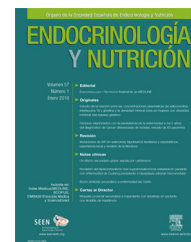




ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



ORIGINAL

Documento de posicionamiento: evaluación y manejo de la hipoglucemia en el paciente con diabetes mellitus. Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

Pedro Mezquita-Raya^{a,b,*}, Rebeca Reyes-García^c, Óscar Moreno-Pérez^d, Manuel Muñoz-Torres^e, Juan Francisco Merino-Torres^f, Juan José Gorgojo-Martínez^g, Esteban Jódar-Gimeno^h, Javier Escalada San Martínⁱ, Manuel Gargallo-Fernández^j, Alfonso Soto-Gonzalez^k, Noemí González Pérez de Villar^l, Antonio Becerra Fernández^m, Diego Bellido Guerreroⁿ, Marta Botella-Serrano^o, Fernando Gómez-Peralta^p, Martín López de la Torre Casares^q y Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

^a Unidad de Endocrinología, Nutrición y Riesgo vascular, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España

^b Servicio de Endocrinología, Clínica San Pedro, Almería, España

^c Unidad de Endocrinología, Hospital General Universitario Rafael Méndez, Lorca, Murcia, España

^d Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^e Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^f Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^g Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^h Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Quirón Madrid, Madrid, España

ⁱ Departamento de Endocrinología y Nutrición, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^j Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen de la Torre, Madrid, España

^k Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^l Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

^m Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

ⁿ Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario Ferrol, A Coruña, España

^o Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

^p Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital General de Segovia, Segovia, España

^q Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Virgen de Las Nieves, Granada, España

Recibido el 11 de marzo de 2013; aceptado el 16 de abril de 2013

Disponible en Internet el 1 de agosto de 2013

PALABRAS CLAVE

Hipoglucemia;

Resumen

Objetivo: Proporcionar unas recomendaciones prácticas para la evaluación y el manejo de la hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pmr.csp@gmail.com (P. Mezquita-Raya).

Diabetes mellitus;
Posicionamiento

Participantes: Miembros del Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN).

Métodos: Las recomendaciones se formularon de acuerdo al sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* para establecer tanto la fuerza de las recomendaciones como el grado de evidencia. Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (PubMed) de la evidencia disponible para cada tema, y se revisaron artículos escritos en inglés y castellano con fecha de inclusión hasta el 15 de febrero de 2013. Para las recomendaciones acerca del uso de fármacos, se consideraron tratamientos aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos con esa misma fecha. Tras la formulación de las recomendaciones estas se discutieron conjuntamente por el Grupo de trabajo.

Conclusiones: El documento establece unas recomendaciones prácticas basadas en la evidencia acerca de la evaluación y manejo de la hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus.

© 2013 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hypoglycemia;
Diabetes mellitus;
Consensus statement

Position statement: Hypoglycemia management in patients with diabetes mellitus. Diabetes Mellitus Working Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition

Abstract

Objective: To provide practical recommendations for evaluation and management of hypoglycemia in patients with diabetes mellitus.

Participants: Members of the Diabetes Mellitus Working Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition.

Methods: Recommendations were formulated according to the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation system to describe both the strength of recommendations and the quality of evidence. A systematic search was made in MEDLINE (PubMed). Papers in English and Spanish with publication date before 15 February 2013 were included. For recommendations about drugs only those approved by the European Medicines Agency were included. After formulation of recommendations, they were discussed by the Working Group.

Conclusions: The document provides evidence-based practical recommendations for evaluation and management of hypoglycemia in patients with diabetes mellitus.

© 2013 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La aparición de hipoglucemia inducida por el tratamiento hipoglucemiante es uno de los principales factores limitantes para la obtención de un adecuado control metabólico en la diabetes mellitus (DM), fundamental para la prevención del desarrollo de complicaciones^{1,2}. La hipoglucemia está asociada con un exceso de morbilidad, incrementa el coste asociado al cuidado de la DM y conlleva una pérdida de productividad de los sujetos afectados³⁻⁶.

El Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición consideró la evaluación y el manejo de la hipoglucemia en pacientes con DM un área prioritaria para el desarrollo de directrices de práctica clínica, y elaboró estas recomendaciones basadas en la evidencia.

Método de desarrollo de las guías de práctica clínica basadas en la evidencia

Las recomendaciones se formularon de acuerdo al sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) para establecer la fuerza de las recomendaciones y el grado de evidencia⁷. En términos de

fuerza de recomendación se distinguen recomendaciones fuertes, expresadas como «recomendamos» y el número 1, y recomendaciones débiles expresadas como «sugerimos» y el número 2. La calidad de la evidencia se expresa con símbolos: ⊕○○○ indica evidencia muy baja; ⊕⊕○○, evidencia baja; ⊕⊕⊕○, evidencia moderada; y ⊕⊕⊕⊕, evidencia alta. Junto a cada recomendación se describe la evidencia que sustenta dicha recomendación.

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (PubMed) de la evidencia disponible para cada tema, y se revisaron artículos escritos en inglés y castellano con fecha de inclusión hasta el 15 de febrero de 2013. Para las recomendaciones acerca del uso de fármacos se consideraron tratamientos aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos hasta esa misma fecha. Tras la formulación de las recomendaciones estas se discutieron conjuntamente por el Grupo de trabajo.

Definición y clasificación de hipoglucemia

Recomendaciones

- Recomendamos evaluar la presencia y gravedad de las hipoglucemias sintomáticas o asintomáticas en cada visita

realizada a los pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2) en riesgo de hipoglucemia (1⊕⊕⊕○).

- Sugerimos que los sujetos con DM estén alertados ante la posibilidad de desarrollar una hipoglucemia cuando en la automonitorización de glucemia capilar (AMGC) las concentraciones de glucosa desciendan rápidamente o sean inferiores a 70 mg/dl (2⊕○○○○).

Evidencia

En pacientes con DM, la hipoglucemia se define como cualquier episodio de concentración plasmática de glucosa anormalmente baja (con o sin síntomas) en el que el individuo se expone a un daño^{8,9}. El valor por debajo del cual se define la hipoglucemia en pacientes con DM, 70 mg/dl, es más alto que el empleado para diagnosticar la hipoglucemia en pacientes no diabéticos (menor de 55 mg/dl), y no está exento de debate¹⁰⁻¹². Se define tomando como base el umbral glucémico normal para la secreción hormonal contrarreguladora⁹. En la práctica, la hipoglucemia se clasifica por sus consecuencias clínicas⁸.

Hipoglucemia grave

Requiere para su recuperación de la ayuda de otra persona que administre los hidratos de carbono (CH), glucagón u otras medidas. Aunque no se disponga de medición de glucemia, la recuperación neurológica atribuible a la restauración de la concentración normal de glucosa se considera evidencia suficiente.

Hipoglucemia documentada sintomática

Los síntomas típicos de hipoglucemia son acompañados por una determinación de glucosa en plasma inferior a 70 mg/dl.

Hipoglucemia asintomática

Determinación de glucosa en plasma inferior a 70 mg/dl sin síntomas acompañantes.

Hipoglucemia sintomática probable

Síntomas típicos de hipoglucemia que no se acompañan de una determinación de glucosa plasmática, pero que presumiblemente están causados por una concentración de glucosa en plasma inferior a 70 mg/dl.

Hipoglucemia relativa

El sujeto con DM muestra los síntomas típicos de hipoglucemia, y los interpreta como indicativos de hipoglucemia, pero la concentración medida de glucosa en plasma es mayor de 70 mg/dl. Refleja el hecho de que los pacientes con mal control glucémico pueden experimentar síntomas de hipoglucemia con niveles de glucosa en plasma superiores a 70 mg/dl.

Respuesta contrarreguladora

En situación fisiológica, la primera respuesta ante una hipoglucemia es la inhibición de la propia secreción de insulina endógena¹³, situación que no es aplicable al paciente con DM1 y en muchos casos en la DM2. Además hay una serie de hormonas contrarreguladoras cuya acción conduce

a un incremento de la concentración plasmática de glucosa: glucagón, adrenalina, hormona del crecimiento (GH) y cortisol¹³. Existe también una respuesta neurógena a la hipoglucemia iniciada por sensores neurales de glucosa a nivel periférico y central, mediada por diferentes neurotransmisores responsables de algunos de los síntomas neurológicos de la hipoglucemia¹⁴.

Los umbrales de glucemia que inician los diferentes mecanismos contrarreguladores varían¹⁴, y además se modifican por diferentes situaciones fisiopatológicas que se producen en la DM. El aumento de glucagón constituye, junto con la inhibición de la secreción de insulina, la primera línea de respuesta a la hipoglucemia; estimula la glucogenólisis y favorece indirectamente la gluconeogénesis. La secreción de adrenalina desempeña un papel secundario en la contrarregulación después del glucagón, aunque adquiere importancia cuando la secreción de glucagón es deficiente. Sus acciones incluyen la estimulación de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis hepática (y también renal), y la disminución de la utilización periférica de glucosa¹³. Además, inhibe directamente la secreción de insulina por la célula beta.

La hipoglucemia genera además una respuesta del sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático, que ejerce acciones contrarreguladoras directas por la acción neural a nivel periférico, limitando la secreción de insulina y estimulando la secreción de hormonas contrarreguladoras. Entre ellas se encuentran la GH y la corticotropina cuya secreción es estimulada a través del hipotálamo. El incremento de cortisol y de GH tiene un efecto hiperglucemiante que se inicia al cabo de 2-3 h, y sus acciones suponen un aumento de la producción hepática de glucosa y una disminución de su utilización a nivel periférico.

Hipoglucemia en la diabetes tipo 1

Recomendaciones

- Recomendamos la prevención de la hipoglucemia a través de un equilibrio adecuado entre dosis de insulina, ingesta y actividad física, así como su búsqueda activa mediante la AMGC, especialmente cuando la DM tiene más de 5 años de evolución (1⊕⊕⊕⊕).
- Recomendamos valorar la terapia con bomba de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en pacientes con DM1 e hipoglucemias frecuentes (graves o no) (1⊕⊕⊕⊕).

Evidencia

La hipoglucemia de causa iatrogénica va unida al tratamiento con insulina en la DM1, y es uno de los principales factores limitantes en la consecución de los objetivos de control glucémico. Se estima que la glucemia puede ser menor de 50 mg/dl hasta en el 10% de la vida del paciente con DM1. Como media estos pacientes sufren 2 episodios de hipoglucemia sintomática por semana y uno de hipoglucemia grave por año¹³. Además, se calcula que uno de cada 25 pacientes con DM1 morirá por una hipoglucemia iatrogénica¹⁵.

