou et al.¹³, mediante la utilización de cuestionarios específicos, indicaron que aproximadamente un 20% de los pacientes con DM2 en tratamiento con insulina presentaban el SHI. A pesar de que estos datos son similares a los obtenidos en la DM1, parece que la respuesta contrarreguladora en la DM2 presenta algunos aspectos diferenciales¹⁴, aunque no se detallan en el presente artículo.

Respuesta contrarreguladora alterada en el síndrome de hipoglucemia inadvertida

La hipoglucemia se produce cuando hay un exceso de insulina y una respuesta contrarreguladora deficiente (figura 2). El cerebro es el órgano más expuesto a la hipoglucemia, dado que la oxidación de la glucosa es su prin-

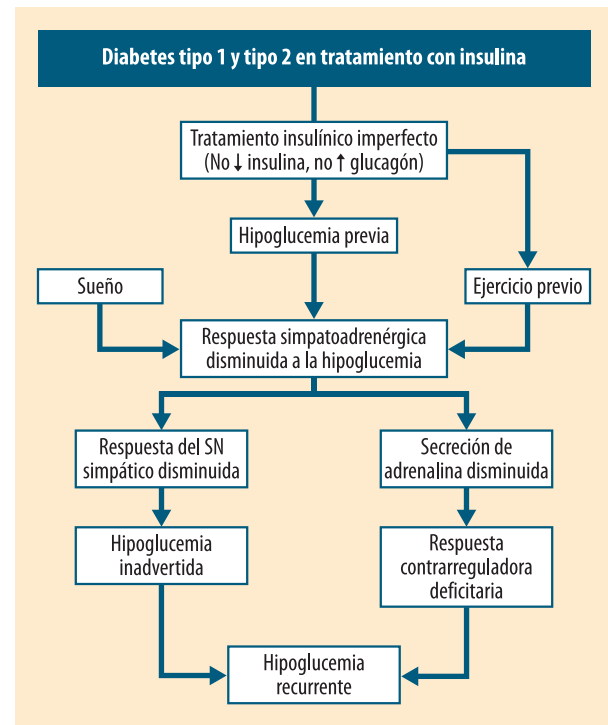


Figura 2. Disfunción neurosecretora y falta de reconocimiento de los síntomas frente a la hipoglucemia en los pacientes en tratamiento con insulina. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 avanzada (en tratamiento con insulina), un episodio reciente de hipoglucemia es capaz de inducir una respuesta contrarreguladora alterada con pérdida de los síntomas autónomos de alarma. Para cada nivel de hipoglucemia existe una secreción reducida de adrenalina, con unos niveles prevalentes de insulina (por administración exógena) que no pueden reducirse, además de una secreción alterada de glucagón. Esta situación se deteriora aún más si se producen hipoglucemias recurrentes, alterándose incluso los mecanismos de defensa frente a la hipoglucemia durante el sueño y en relación con el ejercicio físico. Con una contrarregulación defectuosa y sin síntomas de alarma, se producen con más frecuencia hipoglucemias graves en los pacientes en tratamiento con insulina. Modificada de Cryer PE¹⁴. SN: sistema nervioso

cipal fuente de energía. Además, este órgano no es capaz de sintetizar ni de almacenar cantidades significativas de glucosa en forma de glucógeno. Por tanto, la correcta funcionalidad del cerebro requiere un suministro constante y suficiente a través de la circulación sanguínea. En circunstancias normales, los sensores de glucosa cerebrales son los que activan los mecanismos de defensa frente a la hipoglucemia, y desencadenan la liberación de las hormonas contrarreguladoras y, posteriormente, la aparición de los síntomas¹⁵. Si la respuesta neuroendocrina es muy deficiente, la hipoglucemia puede ser incluso de mayor duración y gravedad.