El *Diabetes Control and Complications Trial* objetivó una incidencia de hipoglucemia grave iatrogénica de

62 episodios por cada 100 pacientes/año¹⁶. No obstante, más recientemente el *United Kingdom Hypoglycaemia Study Group* encontró una incidencia de hipoglucemia grave en DM1 en tratamiento con insulina durante menos de 5 años de 110 episodios por cada 100 pacientes/año¹⁷, similar a los datos del *Stockholm Diabetes Intervention Study*¹⁸, y una incidencia de 320 episodios de hipoglucemia grave por cada 100 pacientes/año cuando se incluyen pacientes con DM1 tratados con insulina durante más de 15 años¹⁷. Por otra parte, en un estudio observacional prospectivo que incluyó a 7.067 pacientes con DM1 la incidencia fue de 300 episodios de hipoglucemia por cada 100 pacientes/año¹⁹.

Diversos metaanálisis han demostrado que la terapia con ISCI disminuye hasta 4 veces el número de hipoglucemias graves; esta reducción es mayor en los pacientes con mayor número de hipoglucemias graves previas²⁰. También se ha demostrado una reducción de entre el 50-75% del número total de episodios de hipoglucemias²¹.

Hipoglucemia en la diabetes tipo 2

Recomendación

- Recomendamos como objetivo prioritario en la DM2 evitar la hipoglucemia por su asociación con mayor probabilidad de abandono del tratamiento, mayor coste y deterioro de la calidad de vida (1⊕⊕⊕⊕).

Evidencia

En pacientes con DM2 en tratamiento con insulina y/o anti-diabéticos orales en EE. UU., la frecuencia estimada de consulta a un centro médico por hipoglucemia de cualquier tipo fue 0,054 por paciente/año. La hipoglucemia se asoció a mayor probabilidad de abandono de tratamiento y a un mayor coste sanitario relacionado o no con la DM²².

La incidencia de hipoglucemia en DM2 descrita por los diferentes estudios es variable. En un amplio estudio observacional, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 11,8 episodios/100 pacientes/año, similar a la encontrada en DM1 en el mismo estudio²³. La frecuencia de hipoglucemias no graves es muy difícil de estimar. En un estudio retrospectivo²⁴ realizado en 14.357 pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales y/o insulina, el 11% de los pacientes había tenido al menos un episodio de hipoglucemia «significativa» en los 12 meses previos. En DM2, la incidencia de hipoglucemia leve y grave en pacientes tratados con insulina durante más de 5 años fue similar a la observada en pacientes con DM1, mientras que los pacientes con DM2 tratados con insulina durante menos de 2 años presentaron una incidencia de hipoglucemia similar a la observada durante el tratamiento con sulfonilureas (SU) e inferior a la reportada en la DM1¹⁷.

Hipoglucemia y enfermedad cardiovascular

Recomendaciones

- Recomendamos considerar en la DM2 la hipoglucemia como factor asociado a enfermedad cardiovascular (ECV)

(1⊕⊕⊕⊕) y la hipoglucemia grave como factor asociado a mortalidad total (1⊕⊕⊕⊕).

- Sugerimos que la hipoglucemia grave en DM1 no debe considerarse como un factor asociado a la aparición de ECV (2⊕⊕⊕⊕).

Evidencia

En el estudio *Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE)*⁵ la hipoglucemia grave se asoció con un aumento significativo en el riesgo de mortalidad total (hazard ratio [HR] ajustado: 3,30; intervalo de confianza [IC]: 2,31-4,72). El estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*²⁵ también demostró una asociación significativa entre hipoglucemia grave y muerte de cualquier causa, tanto en el grupo intensivo (HR: 1,41; IC: 1,03-1,93) como en el convencional (HR: 2,30; IC: 1,46-3,65), sin relación entre hipoglucemia no grave y/o asintomática y mortalidad²⁶.

Los estudios observacionales también apoyan la relación entre hipoglucemia y mortalidad total, salvo un trabajo que no encontró relación entre mortalidad total e hipoglucemia grave de cualquier tipo tras 4 años de seguimiento²⁷. En un estudio, la hipoglucemia grave autorreferida suponía un HR de mortalidad al cabo de 5 años de 3,4 (IC: 1,5-7,4) frente a los que habían referido hipoglucemia no grave o ninguna hipoglucemia²⁸; en otro estudio el HR ajustado fue de 2,48 (IC: 1,41-4,38) para mortalidad total en caso de hipoglucemia grave o no grave²⁹. Una revisión sistemática del *Veterans Health Administration* concluye que existe evidencia suficiente para establecer la asociación entre hipoglucemia grave y mortalidad total a largo plazo, aunque no a corto plazo³⁰.

La relación entre la hipoglucemia y la mortalidad cardiovascular está menos establecida, y no existen datos suficientes para establecer o descartar esta asociación. El único dato disponible surgió del análisis *post hoc* del estudio ADVANCE⁵, que demostró una relación significativa entre hipoglucemia grave y muerte cardiovascular (HR: 3,78; IC: 2,34-6,11). No se encontró una relación temporal entre hipoglucemia grave y mortalidad y tampoco existía una relación dosis-respuesta, por lo que los autores cuestionan que la hipoglucemia grave pudiera tener un papel causal en la mortalidad o solo sea un marcador de riesgo o de vulnerabilidad para la aparición de complicaciones.

En cuanto a la relación de las hipoglucemias con la aparición de ECV global en DM2, el estudio ADVANCE⁵ demostró específicamente la asociación de hipoglucemia grave con ECV (HR: 2,88; IC: 2,01-4,12). El resto de la evidencia proviene de estudios observacionales: en uno de ellos se demuestra una relación significativa entre ECV e hipoglucemia de cualquier tipo en DM2 tras 4 años de seguimiento (HR: 2; IC: 1,63-2,44)²⁶; otro estudio describe una asociación entre hipoglucemias y ECV (OR: 1,79; IC: 1,69-1,89)³¹, y, finalmente se ha descrito que la hipoglucemia grave o no grave supone un HR de 2,09 (IC: 1,63-2,67) de asociar ECV²⁹. Además, un estudio transversal observó que las hipoglucemias sintomáticas estaban transversalmente asociadas con sujetos con DM2 y ECV frente a los que no presentaba ECV (OR: 3,73; IC: 1,31-10,65)³². De nuevo estos datos no permiten establecer una relación causal.

En sujetos con DM1, los grandes ensayos clínicos realizados^{16,33} no mostraron mayor mortalidad total o cardiovascular o ECV en el grupo de tratamiento intensivo que, además, presentaba mayor incidencia de hipoglucemias. Un estudio retrospectivo español encuentra una asociación entre antecedentes de hipoglucemia grave y desarrollo de ECV, que desaparece al ajustar por edad y duración de la DM³⁴. Por último, en el *EURODIAB Prospective Complications Study*³⁵, con 2.181 pacientes con DM1 seguidos durante más de 7 años, la incidencia de ECV no se asoció con la frecuencia de hipoglucemia grave.

Hipoglucemia y riesgo de fractura en el paciente con diabetes mellitus

Recomendaciones

- Recomendamos considerar que los episodios de hipoglucemia están asociados con un aumento del riesgo de fracturas en pacientes con DM (1⊕⊕○○).
- Sugerimos estrategias terapéuticas dirigidas a prevenir las caídas relacionadas con hipoglucemias y mejorar la salud ósea en los pacientes con DM y fragilidad (2⊕○○○).

Evidencia

La DM, las caídas y las fracturas son procesos comunes en personas de edad avanzada. Las caídas están relacionadas con lesiones en diferentes órganos y, particularmente, fracturas³⁶. Los pacientes con DM2 presentan diversos factores de riesgo para caídas y fracturas: edad avanzada, menor actividad física, neuropatía periférica y autonómica, disminución de la visión, amputación de miembros inferiores, deficiencia de vitamina D y tratamiento con glitazonas³⁷. Los fármacos antidiabéticos pueden influir en el riesgo de fracturas por diversos mecanismos incluyendo el riesgo de hipoglucemias y caídas.

Un estudio observacional reciente ha evaluado la asociación entre hipoglucemia y fracturas relacionadas con caídas en una cohorte de 361.210 pacientes con DM2³⁸. En este estudio, los pacientes con episodios de hipoglucemia presentaban un riesgo un 70% mayor de fracturas relacionadas con caídas que los pacientes sin hipoglucemias (OR = 1,70; IC 95%: 1,58-1,53). Las fracturas de cadera y vertebrales fueron las más comunes. En otro estudio observacional de casos y controles de una cohorte de 1.945 pacientes con DM2 seguidos durante más de 4 años el tratamiento insulínico estaba significativamente asociado con fracturas en varones (OR = 3,20; IC 95%: 1,32-7,74)³⁹. El resto de la evidencia disponible procede de series de casos y descripciones de casos aislados en pacientes con DM1 y DM2, mayoritariamente asociados a convulsiones.

Hipoglucemia y ejercicio físico

Recomendaciones

- Recomendamos la AMGC en todos los pacientes con DM1, antes, durante y después de la práctica de ejercicio físico (1⊕○○○).

- Recomendamos reducir el bolo de insulina rápida antes del ejercicio (cuando el ejercicio se realiza 90-120 min tras este) y/o modificar la ingesta de CH para prevenir la hipoglucemia (1⊕⊕○○).
- Recomendamos ingerir CH antes de iniciar el ejercicio si la glucemia es menor de 100 mg/dl y después del ejercicio según la glucemia (1⊕⊕○○).
- Sugerimos reducir la insulina después del ejercicio y/o tomar CH después del ejercicio (2⊕⊕○○) para evitar la hipoglucemia posterior a la actividad física.
- En pacientes con DM2 en tratamiento con SU o repaglinida y/o insulina recomendamos comprobar la glucemia antes del ejercicio físico (1⊕○○○) y ajustar el tratamiento farmacológico para prevenir la hipoglucemia asociada al ejercicio (1⊕⊕○○).

Evidencia

En los pacientes con DM1 debe determinarse la glucemia capilar antes, durante, poco después y varias horas tras la finalización del ejercicio⁴⁰. Si la duración del ejercicio es superior a 30 min y se realiza 2-3 h tras la inyección de análogos rápidos o 4-6 h tras insulina regular, se debe considerar la reducción entre el 50 y el 90% de la dosis de insulina dependiendo de la intensidad y duración del ejercicio planeado^{41,42}. Además se debería ingerir una cantidad extra de CH (10-20 g) si la glucemia antes del ejercicio es menor de 100 mg/dl^{43,44}. La ingesta de glucosa (bebidas o alimentos fortificados) a un ritmo de 1 g/kg/h mejora el rendimiento y reduce el riesgo de hipoglucemia⁴⁵.

El efecto hipoglucemiante es mayor en los 60-90 min posteriores a la actividad física⁴⁶, aunque persiste 6-15 h tras su finalización⁴⁷. Además se reduce la respuesta contrarreguladora lo que puede afectar a la percepción de la hipoglucemia⁴⁸. Realizar un *sprint* de 10 s a máxima intensidad, antes o después del ejercicio⁴⁹, reduce el riesgo de hipoglucemia inmediatamente después del ejercicio al inducir una respuesta de catecolaminas. La ingesta de 5 mg/kg de cafeína previamente al ejercicio reduce la hipoglucemia durante y después del ejercicio⁵⁰. También se recomienda reducir la dosis de insulina basal después del ejercicio según la intensidad y duración de este. Tras la actividad es recomendable comprobar la glucemia y tomar un suplemento de unos 15-20 g de CH si la glucemia es inferior a 120 mg/dl. El momento de la ingesta de CH después del ejercicio afecta la síntesis de glucógeno a corto plazo: dentro de los 30 min después del ejercicio (1,0-1,5 g CH/kg a intervalos de 2 h hasta 6 h) da lugar a mayores niveles de glucógeno que cuando la ingesta se retrasa 2 h⁵¹.

En pacientes con DM2 tratados con insulina y/o SU o repaglinida existe también un aumento del riesgo durante y tras el ejercicio, especialmente si la glucemia previa es inferior a 100 mg/dl⁴⁴. Para prevenir la hipoglucemia se recomienda reducir la medicación oral⁵² o la dosis de insulina antes y posiblemente después del ejercicio^{52,53}. En ejercicios de larga duración (más de 60-90 min) o no planificados se recomienda la ingesta de suplementos de CH según su duración e intensidad⁴³; una vez acabada la actividad se recomienda comprobar la glucemia e ingerir 15-20 g de CH si es inferior a 120 mg/dl.

Manejo nutricional de la hipoglucemia

Recomendaciones

- Recomendamos determinar el contenido de CH, ya sea mediante recuento, intercambio o por estimación basada en la experiencia, como estrategia esencial para conseguir un buen control glucémico y prevenir la hipoglucemia en pacientes en tratamiento con insulina (1⊕⊕⊕○).
- Recomendamos una dieta con bajo índice glucémico para disminuir los episodios de hipoglucemia, tanto en niños como en adultos (1⊕⊕○○).
- Durante un proceso intercurrente agudo, además de hidratación suficiente y AMGC, recomendamos la ingesta adecuada de CH para evitar la hipoglucemia (1⊕⊕⊕○).

Evidencia

Aunque la composición óptima de macronutrientes de la dieta para los pacientes con DM es controvertida⁵⁴, se acepta universalmente que la gestión del contenido de CH es fundamental para un correcto control glucémico⁵⁵. La *American Diabetes Association* recomienda el recuento de CH como el mejor método de control de la glucemia, fomentando al mismo tiempo el consumo de granos enteros y fibra^{56,57}.

Además del contenido de CH, es importante el índice glucémico (IG) y la carga glucémica. Diversos estudios clínicos sugieren que las dietas de bajo IG son particularmente eficaces en caso de insulinoresistencia, sobrepeso u obesidad y tratamiento insulínico⁵⁸. Un metaanálisis de Cochrane ha demostrado que una dieta con CH de bajo IG mejora el control glucémico, reduce el riesgo cardiovascular y disminuye el riesgo de hipoglucemia⁵⁹.

El recuento, tipo y distribución de CH es particularmente importante en pacientes en tratamiento con insulina rápida^{60,61}. En caso de insulinización intensiva es esencial la educación por profesionales expertos para mantener la seguridad en las estimaciones⁶². El tratamiento con insulina premezclada precisa de la administración de alimentos con contenido estimado en CH de forma regular según las necesidades, mientras que en la terapia bolo-basal o con ISCI la estimación del contenido de CH de las ingestas permite adaptar la dosis de insulina rápida necesaria.

Las cantidades moderadas de alcohol ingeridas con la comida no aumentan significativamente el riesgo de hipoglucemia, pero sí la ingesta elevada de alcohol o la ingesta aislada sin CH⁶³.

Intervenciones farmacológicas en diabetes mellitus: terapia oral

Recomendaciones

- Recomendamos el uso de metformina como primera opción en la DM2 por el bajo riesgo de hipoglucemia y por sus efectos beneficiosos sobre parámetros metabólicos y posiblemente sobre la morbilidad cardiovascular (1⊕⊕⊕⊕). En caso de contraindicación o intolerancia a metformina, recomendamos monoterapia con un fármaco oral con bajo riesgo de hipoglucemia, especialmente en

pacientes con algún factor de riesgo de hipoglucemias graves (1⊕⊕⊕○).

- Recomendamos antes de iniciar tratamiento con SU o repaglinida evaluar los factores de riesgo para hipoglucemias y las posibles interacciones con fármacos que pueden potenciar su acción hipoglucemiante (1⊕⊕⊕⊕).
- Recomendamos evitar SU de acción prolongada, como la clorpropamida o la glibenclamida, por su mayor riesgo de hipoglucemias (1⊕⊕⊕⊕).
- Recomendamos una reevaluación inmediata del régimen terapéutico en pacientes con hipoglucemias graves o inadvertidas que estén en tratamiento con SU o repaglinida, y considerar el uso de otro fármaco sin riesgo de hipoglucemias (1⊕⊕⊕○).
- Sugierimos en pacientes con DM2 con terapia dual, HbA1c cercana al objetivo terapéutico y riesgo elevado de hipoglucemia utilizar una triple combinación de fármacos que no induzcan hipoglucemias (2⊕⊕○○).

Evidencia

Una reciente revisión de la *Agency for Healthcare Research and Quality*⁶⁴ muestra un riesgo de hipoglucemia leve o moderada 3-7 veces superior para SU o glinidas (sin diferencias entre ambas) frente a metformina, glitazonas o inhibidores de DPP4 (IDPP4), sin diferencias entre ellos. La incidencia de hipoglucemia grave no fue diferente entre las distintas monoterapias. La revisión concluye recomendando la metformina como fármaco de primera elección en monoterapia por sus efectos sobre la HbA1c, el peso y los lípidos, con bajo riesgo de hipoglucemias y bajo coste. Dos grupos farmacológicos no incluidos en esta revisión, inhibidores de alfa-glucosidasas e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), muestran en monoterapia una incidencia de hipoglucemia similar a placebo. Los inhibidores de la alfa-glucosidasa han mostrado similar incidencia de hipoglucemias que metformina o IDPP4 pero menor que SU⁶⁵⁻⁶⁸.

La prevalencia de hipoglucemia leve en pacientes que toman SU es del 16-20%⁶⁹. Recomendamos evaluar los factores de riesgo para hipoglucemias (tabla 1) y las posibles interacciones con fármacos que pueden potenciar su acción hipoglucemiante (tabla 2) antes de iniciar tratamiento con SU o glinidas^{8,70}, eligiendo otro grupo terapéutico si el paciente presenta riesgo de hipoglucemia. Debe evitarse el uso de SU con mayor duración de acción (clorpropamida, glibenclamida) por su mayor frecuencia de hipoglucemias en comparación con las SU de acción más corta (glipizida, gliclazida, glimepirida) o las glinidas⁷¹⁻⁷³.

Como segunda opción, la revisión de la *Agency for Healthcare Research and Quality* mostró un mayor riesgo de hipoglucemias leves o moderadas para pacientes con terapias en combinación comparado con monoterapia⁶⁴. El riesgo relativo (RR) de hipoglucemia fue 5,8 para la combinación SU-metformina frente a glitazona-metformina, y 1,8 para metformina-glinida frente a metformina-glitazona, sin diferencias significativas en la combinación metformina-glitazona frente a metformina-IDPP4.

En 2 metaanálisis, SU y glinidas se asociaron a un riesgo aumentado de hipoglucemia de 4,6-8,9 y 7,5-10,5 veces respectivamente en comparación con placebo. No se observó

Tabla 1 Factores de riesgo para hipoglucemias en la diabetes mellitus tipo 2

<i>Factores de riesgo convencionales (exceso absoluto o relativo de insulina)</i>	
Dosis excesiva, inadecuada o errónea de insulina o secretatogo	
Empleo de sulfonilureas de acción prolongada (glibenclamida, clorpropamida)	
Disminución de aporte exógeno de glucosa (ayuno nocturno, omisión de comidas, malnutrición)	
Utilización aumentada de glucosa (ejercicio)	
Disminución de producción endógena de glucosa (ingesta de alcohol, insuficiencia hepática)	
Aumento de la sensibilidad a la insulina (tras pérdida de peso, incremento de ejercicio físico regular, mejoría del control glucémico o durante la noche)	
Disminución del aclaramiento de insulina (insuficiencia renal)	
<i>Factores de riesgo para insuficiencia autonómica asociada a hipoglucemia</i>	
Deficiencia absoluta de insulina endógena	
Historia de hipoglucemias graves, inadvertidas o recientes	
Control glucémico agresivo	
<i>Factores de riesgo para sufrir consecuencias graves tras una hipoglucemia</i>	
Profesiones de riesgo (conductores, trabajos en altura, cuerpos de seguridad...)	
Cardiopatía: enfermedad coronaria, arritmias	
Ancianos	
Pacientes con frecuentes ingresos hospitalarios	

Tabla 2 Interacciones con fármacos que pueden potenciar su acción hipoglucemiante

Mecanismo de acción	Fármacos
Desplazamiento de las proteínas plasmáticas	Salicilatos, fenilbutazona, sulfonamidas, warfarina, fibratos
Disminución del metabolismo hepático	Warfarina, inhibidores de la MAO, cloramfenicol, fenilbutazona
Actividad hipoglucemiante intrínseca	Salicilatos, fenfluramina, alcohol, inhibidores de la MAO, beta-bloqueadores, quinina, pentamidina, otros fármacos antidiabéticos
Excreción renal disminuida	Salicilatos, probenecid, alopurinol
Enmascaramiento de signos autonómicos de hipoglucemia	Beta-bloqueadores
Mecanismo desconocido	Gatifloxacina

MAO: monoaminooxidasa.

incremento de riesgo con glitazonas, inhibidores de alfa-glucosidasa o IDPP4 en comparación con placebo^{74,75}. La incidencia de hipoglucemia para los inhibidores de SGLT2 en doble o triple terapia es similar a placebo, y menor que glipizida en el caso de dapagliflozina (3,4 vs. 39,7%)⁷⁶.