La respuesta neuroendocrina fisiológica frente a la hipoglucemia está jerarquizada según el nivel de descenso de la glucemia plasmática¹⁶. Inicialmente, se produce la supresión de la secreción endógena de insulina (con glucemia de 78-80 mg/dL), lo que reduce la hiperinsulinemia portal. Posteriormente, cuando la glucemia alcanza valores de aproximadamente 65 mg/dL, se activa la liberación de las hormonas contrarreguladoras (glucagón, adrenalina, cortisol, hormona de crecimiento). A continuación, se produce la aparición de la sintomatología característica (autónoma y neuroglucopénica) cuando la glucemia se sitúa en niveles cercanos a 55 mg/dL. Finalmente, se produce un deterioro de la función cognitiva con niveles de glucemia de 50-54 mg/dL¹⁷. Para más información al respecto, se puede consultar otro seminario incluido en este número.

Sin embargo, estos umbrales de respuesta son dinámicos y pueden variar según los niveles de glucemia precedentes. En individuos sanos, la inducción controlada de hipoglucemia durante el día o la noche es capaz de alterar al día siguiente la respuesta hormonal y el momento de aparición de los síntomas¹⁸. También se han observado efectos similares en pacientes con DM1¹⁹. Esta disfunción neuroendocrina, en particular el aumento de los niveles de adrenalina tras una hipoglucemia recurrente, aunque presente, parece ser de menor magnitud en las mujeres²⁰. En estos pacientes, los umbrales que activan las respuestas hormonales y la aparición de los síntomas pueden descender después de hipoglucemias crónicas o recurrentes²¹. Por tanto, las respuestas frente a la hipoglucemia se producen con niveles más bajos, incrementándose el riesgo de disfunción cognitiva y de hipoglucemia grave.

Además, con el tiempo, se produce una pérdida progresiva de la respuesta del glucagón frente a la hipoglucemia en los pacientes con DM1. En estas condiciones, la secreción de adrenalina se convierte en el componente esencial de la respuesta contrarreguladora²². Sin embargo, muchos pacientes presentan también respuestas adrenérgicas deficientes, sobre todo después de hipoglucemias recurrentes y/o en el contexto de una diabetes de larga duración^{23,24}. Estos pacientes con respuestas deficitarias de glucagón y adrenalina tienen un riesgo hasta 25 veces mayor de sufrir hipoglucemias graves con el tratamiento intensivo, especialmente durante el sueño²⁵. Afortunadamente, estas alteraciones son potencialmente reversibles. Evitando las hipoglucemias durante al menos 2 días es posible normalizar la respuesta neuroendocrina y aumentar la percepción de los síntomas frente a la hipoglucemia²⁶.

Las hipoglucemias son menos frecuentes en los pacientes con DM2. Cuando éstas se producen y son recurrentes, las alteraciones asociadas a la respuesta contrarreguladora son menos graves que en la DM1, y los umbrales para la respuesta hormonal más elevados (entre 7 y 23 mg/dL)²⁷. En general, estos defectos aparecen en los pacientes con DM2 avanzada, especialmente en los que han mantenido un tratamiento con insulina durante años.

Factores de riesgo

En los últimos años se han identificado diversos factores de riesgo de SHI, como la edad, la mayor duración de la enfermedad, un control glucémico más estricto (valores más bajos de HbA_{1c}) y la existencia de hipoglucemias recurrentes previas (tabla 1). En el estudio de Geddes et al.⁸, los pacientes con SHI eran mayores (45,9 frente a 39,3 años; $p < 0,001$), con un tiempo de evolución de la diabetes superior (23 frente a 14 años; $p < 0,001$), y presentaron hasta 6 veces más episodios de hipoglucemias graves en el año precedente (2,36 frente a 0,38 episodios por persona-año; $p < 0,001$).

En la práctica clínica habitual, los pacientes en tratamiento intensivo con insulina presentan hipoglucemias con frecuencia. Pero, a diferencia de las hipoglucemias graves, se sabe poco sobre la frecuencia real de las hipoglucemias leves y asintomáticas. La frecuencia de hipoglucemias leves en el DCCT fue de 0,1-0,3 episodios/paciente-día¹⁵. Estos episodios leves, tratados generalmente por los propios pacientes, con frecuencia son infraestimados y poco documentados. Sin embargo, las hipoglucemias leves recurrentes, especialmente las nocturnas, pueden alterar profundamente el reconocimiento de estas situaciones y la respuesta contrarreguladora. En este contexto, los pacientes pierden inicialmente los síntomas de alarma (autónomos) y, posteriormente, aparece el SHI. Con el tiempo, además de la pérdida de la secreción de glucagón, se produce una alteración de la secreción de adrenalina frente a la hipoglucemia, lo que incrementa el riesgo de hipoglucemias graves y recurrentes²⁸.

La presencia de neuropatía autónoma parece ser otro factor de riesgo adicional de SHI y, por tanto, de hipoglucemias graves. Los pacientes con disfunción autónoma tienen hasta 1,7 veces más riesgo de sufrir hipoglucemias graves que aquellos sin neuropatía²⁹. Sin embargo, la relación entre neuropatía autónoma y SHI

Tabla 1. Factores de riesgo del síndrome de hipoglucemia inadvertida*

- Dependientes del paciente
 - Diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 en tratamiento con insulina
 - Edad avanzada
 - Mayor duración de la diabetes
 - Presencia de neuropatía autónoma
- Dependientes del tratamiento
 - Tratamiento intensivo con insulina (frente a tratamiento convencional)
 - Mayor duración del tratamiento insulínico (diabetes mellitus tipo 2)
 - Pautas terapéuticas con insulina regular y/o NPH
 - Control metabólico más estricto (niveles bajos de HbA_{1c})
 - Hipoglucemias recurrentes, preferentemente nocturnas
 - Antecedentes de hipoglucemias graves

*Para una mejor comprensión de la tabla, puede consultarse el texto acompañante.

no está totalmente aclarada. Muchos pacientes con SHI establecido presentan curiosamente test cardiovasculares normales³⁰.

En consecuencia, mediante los tratamientos insulínicos más avanzados se intenta alcanzar los objetivos glucémicos sin aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por tanto, diseñar estrategias para la prevención de la hipoglucemia es un aspecto esencial de la terapia con insulina en los pacientes con diabetes.

Consecuencias potenciales de las hipoglucemias recurrentes

Algunas de las posibles consecuencias derivadas de las hipoglucemias recurrentes se resumen a continuación:

Menor cumplimiento terapéutico

Los pacientes con SHI presentan una menor cumplimiento de los cambios recomendados para reducir la frecuencia de hipoglucemias, incluso utilizando programas estructurados de prevención³¹. La habituación al estrés asociado a las hipoglucemias reduce la percepción del riesgo, lo que merma los resultados de las terapias encaminadas a la recuperación de los síntomas y a la prevención de las hipoglucemias graves³¹.

Restricciones a la conducción de vehículos

La presencia de SHI puede incrementar potencialmente el riesgo de accidente en caso de conducción de vehículos. Por este motivo, en muchos países de Europa existen

restricciones para la conducción en los pacientes con diabetes, con implicaciones desde la realización de revisiones médicas más frecuentes hasta la denegación del permiso de conducir a grupos de riesgo, como los pacientes con SHI³². La directiva 91/439 de la Unión Europea establece que los pacientes diabéticos en tratamiento con insulina no pueden conducir camiones, vehículos pesados ni autobuses.

¿Disfunción cognitiva?

En el DCCT se realizaron evaluaciones periódicas de múltiples parámetros psicosociales y de conducta en ambos grupos de tratamiento. A pesar de la mayor frecuencia de hipoglucemias graves en el grupo de tratamiento intensivo, no se encontraron indicios de disfunción cognitiva, incluso en los pacientes con hipoglucemias recurrentes³³. Sin embargo, otros estudios sugieren posibles defectos en ciertas habilidades motoras o de visión espacial, que parecen estar vinculadas al lóbulo frontal, en particular en los pacientes con hipoglucemias recurrentes³⁴.

Tratamiento: prevención/reversión del síndrome de falta de reconocimiento de las hipoglucemias

Fanelli et al.²³ fueron los primeros que demostraron que la prevención cuidadosa de las hipoglucemias en los pacientes que las habían presentado previamente (al menos un episodio de hipoglucemia por día) conllevaba la desaparición del SHI, con una recuperación de los síntomas y de la respuesta hormonal frente a las hipoglucemias. Estos hallazgos han sido confirmados con posterioridad en otros trabajos^{24,35}. Además, evitar la hipoglucemia permite restaurar, al menos en parte, la secreción alterada de adrenalina en los pacientes con diabetes de largo tiempo de evolución^{35,36}.