Algunos consensos contemplan la posibilidad de añadir un tercer fármaco no insulínico y de mecanismo de acción complementario a la terapia dual, cuando el paciente presenta mal control metabólico y la HbA1c no está muy elevada (menor del 8,5%)⁷⁷. Si el riesgo de hipoglucemia es alto, deben seleccionarse fármacos con bajo riesgo de hipoglucemia.

Intervenciones farmacológicas en diabetes mellitus: terapias subcutáneas

Recomendaciones

- Recomendamos el uso de análogos de insulina basal para disminuir el riesgo de hipoglucemia, especialmente la hipoglucemia nocturna (1⊕⊕⊕○).
- Recomendamos el uso de análogos de insulina rápida para disminuir el riesgo de hipoglucemia posprandial (1⊕⊕○○).
- En pacientes en tratamiento con ISCI recomendamos el uso de análogos de insulina rápida (aspart o lispro) para disminuir el riesgo de hipoglucemia (1⊕⊕○○).
- En pacientes con DM2 y obesidad recomendamos el uso de agonistas de glucagón-like peptide (GLP-1), en segunda o tercera línea, por su bajo riesgo de hipoglucemia, potencia antidiabética y sus efectos adicionales de reducción ponderal (1⊕⊕⊕○).

Evidencia

El uso de análogos de insulina ha demostrado reducir el riesgo de hipoglucemia comparado con las insulinas humanas. Considerando los análogos de insulina basal, en DM1 tanto glargina⁷⁸ como detemir⁷⁹ han demostrado reducir la incidencia de hipoglucemia total y especialmente la hipoglucemia nocturna. En pacientes con DM2 los análogos basales se asocian a un menor riesgo de hipoglucemia, especialmente nocturna (50% de reducción), en comparación con insulina NPH^{80,81}. En un metaanálisis del *National Institute for Health and Clinical Excellence*, las tasas de hipoglucemia fueron significativamente menores en los pacientes tratados con insulina glargina (RR: 0,89; IC 95%: 0,83-0,96) o insulina detemir (RR: 0,68; IC 95%: 0,54-0,86) comparado con NPH⁸².

Los análogos de insulina rápida también han mostrado reducir la frecuencia de hipoglucemias respecto a la insulina regular⁸³⁻⁸⁶. Por último, en pacientes portadores de ISCI, tanto aspart como lispro reducen la tasa de hipoglucemias e inducen un mejor control de la glucemia posprandial⁸⁷⁻⁹⁰.

Degludec es un nuevo análogo de insulina basal con una mayor duración de acción que consigue un control glucémico comparable a glargina aunque con un efecto superior sobre la glucemia basal. En un reciente metaanálisis⁹¹ la incidencia de hipoglucemia fue menor en pacientes tratados con degludec comparado con glargina (DM2, RR hipoglucemia total: 0,83 e IC 95%: 0,74-0,94; RR hipoglucemia nocturna:

0,68 e IC 95%: 0,57-0,82; DM1, RR hipoglucemia nocturna: 0,75 e IC 95%: 0,60-0,94).

Los agonistas del receptor de GLP-1 son un grupo terapéutico que en la DM2 aportan un potente efecto normoglucemiante junto con un bajo riesgo de hipoglucemia y efectos positivos sobre el peso⁹². Los episodios de hipoglucemia se presentan fundamentalmente en asociación con SU o insulina⁹². En el programa de ensayos clínicos *Liraglutide Effect and Action in Diabetes* (LEAD), la incidencia global de hipoglucemia asociada a liraglutida osciló entre 0,03 y 1,9 eventos/paciente/año, sin diferencias respecto a placebo para la dosis de 1,2 mg⁹³. El tratamiento con liraglutida 1,8 mg también conlleva un riesgo de hipoglucemia escaso, aunque ligeramente superior a placebo, en los estudios en combinación con SU: 0,47 vs. 0,17 eventos/paciente/año en el estudio LEAD-1-SU⁹⁴; 0,6 vs. 0,2 eventos/paciente/año en LEAD-4⁹⁵; 0,06 y 1,2 (hipoglucemia mayor y menor respectivamente) vs. 0 y 1,0 eventos/pacientes/año en LEAD-5⁹⁶.

El tratamiento con exenatida también asocia un bajo riesgo de hipoglucemia. En los estudios *Diabetes Therapy Utilization: Researching Changes in A1C, Weight and Other Factors Through Intervention with Exenatide Once Weekly [DURATION] 1-5*), el 13% de los pacientes tratados con exenatida semanal y el 16% de los tratados con exenatida 2 veces/día presentaron algún episodio de hipoglucemia menor, aunque la incidencia en pacientes no tratados con SU fue del 1% y menor del 1% respectivamente⁹⁷. En los ensayos clínicos de comparación directa, la incidencia de hipoglucemia menor fue inferior en el grupo de liraglutida respecto a exenatida (liraglutida: 1,93 vs. exenatida: 2,60 eventos/paciente/año; RR: 0,55; IC 95%: 0,34-0,88; p=0,0131) y fue similar frente a exenatida semanal (liraglutida: 10,8% vs. exenatida semanal: 8,9%; p=0,374), a pesar de un efecto significativamente superior de liraglutida sobre el control glucémico^{93,97,98}. En pacientes insuficientemente controlados con insulina basal con o sin SU, la incidencia de hipoglucemia sintomática fue más frecuente con un nuevo análogo, lixisenatida (42,9%), comparado con placebo (23,6%), aunque fue similar en ambos grupos (32,6 vs. 28,3%) cuando se excluían los pacientes tratados con SU, y no se presentaron casos de hipoglucemia grave⁹⁹.

Otras situaciones con influencia sobre la hipoglucemia

Recomendaciones

- Recomendamos mayor atención a los sujetos diabéticos con menor índice de masa corporal (IMC) y mayor duración de la enfermedad por el mayor riesgo de hipoglucemia grave (1⊕⊕⊕○).
- Recomendamos intensificar los cuidados para prevenir la hipoglucemia en pacientes con insuficiencia renal, neuropatía autonómica (1⊕⊕⊕⊕) o presencia de úlceras periféricas (1⊕⊕○○○).

Evidencia

El IMC se asocia inversamente al riesgo de hipoglucemia grave. Un IMC mayor de 30 kg/m² se asoció con una

incidencia 35% menor de hipoglucemia grave que un IMC menor de 25 kg/m² (HR: 0,65; IC 95%: 0,5-0,85)¹⁰⁰. En el estudio ADVANCE⁴ por cada unidad de aumento del IMC se produjo un descenso del 5% en el riesgo de hipoglucemia grave (HR: 0,95; IC 95%: 0,93-0,98). La duración de la DM también constituye un factor de riesgo para hipoglucemia grave en DM2¹⁰¹ y DM1¹⁰², con un incremento del riesgo del 2% por cada año de DM a partir de una evolución de unos 10-15 años⁴.

La insuficiencia renal¹⁰⁰ y la neuropatía periférica¹⁰³ asocian también un mayor riesgo de hipoglucemia grave, mientras que la presencia de úlceras periféricas se asocia positivamente con el riesgo de hospitalización por hipoglucemia (OR: 1,71; IC 95%: 1,2-2,44)¹⁰⁴.

Hipoglucemia en situaciones especiales

Gestación

Recomendaciones

- Recomendamos un control glucémico estricto antes de la gestación y en el primer trimestre, evitando tanto las fluctuaciones de glucemia como las hipoglucemias (1⊕⊕○○○).
- Recomendamos realizar educación diabetológica a la paciente y a quienes convivan con ella para prevenir y tratar las hipoglucemias eficazmente, aconsejando AMGC antes y una hora después de las comidas, al acostarse y entre las 2 y 4 AM si existe sospecha de hipoglucemia nocturna (1⊕⊕○○○).
- Recomendamos el uso de detemir como insulina basal, asociada a análogos rápidos (aspart y lispro) (1⊕⊕○○○).

Evidencia

Durante la gestación los objetivos de control glucémico son más rigurosos² lo que aumenta el riesgo de hipoglucemias¹⁰⁵, sobre todo inadvertidas y graves, en el primer trimestre del embarazo. La alteración de la respuesta contrarreguladora ante la hipoglucemia y la presencia de náuseas o vómitos contribuyen a esta situación.

Constituyen factores de riesgo para hipoglucemia grave: antecedentes de hipoglucemia grave en el año previo, hipoglucemias inadvertidas, mayor duración de la DM, HbA1c baja pregestacional, glucemias fluctuantes y uso excesivo de inyecciones suplementarias de insulina. La distribución no es homogénea, de forma que el 10% de las pacientes sufren el 60% de los eventos¹⁰⁶.

Los análogos rápidos lispro y aspart son seguros en el embarazo¹⁰⁷, e inducen menor frecuencia de hipoglucemias y fluctuaciones glucémicas en algunos estudios, aunque no en todos⁸⁶. En el embarazo no existe un beneficio claro del uso de ISCI respecto al riesgo de hipoglucemia¹⁰⁸. En cuanto a los análogos basales, glargina parece segura¹⁰⁹ pero todavía no hay suficientes estudios que avalen su uso en la gestante, mientras que detemir sí tiene autorizado su uso¹¹⁰ al igual que NPH (categoría B para ambas).

Anciano

Recomendaciones

- Recomendamos objetivos de control individualizados en el anciano, considerando de forma prioritaria el riesgo de hipoglucemia (1⊕⊕⊕○).
- Recomendamos realizar educación diabetológica adaptada al paciente y a quienes convivan con él, necesaria para prevenir y tratar las hipoglucemias eficazmente (1⊕⊕○○○).
- Sugerimos la AMGC, especialmente ante cualquier alteración de la situación neurológica (2⊕○○○○).

Evidencia

Las hipoglucemias son frecuentes en el anciano con DM, más vulnerable a las mismas por su peor situación física, nutricional, cognitiva, de respuesta contrarreguladora y de capacidad de reacción¹¹¹. Las comorbilidades y polifarmacia aumentan aún más el riesgo de hipoglucemias graves e inadvertidas¹¹². En ellos predomina la clínica neuroglucopénica, y hay riesgo de daño neurológico^{113,114} y físico (caídas, arritmias, etc.)¹¹⁵.