Se han utilizado diversas estrategias con la finalidad de prevenir las hipoglucemias y, en consecuencia, evitar/revertir el SHI. A continuación, se enumeran algunas de ellas:

- Evitar las hipoglucemias nocturnas mediante un doblamiento (*splitting*) de una mezcla de insulina regular/NPH, antes de la cena, en una dosis de insulina regular antes de la cena y otra dosis de insulina NPH antes de acostarse³⁷. Esta estrategia fue utilizada (y aún se sigue utilizando) mayoritariamente en pacientes con DM1, antes de la introducción de los análogos de insulina de acción prolongada.

- Sustitución de la insulina NPH nocturna por ISCI durante la noche³⁸.
- Utilización preferente de análogos de insulina rápida (lispro, aspart, glulisina), inmediatamente antes de las comidas. Estos análogos reducen el riesgo de hipoglucemia tardía, además de conseguir un mejor control de la glucemia posprandial³⁹.
- Empleo de análogos de insulina de acción prolongada (glargina, detemir), que permiten una sustitución más apropiada de las necesidades basales e interprandiales de insulina frente a la insulina NPH. Numerosos trabajos han demostrado que estos fármacos, con una eficacia comparable a la insulina NPH, reducen el riesgo de hipoglucemias graves, especialmente las hipoglucemias nocturnas, tanto en la DM1 como en la DM2^{4,15}.
- El tratamiento con ISCI representa la modalidad de terapia insulínica con menor riesgo de hipoglucemia⁴⁰. Este tratamiento está especialmente indicado en los pacientes motivados que no consiguen los objetivos terapéuticos. La utilización del sistema Paradigm Real-Time (Medtronic, Minneapolis, Estados Unidos), que asocia la administración de insulina a la monitorización continua de la glucosa (en el líquido intersticial del tejido celular subcutáneo), puede ser de utilidad en los pacientes con hipoglucemias graves y recurrentes⁴¹.
- Utilización de sistemas de monitorización continua de glucosa en la detección de hipoglucemias, especialmente nocturnas. También esta técnica puede permitir la identificación de aspectos mejorables no detectados previamente para una mejor implementación de la terapia insulínica⁴².
- Aplicación de modelos de predicción de riesgo de hipoglucemia utilizando las determinaciones de glucemia capilar. Uno de los más conocidos es el Low Blood Glucose Index, de Kovatchev, capaz de hacer predicciones hasta de un 55% sobre las posibles hipoglucemias graves realizando análisis sobre las determinaciones capilares de los últimos 60 días⁴³.

Conclusiones

El SHI, cuando aparece, representa una importante limitación al tratamiento con insulina en los pacientes con DM1 y DM2 avanzada. Este problema es frecuente en la práctica clínica, ya que afecta a 1 de cada 4 pacientes.

Sin embargo, para prevenir la aparición/progresión de las complicaciones crónicas de la diabetes es necesario alcanzar y mantener un nivel de HbA_{1c} <7%. Para ello

Consideraciones prácticas

- La falta de reconocimiento de la hipoglucemia es un importante factor limitante del tratamiento insulínico, que puede afectar hasta a una cuarta parte de los pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 avanzada.
- La hipoglucemia inadvertida se asocia a un incremento de aproximadamente 7 veces el riesgo de sufrir hipoglucemias graves. En caso de grave déficit de glucagón y adrenalina este riesgo puede aumentar hasta 25 veces.
- Evitar estrictamente las hipoglucemias restablece casi completamente la percepción de las mismas. En consecuencia, cualquier estrategia terapéutica asociada con menor riesgo de hipoglucemia (análogos de insulina, ISCI, etc.) está indicada en los pacientes afectados del síndrome de hipoglucemia inadvertida.

será necesario incrementar la motivación de los pacientes con programas adecuados de educación terapéutica y seleccionar siempre la pauta más apropiada, que permita conseguir el mejor balance de efectividad frente a un menor riesgo de hipoglucemias. Alcanzar este objetivo conlleva necesariamente, al menos en la mayoría de los casos, el uso de la terapia con bolo basal y de los análogos de insulina de acción rápida (lispro, aspart, glulisina) y de acción prolongada (glargina, detemir), mediante múltiples dosis de insulina o ISCI. Minimizar el riesgo de hipoglucemias ayuda a prevenir/revertir el SHI, lo que contribuye a aumentar la seguridad y la calidad de vida de los pacientes en tratamiento con insulina. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

F.J. Ampudia-Blasco ha recibido honorarios de charlas y/o consultoría de Abbott, Bristol-Mayers-Squibb, GSK, LifeScan, Lilly, Madaus, MannKind Corp., Medtronic, Menarini, Merck Farma y Química, S.A., MSD, Novartis, NovoNordisk, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Schering-Plough y Solvay. También ha participado en ensayos clínicos financiados total o parcialmente por Astra-Zeneca, Bayer, GSK, Life-Scan, Lilly, MSD, NovoNordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis y Servier.

Bibliografía

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research 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;329:977-86.