La hipoglucemia grave tiene gran impacto sobre la adherencia al tratamiento, la calidad de vida¹¹⁶ e incluso la mortalidad del anciano^{101,117}, ocasionando ingresos hospitalarios frecuentes¹¹⁸ generalmente ligados al tratamiento con SU o insulina. El tratamiento intensivo para obtener un control glucémico estricto se asocia a un mayor riesgo de hipoglucemia grave, lo que obliga a una individualización del tratamiento, considerando como factores de riesgo la edad¹⁰¹, la disminución de la función renal, el enlentecimiento en la regulación y contrarregulación hormonal, el estado de hidratación, el apetito variable, la ingesta nutricional y la polifarmacia¹¹⁹.

Tratamiento de la hipoglucemia

Recomendaciones

- Recomendamos en pacientes conscientes el tratamiento del episodio de hipoglucemia preferentemente con 15 g de glucosa, o con cualquier CH que contenga esta cantidad. Este tratamiento debe repetirse a los 15 min si al realizar una glucemia capilar persiste la hipoglucemia. Cuando la glucemia ha vuelto a valores normales, recomendamos consumir un suplemento de CH de absorción lenta para prevenir una nueva hipoglucemia (1⊕⊕○○○).
- Recomendamos en pacientes inconscientes la administración de glucagón por inyección subcutánea (1⊕⊕○○○).
- Recomendamos en pacientes tratados con insulina, SU o repaglinida evaluar periódicamente los conocimientos acerca de la detección y el tratamiento de la hipoglucemia, así como recordar la necesidad de llevar siempre consigo CH suficientes para el tratamiento de una hipoglucemia y disponer de glucagón (1⊕○○○○).

Evidencia

Para el tratamiento de la hipoglucemia (glucemia capilar menor de 70 mg/dl) se recomienda la administración de 15 g

Tabla 3 Alimentos que contienen 15 g de hidratos de carbono

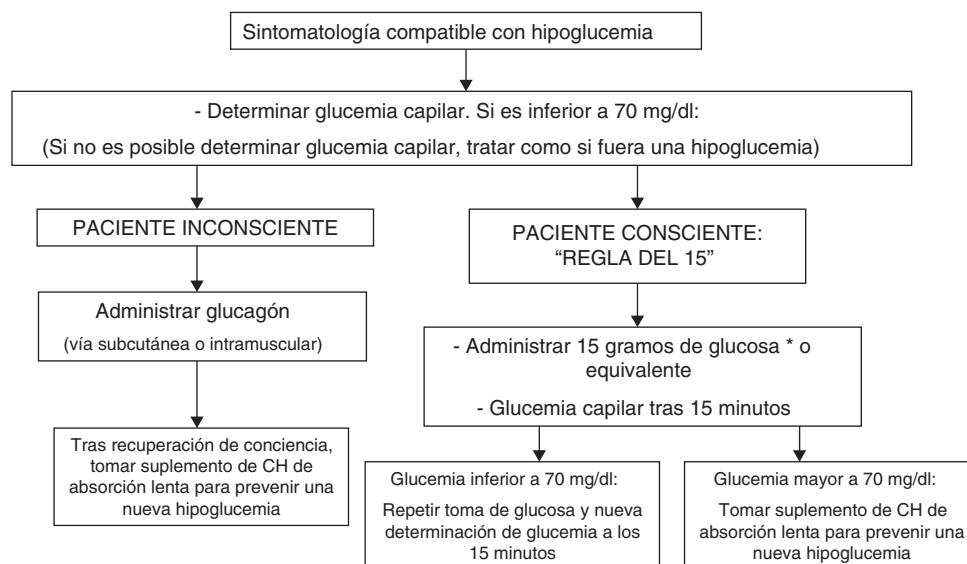
15 g de glucosa (3 tabletas de 5 g o equivalente)
Dos sobres o 3 cucharillas de postre de azúcar disueltas en agua
175 ml de zumo o refresco
15 ml (una cucharada sopera) de miel
Un vaso de leche
Una pieza de fruta
Tres galletas

de glucosa (fig. 1) o equivalente^{2,120} (tabla 3). En un estudio aleatorizado con 41 pacientes con DM1 que comparó el efecto de 7 métodos de tratamiento (glucosa en solución, pastillas o gel, sacarosa en solución o pastillas, solución de polisacárido hidrolizado y zumo de naranja)¹²¹, el aumento de las cifras de glucemia fue similar para todos los compuestos, salvo para el gel y el zumo de naranja, que no mostraron efecto a los 10 min y causaron una menor elevación de la glucemia a los 20 min¹²¹. Por lo tanto, es preferible el tratamiento con glucosa oral por su efecto más rápido sobre la glucemia y la mejora de los síntomas¹²¹ en comparación con otras opciones (leche o zumo de naranja) con efecto más lento¹²², aunque en caso de no disponer de glucosa la ingesta de cualquier CH es válida.

No se recomienda el tratamiento de la hipoglucemia con alimentos ricos en grasas (dulces, chocolate), ya que retrasan la absorción de CH y puede traducirse en una mayor excursión hiperglucémica posterior. Tampoco se recomienda la ingesta de preparados que asocian cafeína y/o fructosa a la glucosa por la ausencia de evidencia acerca de sus efectos. Si el paciente presenta síntomas compatibles con hipoglucemia pero no dispone de glucómetro para su confirmación, se recomienda tratar la situación como si fuera una hipoglucemia¹²⁰.

Los episodios de hipoglucemia grave pueden requerir la administración de glucagón por inyección subcutánea o intramuscular y debe comprobarse periódicamente que el paciente dispone de este fármaco. El efecto del glucagón está alterado en pacientes con enfermedad hepática avanzada y en aquellos que han consumido alcohol (más de 2 medidas) en las horas previas¹²⁰. No se han observado diferencias en función de la vía de administración del glucagón (subcutánea frente a intramuscular)¹²³. En caso de hipoglucemia grave en un contexto sanitario y si se dispone de acceso venoso es preferible la administración de glucosa al 50% (50 ml intravenosa) que la de glucagón (intravenosa o intramuscular), por su efecto más rápido en la resolución de la glucemia^{124,125}.

Asimismo, es importante que todos los pacientes que reciban tratamiento con insulina y/o SU o repaglinida sean adiestrados no solo en el reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia sino también en las medidas para su correcto tratamiento. El conocimiento de estas medidas debe reevaluarse periódicamente durante el seguimiento de los pacientes, así como recordar al paciente la necesidad de llevar consigo CH suficientes para el tratamiento de un episodio de hipoglucemia.



*Esta opción es preferible sobre las demás por su efecto más rápido en la glucemia y la corrección de los síntomas

Figura 1 Tratamiento de la hipoglucemia. CH: hidratos de carbono.

Hipoglucemia inadvertida

Recomendaciones

- Recomendamos considerar los factores de riesgo convencionales y aquellos que indican alteración de la contrarregulación en pacientes con hipoglucemias de repetición (1⊕⊕⊕⊕).
- Recomendamos en pacientes con hipoglucemia asintomática evitar la hipoglucemia durante al menos 2 a 3 semanas para mejorar la percepción de la hipoglucemia (1⊕⊕○○).

Evidencia

Los episodios recurrentes de hipoglucemia disminuyen la respuesta contrarreguladora simpaticoadrenal y de glucagón en un círculo vicioso que hace que los pacientes sean más vulnerables a episodios de hipoglucemia inadvertida¹ (fig. 2).

Existen diferentes estrategias para la prevención y manejo de la hipoglucemia inadvertida (tabla 4)¹²⁶⁻¹²⁹. La medida fundamental es evitar las hipoglucemias para revertir la pérdida de respuesta contrarreguladora, lo que puede mejorar la percepción de la hipoglucemia tras unos 3 días y restituir la respuesta a esta en unas 3 semanas.

En pacientes con DM1 e hipoglucemia inadvertida la ISCI reduce a la mitad los episodios de hipoglucemia y especialmente las hipoglucemias graves (de 1,25 a 0,05 eventos/año)¹³⁰. En caso de hipoglucemias recurrentes graves, el trasplante de páncreas e islotes de células pancreáticas debe ser considerado como una opción terapéutica¹⁰.

Objetivo de control metabólico en pacientes con hipoglucemia

Recomendaciones

- Recomendamos fijar objetivos de control glucémico menos agresivos en personas con DM que han sufrido hipoglucemias (especialmente graves) o cuando se considere que su riesgo de hipoglucemia es mayor (1⊕⊕⊕⊕).
- Sugerimos en estos casos un objetivo de HbA1c entre 7 y 8%, o superior si existe un alto riesgo (2⊕⊕○○).
- Recomendamos flexibilizar los objetivos de control glucémico en pacientes de alto riesgo cardiovascular (1⊕⊕⊕○).
- Recomendamos establecer objetivos de control más ambiciosos en DM2 si el tratamiento antidiabético incluye fármacos con bajo riesgo de hipoglucemia (1⊕⊕⊕○).
- Sugerimos reducir la variabilidad glucémica para disminuir el riesgo de hipoglucemia y alcanzar objetivos de HbA1c más estrictos (2⊕⊕○○).

Evidencia

El tratamiento intensivo de la DM se asocia con un mayor riesgo de hipoglucemias. En DM2, 2 metaanálisis recientes muestran un mayor riesgo de hipoglucemia grave en el grupo de tratamiento intensivo (HR: 2,48; IC 95%: 1,91-3,21)¹³¹ y (OR: 3,01; IC: 1,47-4,60)¹³². Algunas características de los pacientes se asocian a mayor riesgo de hipoglucemia y deben considerarse para fijar un objetivo de control glucémico menos estricto (tabla 1).

Entre los pacientes tratados con insulina, el riesgo de hipoglucemia es mayor en aquellos con menor glucemia media y mayor variabilidad glucémica (medida como

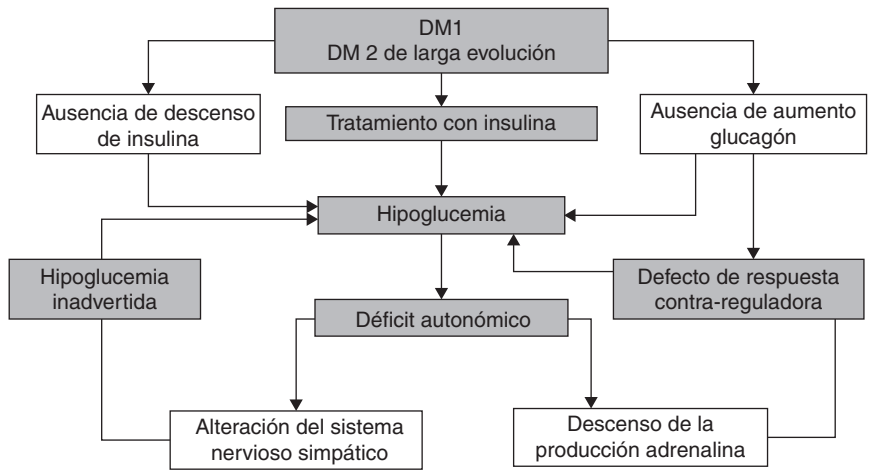


Figura 2 Fisiopatología de la hipoglucemia inadvertida. DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

desviación estándar en AMGC)¹³³, por lo que se concluye que el riesgo de hipoglucemia asociado a la intensificación del tratamiento en DM2 podría minimizarse abordando la reducción de la variabilidad glucémica. En este sentido, se ha propuesto que la variabilidad glucémica podría influir en el riesgo de hipoglucemia de forma independiente del tipo de tratamiento empleado (insulinosensibilizadores, fármacos secretagogos orales o insulina) y del control glucémico global¹³⁴.

Aunque se recomiendan objetivos de control glucémico menos estrictos en pacientes en riesgo de hipoglucemia grave¹³⁵ no se especifican cifras concretas de HbA1c y, especialmente, de glucemia basal y posprandial, por lo que el criterio clínico resulta insustituible.

que se restablezca la normoglucemia y antes de realizar actividades que puedan incrementar su riesgo (ejercicio) o sean potencialmente peligrosas (conducir, cuidado de niños, trabajos de riesgo) (1⊕⊕⊕⊕).

- Recomendamos comprobar periódicamente la técnica de AMGC, los resultados y la capacidad para tomar decisiones adecuadas en función de estos (1⊕○○○).
- Recomendamos la monitorización continua de la glucosa (MCG) en pacientes con hipoglucemia inadvertida o con hipoglucemias frecuentes (1⊕○○○).
- Sugerimos utilizar la MCG en la DM1, ya que reduce el tiempo en hipoglucemia en comparación con la AMGC aunque no el número de hipoglucemias graves o totales (1⊕⊕⊕○).

Utilidad de la automonitorización de glucemia capilar

Recomendaciones

- Recomendamos la AMGC cuando se sospeche la presencia de hipoglucemia, después del tratamiento de esta hasta

Evidencia

La importancia de la AMGC, como parte integral en el tratamiento intensivo de la DM1 y en la DM2 tratada con SU o repaglinida y/o insulina es clara, ya que minimiza el riesgo de hipoglucemia y ayuda a su identificación. La frecuencia recomendada de AMGC se resume en la [tabla 5](#)^{2,136}.

Tabla 4 Estrategias para la prevención y manejo de la hipoglucemia inadvertida

Opciones	Mecanismo	Observaciones
<i>Ajuste de objetivos glucémicos</i>	Evitar la hipoglucemia	Dos a 3 semanas es suficiente para mejorar la percepción de la hipoglucemia
<i>Optimización del tratamiento de insulina</i>	Evitar la hipoglucemia	El efecto sobre la contrarregulación depende de la eficacia de evitar la hipoglucemia
<i>Terapia farmacológica</i>		
Alanina ¹²⁶	Estimular la respuesta del glucagón	Ausencia de datos de ensayos clínicos
B ₂ -adrenérgicos ¹²⁶	Aumentar el efecto de la adrenalina	Ausencia de datos de ensayos clínicos
Derivados de las metilxantinas ¹²⁷	Estímulo del sistema nervioso central	Su tolerancia puede limitar el efecto de uso a largo plazo
Fructosa ¹²⁸	Modulación del sentido de la hipoglucemia	Ausencia de datos de ensayos clínicos
Educación diabetológica ¹²⁹	Mejorar la detección exacta de la hipoglucemia	Se necesita un programa intensivo y no todos los estudios confirman su eficacia

Tabla 5 Recomendaciones de automonitorización de la glucemia capilar

Modalidad de tratamiento	Frecuencia de AMGC
Bolo-basal o ISCI	3-4 determinaciones/día
Insulina no intensiva	2-3 determinaciones/día
Insulina basal	1-2 determinaciones/día
- La frecuencia de las determinaciones debe aumentar durante el ajuste de fármacos –insulina, sulfonilureas o repaglinida– y en pacientes con hipoglucemias frecuentes y/o inadvertidas	
- La AMGC se recomienda también en situación de ayuno, y antes de actividades peligrosas como conducir, o que exigen una función cognitiva intacta como quedar al cuidado de niños	

AMGC: automonitorización de glucemia capilar; ISCI: infusión subcutánea continua de insulina.

Fuente: American Diabetes Association² y Bergenstal et al.¹³⁶.

En niños y adolescentes con DM1, una mayor frecuencia de AMGC se asoció a mejor HbA1c (hasta un 20% por determinación adicional entre 2 y 5 al día) y a menores complicaciones agudas, incluida la hipoglucemia¹³⁷. El beneficio sobre la calidad de vida o en el control metabólico en pacientes con DM2 no tratados con insulina es discutido y los datos sobre su eficacia en la prevención de hipoglucemias son discordantes^{138,139}.

La precisión de la AMGC es muy dependiente del usuario y del instrumento¹⁴⁰, por lo que debe revisarse periódicamente su técnica, la necesidad de realización de AMGC, su frecuencia y momento de realización, así como los conocimientos del paciente sobre las medidas a tomar en función del valor de la AMGC¹⁴⁰.

El efecto de la MCG sobre las hipoglucemias graves no está totalmente establecido^{141,142}. Podría ser útil en sujetos con hipoglucemias muy frecuentes y/o inadvertidas, especialmente en pacientes con buen control. En pacientes con DM1 con HbA1c menor del 7,5% la MCG redujo el tiempo en hipoglucemia (0,48 vs. 0,97 h/día; $p=0,03$), aunque no el número de hipoglucemias, mejorando el control glucémico y sin hipoglucemias graves¹⁴³. No obstante, no se ha demostrado un beneficio claro sobre el riesgo de hipoglucemia (grave y no grave) frente a la AMGC¹⁴⁴⁻¹⁴⁸ salvo una discreta reducción en el tiempo en hipoglucemia (23% o 15 min/día)^{149,150}.

Hipoglucemia y actividad laboral

Recomendaciones

- Sugerimos que el empleador facilite turnos estables al paciente con DM y permita la realización de autocontroles de glucemia capilar y la toma de CH durante la jornada laboral (2⊕○○○).
- Sugerimos la adecuación de la legislación vigente para la obtención de licencias para actividades de riesgo (conducción de vehículos, armas, seguridad aérea, cuerpos de seguridad del estado) a las nuevas realidades, como la utilización de medicamentos con menor riesgo de hipoglucemias (2⊕○○○).

Evidencia

La presencia de hipoglucemias es un factor limitante para el trabajador con DM, siendo un factor de exclusión en determinadas profesiones. Supone un aumento de absentismo laboral, reduce la productividad y la calidad de vida⁶. El estudio individualizado de cada caso por el médico, la selección de terapias con bajo riesgo de hipoglucemia y la educación del paciente en el manejo de esta, son fundamentales para mantener unos estándares de calidad y seguridad laboral¹⁵¹.

La aparición de nuevos fármacos con bajo riesgo de hipoglucemia ha permitido el acceso de pacientes con DM2 a actividades en que tradicionalmente la hipoglucemia constituía un problema: conducción de transportes públicos, aviones, trenes, supervisión de tráfico aéreo o motorizado; trabajos relacionados con armas (policía, ejército) o con riesgo de caída (electricista, trabajo en tejados). En algunos de ellos, la DM tratada con insulina aún sigue siendo excluida. En el resto, se limita en función de la frecuencia o gravedad de crisis de hipoglucemia¹⁵².

Según la legislación vigente de Seguridad Aérea Española¹⁵², padecer una DM1 implica la pérdida o no consecución de la licencia de vuelo. En la DM2 únicamente se permite el uso de metformina y alfa-glucosidasas; no existen recomendaciones actualizadas sobre terapias incretínicas y tiazolidinedionas.

En lo relativo al carné de conducir, para el grupo 1 (A1, A2, B1 y B2) no debe existir DM con inestabilidad metabólica grave o que requiera asistencia hospitalaria y, en el caso del grupo 2 (C1, C2, D y E), se excluye además la DM1¹⁵³. En las renovaciones de licencia, es obligatorio un informe médico favorable, siendo el período de vigencia para la DM1 o DM2 con insulina menor que para el resto. La legislación para los Cuerpos y Fuerzas de Seguridad del Estado es excluyente con la DM sin considerar el tratamiento o el riesgo de hipoglucemia.

Se desaconsejan los turnos de trabajo variables «en diabéticos insulín dependientes, aunque pueden adaptarse, con educación y adecuando dieta e insulina a los requerimientos laborales». El turno de noche será factible si el paciente es capaz de adaptar sus necesidades de insulina. En el personal sanitario (médicos o enfermeras), «por sus conocimientos y acceso a los recursos sanitarios en caso de urgencia» se justifica menos la exclusión de estos turnos. Se recomienda asimismo, que se eviten las temperaturas extremas que puedan provocar deshidrataciones o precipitar hipoglucemias¹⁵⁴.

Financiación

Este documento de consenso ha contado con financiación externa mediante una beca de la Fundación de la Sociedad Española de Endocrinología (FSEEN), a través de una subvención educativa ilimitada (*unrestricted grant*) de los laboratorios Novo Nordisk y FAES Farma. Los patrocinadores no han influido en ninguna etapa de la elaboración del documento ni han tenido acceso a su contenido.

Contribución en la elaboración del manuscrito —autor (tema)—

Laboratorios: A: Almirall; AZ: Astra-Zeneca; B: Boehringer Ingelheim; BMS: Bristol-Myers Squibb; E: Esteve; F: Ferrer; FF: Faes Farma; GSK: Glaxo Smith Kline; i: Intarticia J: Janssen-Cilag; L: Lilly; MSD: MSD; N: Novartis; NN: Novo Nordisk; R: Roche; SA: Sanofi-Aventis; T: Takeda.