2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
3. The DCCT Research Group. Adverse events and their association with treatment regimens in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 1995;18:1415-27.
4. Ampudia-Blasco FJ, Rosenstock J. Estrategias de insulinización en la diabetes mellitus tipo 2. *Av Diabetol*. 2008;24:7-20.
5. Cryer PE. Banting Lecture. Hypoglycemia: the limiting factor in the management of IDDM. *Diabetes*. 1994;43:1378-89.
6. Bolli GB. Prevention and treatment of hypoglycaemia unawareness in type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 1998;35:183-93.
7. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994;17:697-703.
8. Geddes J, Schopman JE, Zammit NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25:501-4.
9. Gerich JE, Mookan M, Veneman T, Korytkowski M, Mitrouk A. Hypoglycemia unawareness. *Endocr Rev*. 1991;12:356-71.
10. The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Med*. 1991;90:450-9.
11. Gold AE, MacLeod KM, Deary IJ, Frier BM. Hypoglycemia-induced cognitive dysfunction in diabetes mellitus: effect of hypoglycemia unawareness. *Physiol Behav*. 1995;58:501-11.
12. Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:724-33.
13. Mitrouk M, Platanisiotis D, Giatrakos N, Manoli E, Tountas N, Raptis S. Prevalence of hypoglycemia unawareness in patients with type II diabetes mellitus [abstract]. *Diabetologia*. 1995;38:19A-65A.
14. Veneman TF, Erkelens DW. Hypoglycemia unawareness in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1682-4.
15. Rossetti P, Porcellati F, Bolli GB, Fanelli CG. Prevention of hypoglycemia while achieving good glycemic control in type 1 diabetes. The role of insulin analogs. *Diabetes Care*. 2008;31:113S-20S.
16. Mitrouk A, Ryan C, Veneman T, Mookan M, Jenssen R, Kiss I, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol*. 1991;260:67E-74E.
17. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, Rambotti AM, Ciofetta M, Modarelli F, et al. Relative roles of insulin and hypoglycemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycemia in male and female humans. *Diabetologia*. 1994;37:797-807.
18. Hvidberg A, Fanelli CG, Hershey T, Cryer PE. Impact of recent antecedent hypoglycemia on hypoglycemic cognitive dysfunction in nondiabetic humans. *Diabetes*. 1996;45:1030-6.
19. Fanelli CG, Paramore DS, Hershey T, Terkamp C, Ovale F, Craft S, et al. Impact of nocturnal hypoglycemia on hypoglycemic cognitive dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes*. 1998;47:1920-7.
20. Davis SN, Shavers C, Costa E. Gender-related differences in counterregulatory responses to antecedent hypoglycemia in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2148-57.
21. Fruhwald-Schultes B, Born J, Kern W, Peters A, Fehm HL. Adaptation of cognitive function to hypoglycemia in healthy men. *Diabetes Care*. 2000;23:1059-66.
22. Bolli GB. From physiology of glucose counterregulation to prevention of hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Diab Nutr Metab*. 1990;4:333-49.
23. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, Pampanelli S, Di Vincenzo A, Modarelli F, et al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes*. 1993;42:1683-9.
24. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet*. 1994;344:283-7.
25. Banerjee S, Cryer PE. Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes: reduced awakening from sleep during hypoglycemia. *Diabetes*. 2003;52:1195-203.
26. Lingenfelser T, Buettner U, Martin J, Tobis M, Renn W, Kaschel R, et al. Improvement of impaired counterregulatory hormone response and symptom perception by short-term avoidance of hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care*. 1995;18:321-5.
27. Levy CJ, Kinsley BT, Bajaj M, Simonson DC. Effect of glycemic control on glucose counterregulation during hypoglycemia in NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21:1330-8.
28. Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *Am J Physiol*. 2001;281:1115E-21E.
29. Stephenson JM, Kempler P, Perin PC, Fuller JH. Is autonomic neuropathy a risk factor for severe hypoglycaemia? The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1996;39:1372-6.
30. Hepburn DA, Patrick AW, Eadington DW, Ewing DJ, Frier BM. Unawareness of hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients: prevalence and relationship to autonomic neuropathy. *Diabet Med*. 1990;7:711-7.
31. Smith CB, Choudhary P, Pernet A, Hopkins D, Amiel SA. Hypoglycemia unawareness is associated with reduced adherence to therapeutic decisions in patients with type 1 diabetes: evidence from a clinical audit. *Diabetes Care*. 2009 [Epub ahead of print].
32. Stork ADM, Van Haeften TW, Veneman TF. Diabetes and driving. Desired data, research methods and their pitfalls, current knowledge, and future research. *Diabetes Care*. 2006;29:1942-9.
33. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med*. 2007;356:1842-52.
34. Wredling R, Levander S, Adamson U, Lins PE. Permanent neuropsychological impairment after recurrent episodes of severe hypoglycaemia in man. *Diabetologia*. 1990;33:152-7.
35. Dagogo-Jack S, Rattarasan C, Cryer P. Reversal of hypoglycemia unawareness, not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes*. 1994;43:1426-34.
36. Fanelli C, Pampanelli S, Lalli C, Del Sindaco P, Ciofetta M, Lepore M, et al. Long-term intensive therapy of IDDM diabetic patients with clinically overt autonomic neuropathy: effects on awareness of, and counterregulation to hypoglycemia. *Diabetes*. 1997;46:1172-81.
37. Fanelli CG, Pampanelli S, Porcellati F, Rossetti P, Brunetti P, Bolli GB. Administration of neutral protamine hagedorn insulin at bedtime versus with dinner in type 1 diabetes mellitus to avoid nocturnal hypoglycemia and improve control. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002;136:504-14.
38. Kanc K, Janssen MMJ, Keulen ETP, Javobs MAJM, Popp-Snijders C, Snoek FJ, et al. Substitution of night-time continuous subcutaneous insulin infusion therapy for bedtime NPH insulin in a multiple injection regimen improves counterregulatory hormonal responses and warning symptoms of hypoglycaemia in IDDM. *Diabetologia*. 1998;41:322-9.
39. Bolli GB. The benefits of insulin analogues in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus. *Av Diabetol*. 2007;23:326-32.
40. Pickup JC. Is continuous subcutaneous insulin infusion still needed? *Av Diabetol*. 2007;23:167-71.
41. Hirsch IB, Armstrong D, Bergenstal RM, Buckingham B, Childs BP, Clarke WL, et al. Clinical application of emerging sensor technologies in diabetes management: consensus guidelines for continuous glucose monitoring (CGM). *Diabetes Technol Ther*. 2008;10:232-44.
42. Ruiz de Adana M, Rigla M; Grupo de Nuevas Tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes. Consenso sobre el uso de la monitorización continua de glucosa. *Av Diabetol*. 2009;25:96-8.
43. Kovatchev B, Cox DJ, Kumar A, Gonder-Frederick L, Clarke WL. Algorithmic evaluation of metabolic control and risk of severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes using self-monitoring blood glucose data. *Diabetes Technol Ther*. 2003;5:817-28.
44. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes*. 2005;54:3592-601.