Ó Moreno (Definición y clasificación de hipoglucemia), ponente/consultor: NN, L, MSD, N, B. JF Merino (Hipoglucemia en la diabetes tipo 1), investigador clínico: NN, L, SA, MSD, AZ; ponente/consultor: NN, L, MSD, N, B, AZ, BMS, E, SA, FF. M Botella (Hipoglucemia en la diabetes tipo 2), investigador clínico: SA, L, MSD; ponente: NN, L, SA, MSD, R, GSK. M Gargallo (Hipoglucemia y enfermedad cardiovascular), ponente/consultor: AZ, BMS, B, NN, MSD, SA. M Muñoz (Hipoglucemia y riesgo de fractura en el paciente con diabetes mellitus), investigador clínico: NN, J, GSK; ponente/consultor: NN, GSK, FF. J Escalada (Hipoglucemia y ejercicio físico), ponente/consultor: AZ, B, BMS, L, NN, MSD, SA, A. D Bellido (Manejo nutricional de la hipoglucemia), investigador clínico: L, R. SA, MSD, NN; ponente/consultor: L, N, NN, AZ, E, SA. JJ Gorgojo (Intervenciones farmacológicas en diabetes mellitus: terapia oral), consultor/ponente/investigador: NN, L, SA, GSK, A, N, MSD, BMS, AZ, D, F. R Reyes (Intervenciones farmacológicas en diabetes mellitus: terapias subcutáneas), investigador clínico: NN, J; ponente/consultor: NN, SA, GSK, FF, A, N. A. Becerra (Otras situaciones con influencia sobre la hipoglucemia), investigador clínico: NN, L, GSK, N, R, SA; ponente/consultor: L, NN, GSK, N, R, SA, A, AZ, E, FF. M López de la Torre (Hipoglucemia en situaciones especiales), consultor/ponente/investigador: NN, L, SA, GSK, A, N, MSD, BMS, FF, AZ, D, F. P Mezquita (Tratamiento de la hipoglucemia), investigador clínico: L, R, SA, NN, MSD, B; ponente/consultor: L, A, N, NN, AZ, BMS, E, MSD, SA, FF. A Soto (Hipoglucemia inadvertida), investigador clínico L, R, SA, NN, T; ponente/consultor: L, A, T, N, NN, AZ, E, SA, FF. F Gómez Peralta (Objetivo de control metabólico en pacientes con hipoglucemia), investigador: L, SA, NN, B; ponente/consultor: L, N, NN, AZ, BMS, E, MSD, as. E Jódar (Utilidad de la automonitorización de glucemia capilar), investigador B, GSK, J, L, MSD, NN, i; ponente/consultor: FF, L, N, NN; N González (Hipoglucemia y actividad laboral), ponente NN, L, B, L, R, N, MSD, GSK, FF.

Conflicto de intereses

Ningún autor ha reportado conflicto de intereses relevante con la elaboración de este artículo. La versión final del artículo ha sido aprobada por todos los autores. Todos los autores han contribuido por igual en la elaboración del documento.

Bibliografía

1. Cryer PE. Hypoglycaemia: The limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia*. 2002;45:937–48.

2. American Diabetes Association. Position statement: Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S11–66.
3. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal R, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between severe symptomatic hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: Retrospective analysis from the ACCORD Study. *BMJ*. 2010;340:4909–18.
4. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al., ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 12;358:2560–72.
5. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363:1410–8.
6. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health*. 2011;14:665–71.
7. Swiglo BA, Murad MH, Schunemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: State-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:666–73.
8. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2005;28:1245–9.
9. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:709–28.
10. Choudhary P, Amiel SA. Hypoglycaemia: Current management and controversies. *Postgrad Med J*. 2011;87:298–306.
11. Frier BM. Defining hypoglycaemia: What level has clinical relevance? *Diabetologia*. 2009;52:31–4.
12. Swinnen SG, Mullins P, Miller M, Hoekstra JB, Holleman F. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. *Diabetologia*. 2009;52:38–41.
13. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:1902–12.
14. Tesfaye N, Seaquist ER. Neuroendocrine response to hypoglycemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1212:12–28.
15. Cryer PE. Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:1814–6.
16. 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.
17. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: Effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50:1140–7.
18. Reichard P, Pihl M. Mortality and treatment side-effects during long-term intensified conventional insulin treatment in the Stockholm Diabetes Intervention Study. *Diabetes*. 1994;43:313–7.
19. Lüddecke HJ, Sreenan S, Aczel S, Maxeiner S, Yeniquin M, Kozlovski P, on behalf of the PREDICTIVE Study Group. PREDICTIVE-a global, prospective observational study to evaluate insulin detemir treatment in types 1 and 2 diabetes: Baseline characteristics and predictors of hypoglycemia from the European Cohort. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:428–34.
20. Pickup J, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: Meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008;25:765–74.

21. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD005103.
22. Bron M, Marynchenko M, Yang H, Yu AP, Wu EQ. Hypoglycemia, treatment discontinuation, and costs in patients with type 2 diabetes mellitus on oral antidiabetic drugs. *Postgrad Med*. 2012;124:124–32.
23. Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care*. 2003;26:1176–80.
24. Sarkar U. Hypoglycemia is more common among type 2 diabetes patients with limited health literacy: The Diabetes Study of Northern California (DISTANCE). *J Gen Intern Med*. 2010;25:962–8.
25. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycemia and mortality in type 2 diabetes: Retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340:b4909.
26. Seaquist ER, Miller ME, Bonds DE, Feinglos M, Goff Jr DC, Peterson K, et al., ACCORD Investigators. The impact of frequent and unrecognized hypoglycemia on mortality in the ACCORD study. *Diabetes Care*. 2012;35:409–14.
27. Zhao Y, Campbell CR, Fonseca V, Shi L. Impact of hypoglycemia associated with antihyperglycemic medications on vascular risks in veterans with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:1126–32.
28. McCoy RG, van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2012;35:1897–901.
29. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, Yeh JS, Liu WL, Chan WL, et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes mellitus: A nationwide population-based study. *Diabetes Care*. 2013;36:894–900.
30. Bloomfield HE, Greer N, Newman D, MacDonald R, Carlyle M, Fitzgerald P, et al. Predictors and consequences of severe hypoglycemia in adults with diabetes –A systematic review of the evidence. VA-ESLP Project #09-009. 2012.
31. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Smith DM, Bouchard J, Brett J. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:1164–70.
32. Gitt AK, Bramlage P, Binz C, Krekmer M, Plate T, Deeg E, et al., DiaRegis Study Group. Co-morbid vascular disease: An analysis of the DiaRegis registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:765–72.
33. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al., Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643–53.
34. Giménez M, López JJ, Castell C, Conget I. Hypoglycaemia and cardiovascular disease in type 1 diabetes. Results from the Catalan National Public Health registry on insulin pump therapy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;96:e23–5.
35. Gruden G, Barutta F, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Stehouwer CD, Witte DR, et al. Severe hypoglycemia and cardiovascular disease incidence in type 1 diabetes: The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*. 2012;35:1598–604.
36. Mayne D, Stout NR, Aspray TJ. Diabetes, falls and fractures. *Age Ageing*. 2010;39:522–5.
37. Khazai NB, Beck GR, Umpierrez GE. Diabetes and fractures: An overshadowed association. *Curr Opin Endocrinol Diab Obes*. 2009;16:435–45.
38. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Ruiz K, Bouchard J. Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:634–43.
39. Monami M, Cresci B, Colombini A, Pala L, Balzi D, Gori F, et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: A case-control study. *Diabetes Care*. 2008;31:199–203.
40. Kourtoglou GI. Insulin therapy and exercise. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93:S73–7.
41. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care*. 2001;24:625–30.
42. Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, Garnier JP, Vexiau P, Duvallat A, et al. Glucose response to intense aerobic exercise in type 1 diabetes: Maintenance of near euglycaemia despite a drastic decrease in insulin dose. *Diabetes Care*. 2003;26:1316–7.
43. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 suppl 1:S58–62.
44. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care*. 2010;33:e147–67.
45. Hernandez JM, Moccia T, Fluckley JD, Ulbrecht JS, Farrell PA. Fluid snacks to help persons with type 1 diabetes avoid late onset post-exercise hypoglycaemia. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:904–10.
46. McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N, Davey RJ, Youngs LM, Davis EA, et al. Glucose requirements to maintain euglycaemia after moderate intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:963–8.
47. MacDonald MJ. Postexercise late-onset hypoglycaemia in insulin-independent diabetic patients. *Diabetes Care*. 1997;20:22–5.
48. Sandoval DA, Aftab Guy DL, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Effects of low and moderate antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53:1798–806.
49. Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW, Fournier PA. A 10-s sprint performed prior to moderate-intensity exercise prevents early post-exercise fall in glycaemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50:1815–8.
50. Gallen IW, Ballav C, Lumb A, Carr J. Caffeine supplementation reduces exercise induced decline in blood glucose and subsequent hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes (T1DM) treated with multiple daily insulin injection (MDI). ADA. 2010. Abstract 1184-P.
51. Gallen IW, Hume C, Lumb A. Fuelling the athlete with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:130–6.
52. Larsen JJ, Dela F, Madsbad S, Vibe-Petersen J, Galbo H. Interaction of sulfonylureas and exercise on glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22:1647–54.
53. Galbo H, Tobin L, van Loon LJ. Responses to acute exercise in type 2 diabetes, with an emphasis on metabolism and interaction with oral hypoglycemic agents and food intake. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32:567–75.
54. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:505–16.

55. Franz MJ, Boucher JL, Green-Pastors J, Powers MA. Evidence-based nutrition practice guidelines for diabetes and scope and standards of practice. *J Am Diet Assoc.* 2008;108 Suppl 1:S52-8.
56. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care.* 2002;25:148-98.
57. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: A systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care.* 2012;35:434-45.
58. Buyken AE, Toeller M, Heitkamp G, Karamanos B, Rottiers R, Bugge M, et al., EURODIAB IDDM Complications Study Group. Glycemic index in the diet of European outpatients with type 1 diabetes: Relations to glycated hemoglobin and serum lipids. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:574-81.
59. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1:CD006296.
60. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and intervention for diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2008;31(S1):S61-78.
61. Morris S, Wylie-Rosett J. Medical nutrition therapy: A key to diabetes management and prevention. *Clinical Diabetes.* 2010;26:12-8.
62. Dyson PA, Kelly T, Deakin A, Duncan A, Frost G, Harrison Z, et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med.* 2011;28:1282-8.
63. Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: A systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140:211-9.
64. Bennett WL, Balfe LM, Faysal JM. AHRQ's Comparative effectiveness research on oral medications for type 2 diabetes: A summary of the key findings. *J Manag Care Pharm.* 2012;18(1-a):S3-20.
65. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GE, van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: Results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2005;28:154-63.
66. Pan C, Yang W, Barona JP, Wang Y, Niggl M, Mohideen P, et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: A 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet Med.* 2008;25:435-41.
67. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care.* 2010;33:2217-24.
68. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2012;66:446-56.
69. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: Pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care.* 2005;28:2948-61.
70. Chu J, Stolbach A. Sulfonyleurea agent poisoning. Uptodate. Literature review current through Dec 2012. 2012, Última actualización: 23 de julio.
71. Szoke E, Gosmanov NR, Sinkin JC, Nihalani A, Fender AB, Cryer PE, et al. Effects of glimepiride and glyburide on glucose counterregulation and recovery from hypoglycemia. *Metabolism.* 2006;55:78-83.
72. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: Comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2007;147:386-99.
73. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care.* 2007;30:389-94.
74. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA.* 2010;303:1410-8.
75. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:810-20.
76. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open.* 2012;2, pii: e001007.
77. Inzucchi SE, Bergenstal JM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al., American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;35:1364-79.
78. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torloni E, et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: A 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and largine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care.* 2003;26:1490-6.
79. De Leeuw I, Vague P, Selam JL, Skeie S, Lang H, Draeger E, et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7:73-82.
80. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1269-74.
81. Riddle MC. The Treat-to-Target and related studies. *Endocr Pract.* 2006;12 Suppl 1:71-9.
82. CG87 Type 2 diabetes-newer agents (a partial update of CG66): short guideline. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&to=44318> [consultado 15 Feb 2013].
83. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA.* 2003;289:2254-64.
84. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD003287.
85. Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S, Wolffenbuttel BH, Koelendorf K, Friberg HH, et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: A double-blind, randomised, crossover trial in subjects with type1 diabetes. *Diabet Med.* 2004;21:769-75.
86. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2005;165:1337-44.
87. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII: Results of a double-blind crossover study. *Diabetes.* 1997;46:440-3.
88. Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, Raskin P, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin

- infusion: A randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:439-44.
89. Radermecker RP, Scheen AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: Efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20:178-88.
90. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Horvath K, Sawicki PT, Beck P, et al. Meta-analysis of short-acting insulin analogues in adult patients with type 1 diabetes: Continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy. *Diabetologia*. 2004;47:1895-905.
91. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: A pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:175-84.
92. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:728-42.
93. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD006423.
94. Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al., LEAD-1 SU study group. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*. 2009;26:268-78.
95. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al., LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009;32:1224-30.
96. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al., Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): A randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52:2046-55.
97. Ridge T, Moretto T, Macconell L, Pencek R, Han J, Schulteis C, et al. Comparison of safety and tolerability with continuous (exenatide once weekly) or intermittent (exenatide twice daily) GLP-1 receptor agonism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01639.x> [Epub ahead of print].
98. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): A randomised, open-label study. *Lancet*. 2013;381:117-24.
99. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A, EFC10887 GETGOAL-Asia Study Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulphonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab*. 2012;14: 910-7.
100. Katz ML, Volkering LK, Anderson BJ, Laffel LM. Contemporary rates of severe hypoglycaemia in youth with type 1 diabetes: Variability by insulin regimen. *Diabet Med*. 2012;29:926-32.
101. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340:b5444.
102. Wagner VM, Grabert M, Holl RW. Severe hypoglycaemia, metabolic control and diabetes management in children with type 1 diabetes in the decade after the Diabetes Control and Complications Trial - a large-scale multicentre study. *Eur J Pediatr*. 2005;164:73-9.
103. Akram K, Pedersen-Bjergaard U, Carstensen B, Borch-Johnsen K, Thorsteinsson B. Frequency and risk factors of severe hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: a cross-sectional survey. *Diabetic Med*. 2006;23:750-6.
104. Quilliam BJ, Simeone JC, Ozbay AB. Risk Factors for hypoglycemia-related hospitalization in patients with type 2 diabetes: A Nested Case-Control Study. *Clin Ther*. 2011;33:1781-91.
105. Rosenn B, Miodovnik M, Holcberg G. Hypoglycemia: The price of intensive insulin therapy for pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Obst Gyn*. 1995;85: 417-22.
106. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycaemia during pregnancy in women with type 1 diabetes. *Diab Med*. 2012;29:558-66.
107. Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, Vice PA. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *QJM*. 2001;94:255-60.
108. Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obs Gyn*. 2007;197:447-56.
109. Lepercq J, Lin J, Hall GC, Wang E, Dain MP, Riddle MC, et al. Meta-analysis of maternal and neonatal outcomes associated with the use of insulin glargine versus NPH insulin during pregnancy. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:649070.
110. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35:2012-7.
111. Alagiakrishnan K, Mereu L. Approach to managing hypoglycaemia in elderly patients with diabetes. *Postgrad Med*. 2010;122:129-37.
112. Avila-Fematt FM, Montana-Alvarez M. Hypoglycemia in the elderly with diabetes mellitus. *Rev Invest Clin*. 2010;62:366-74.
113. Bree AJ, Puente EC, Daphna-Iken D, Fisher SJ. Diabetes increases brain damage caused by severe hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297:E194-201.
114. Abbaszadeh Ahranjani S, Tabatabaei-Malazy O, Pajouhi M. Diabetes in old age, a review. *J Diab Met Dis*. 2009;8: 113-28.
115. Chelliah A, Burge MR. Hypoglycaemia in elderly patients with diabetes mellitus: Causes and strategies for prevention. *Drugs Aging*. 2004;21:511-30.
116. Barendse S, Singh H, Frier BM, Speight J. The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in type 2 diabetes: A narrative review. *Diab Med*. 2012;29:293-302.
117. Duckworth W, Abairra C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360: 129-39.
118. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365:2002-12.
119. Huelgas RG, Díez-Espino J. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin (Barc)*. 2013;140, 134.e1-134.e12.
120. Canadian Diabetes Association. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *CMAJ*. 2008;32 Suppl 1.

121. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, Pudar H, Dhunpath I, Letanoux M, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solution, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med.* 1990;150:589-93.
122. Brodows RG, Williams C, Amatruda JM. Treatment of insulin reactions in diabetics. *JAMA.* 1984;252:3378-81.
123. Amano J, Wranne L. Hypoglycaemia in childhood diabetes. II. Effect of subcutaneous or intramuscular injection of different doses of glucagon. *Acta Paediatr Scand.* 1988;77:548-53.
124. Patrick AW, Collier A, Hepburn DA, Steedman DJ, Clarke BF, Robertson C. Comparison of intramuscular glucagon and intravenous dextrose in the treatment of hypoglycaemic coma in an accident and emergency department. *Arch Emerg Med.* 1990;7:73-7.
125. Collier A, Steedman DJ, Patrick AW, Nimmo GR, Matthews DM, MacIntyre CC, et al. Comparison of intravenous glucagon and dextrose in treatment of severe hypoglycemia in an accident and emergency department. *Diabetes Care.* 1987;10:712-5.
126. Saleh TY, Cryer PE. Alanine and terbutaline in the prevention of nocturnal hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care.* 1997;20:1231-6.
127. Watson JM, Sherwin RS, Deary IJ, Scott L, Kerr D. Dissociation of augmented physiological, hormonal and cognitive responses to hypoglycaemia with sustained caffeine use. *Clin Sci (Lond).* 2003;104:447-54.
128. Gabriely I, Shamon H. Fructose normalizes specific counterregulatory responses to hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2005;54:609-16.
129. Hopkins D, Lawrence I, Mansell P, Thompson G, Amiel S, Campbell M, et al. Improved biomedical and psychological outcomes 1 year after structured education in flexible insulin therapy for people with type 1 diabetes the U.K. DAFNE experience. *Diabetes Care.* 2012;35:1638-42.
130. Gimenez M, Lara M, Conget I. Sustained efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes subjects with recurrent non-severe and severe hypoglycemia and hypoglycemia unawareness: A pilot study. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12:517-21.
131. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52:2288-98.
132. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19:604-12.
133. Murata GH, Hoffman RM, Shah JH, Wendel CS, Duckworth WC. A probabilistic model for predicting hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. The Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Arch Intern Med.* 2004;164:1445-50.
134. Monnier L, Wojtuszczyk A, Colette C, Owens D. The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13:813-8.
135. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EAM, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care.* 2009;32:187-92.
136. Bergenstal RM, Gavin 3rd JR, Global Consensus Conference on Glucose Monitoring Panel. The role of self-monitoring of blood glucose in the care of people with diabetes: report of a global consensus conference. *Am J Med.* 2005;118 Suppl 9A: 1S-6S.
137. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R, DPV- Wiss-Initiative. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2011;12: 11-7.
138. Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SD. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;18:CD005060.
139. Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N, Aberdeen Health Technology Assessment Group. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: Systematic review. *Health Technol Assess.* 2010;14:1-140.
140. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al., National Academy of Clinical Biochemistry. Position statement executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011;34: 1419-23.
141. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1464-76.
142. Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, Tamborlane WV, Bode BW, Buckingham B, et al., Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1378-83.
143. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34: 795-800.
144. Hoeks LB, Greven WL, de Valk HW. Real-time continuous glucose monitoring system for diabetes: A systematic review. *Diabet Med.* 2011;28:386-94.
145. Langendam M, Luijck YM, Hooft L, Devries JH, Mudde AH, Scholten RJ. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD008101.
146. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157:336-47.
147. Golden SH, Sapis TJ. Methods for insulin delivery and glucose monitoring in diabetes: Summary of a comparative effectiveness review. *Manag Care Pharm.* 2012;18 6 Suppl: S1-17.
148. Golden SH, Brown T, Yeh HC, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, et al. Methods for insulin delivery and glucose monitoring: Comparative effectiveness. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Jul. Report No.: 12-EHC036-EF. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.
149. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: Meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ.* 2011;343:d3805.
150. Floyd B, Chand P, Hall S, Phillips C, Alema-Mensah E, Strayhorn G, et al. Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6:1094-102.
151. Anderson JE, Greene MA, Griffin Jr JW, Kohrman DB, Lorber D, Saudek CD, et al., American Diabetes Association. Diabetes and employment. *Diabetes Care.* 2012;1 Suppl: S94-8.

152. Ministerio de Fomento. ORDEN FOM/1267/2008, de 28 de abril, por la que se modifican la Orden de 21 de Mar de 2000, y la Orden FOM/2157/2003, de 18 de julio, que regulan diversos requisitos de las licencias de la tripulación de vuelo de aviones y helicópteros civiles, relativos a la organización médico-aeronáutica y la autorización de los centros médico-aeronáuticos y médicos examinadores. 2008.
153. Ministerio de la Presidencia. REAL DECRETO 772/1997, de 30 de May, por el que se aprueba el Reglamento General de Conductores. 1997.
154. Vicente-Herrero MT, Sanchez-Juan MJ, Terradillo-García MJ, Aguilar-Jiménez E, Capdevilla-García L, Ramírez-Iñiguez de la Torre MV, et al. Minusvalía e incapacidad en la diabetes y sus complicaciones. Una revisión de la legislación española. *Av Diabetol*. 2010;26:451–5.