

Hipoglucemia en pacientes con diabetes: estrategias para reducir el riesgo

ROOPA MEHTA*

Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México

RESUMEN

La hipoglucemia es la complicación aguda más frecuente de la diabetes *mellitus* (DM), y representa el factor principal que limita el control glucémico en individuos con DM tipo 1 y tipo 2. El uso de nuevos tratamientos y/o tecnologías que pueden reducir el riesgo de hipoglucemia, así como la educación del paciente son fundamentales para que pueda reconocer dichos episodios y así, actuar adecuadamente para prevenirlos y tratarlos.

Palabras clave: Hipoglucemia. Diabetes *mellitus*. Control glucémico.

INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia es la complicación aguda más frecuente de la diabetes *mellitus* (DM), y representa el principal factor limitante para el control glucémico¹⁻⁴.

Dirección para correspondencia:

*Roopa Mehta

E-mail: roopamehta@yahoo.com

ABSTRACT

Hypoglycemia is the most frequent acute complication of diabetes mellitus (DM), and represents the main limiting factor for glycemic control in individuals with type 1 and type 2 DM. The use of new treatments and/or technologies that can reduce the risk for hypoglycaemia, as well as the education of the patient so that he/she knows how to recognize episodes of hypoglycemia and act appropriately to prevent or treat them, are essential to minimize the risk of hypoglycaemia. In this article we review the impact of hypoglycaemia, and the role that different insulin analogs and new technology in diabetes can play to achieve better glycemic control and reduce episodes of hypoglycemia and its consequences. (REV MEX ENDOCRINOL METAB NUTR. 2019;6:140-52)

Corresponding author: Roopa Mehta, roopamehta@yahoo.com

Key words: Hypoglycemia. Diabetes Mellitus. Glycemic control.

En individuos con DM, la hipoglucemia puede definirse como un episodio de baja concentración de glucosa plasmática baja que exponen al individuo a un daño potencial⁵. Aunque los valores para definir hipoglucemia pueden ser variables según el estudio y la población estudiada, tradicionalmente, se

Fecha de recepción: 25-09-2018

Fecha de aceptación: 30-03-2019

considera hipoglucemia un nivel de glucosa < 70 mg/dl^{2,5,6}. Recientemente, la *American Diabetes Association* (ADA) y la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) publicaron un artículo sobre esta tema. En este documento consideran que un nivel por debajo de 54 mg/dl es más significativo para el diagnóstico de una hipoglucemia clínicamente importante; este umbral coincide con defectos de la respuesta contrarreguladora y síndrome de hipoglucemia inadvertida (SHI)⁶. La tabla 1 muestra la propuesta en este documento para el reporte de hipoglucemia en estudios clínicos.

La hipoglucemia ocurre en individuos con diabetes, debido al mal funcionamiento de los mecanismos contrarreguladores con los que el organismo cuenta para mantener las concentraciones de glucosa a niveles adecuados. La glucosa es el principal sustrato energético de los tejidos y el único que utiliza el cerebro. La homeostasis de la glucosa es resultado de la acción coordinada de diversos tejidos y hormonas. Puesto que el mantenimiento de los niveles adecuados de glucosa en la sangre es de suma importancia para la función cerebral, y por tanto para la supervivencia, existen mecanismos fisiológicos muy efectivos para corregir la hipoglucemia. En individuos con DM2 de corta evolución la respuesta contrarreguladora está conservada, razón por la que la incidencia de hipoglucemias es mucho menor que en los individuos con DM1, como se ha demostrado en diversos estudios poblacionales^{2,7,8}. Estos mecanismos contrarreguladores incluyen la liberación de catecolaminas y glucagón, que producen la mayoría de los síntomas adrenérgicos de hipoglucemia, como hambre, temblor, náuseas, vómitos, palpitaciones y diaforesis. Si continúa disminuyendo el nivel de glucosa en el cerebro, empiezan a aparecer los síntomas neuroglucopénicos, estos incluyen mareo, alteraciones de la concentración, confusión, cefalea, diplopía, disartria, letargia, déficits neurológicos focales, convulsiones y pudiendo llegar hasta el coma⁷.

El propósito de este artículo es revisar el impacto de la hipoglucemia tanto en la salud física y mental como en el ámbito socioeconómico, así como el papel que desempeñan los distintos análogos de la insulina, especialmente degludec (una insulina de acción ultralarga) y la nueva insulina glargina de

Tabla 1. Concentraciones propuestas de glucosa cuando se reporta hipoglucemia en los estudios clínicos

Nivel 1

Valor de alerta de 3.9 mmol/l (70 mg/dl) o menos. Este no debe ser reportado sistemáticamente en ensayos clínicos, aunque dependería del propósito del estudio

Nivel 2

Un nivel de glucosa < 3.0 mmol/l (< 54 mg/dl) es suficientemente bajo como para indicar hipoglucemia grave, clínicamente importante

Nivel 3

Hipoglucemia grave, definida por la ADA, implica deterioro cognitivo que requiere asistencia externa para su recuperación

Adaptada de International Hypoglycaemia Study Group, 2017⁶.

acción ultrarrápida, así como las bombas de insulina, para lograr el control glucémico, logrando así una reducción en los episodios de hipoglucemia.

LA MAGNITUD DEL PROBLEMA

En el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), en pacientes con DM1 la incidencia de hipoglucemias graves que requirieron asistencia de una tercera persona fue de 61.2 por 100 pacientes-año, aumentando su incidencia conforme disminuía la hemoglobina glucosilada (HbA1c)⁹. En el UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), en los pacientes con DM2 de reciente diagnóstico en tratamiento con insulina, la incidencia de hipoglucemias graves fue de 2.3 por 100 pacientes-año, con una incidencia más alta en aquellos que llevaban más tiempo recibiendo tratamiento con insulina¹⁰.

Sin embargo, en el mundo real, la incidencia y prevalencia de hipoglucemias podría ser más elevada, ya que la mayoría de los datos disponibles provienen de estudios clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de fármacos; estos estudios suelen excluir a los pacientes con alto riesgo de hipoglucemia, como los pacientes de edad avanzada, los que presentan hipoglucemias recurrentes o tienen comorbilidades, como insuficiencia renal. Además, estos estudios se llevan a cabo bajo condiciones controladas, con un

seguimiento regular de los pacientes, y a menudo establecen objetivos de tratamiento para cumplir los requisitos del estudio. Esta selección de pacientes y el diseño de los estudios probablemente sesgan e influyen en las tasas encontradas^{3,4,11}. De hecho, los estudios observacionales llevados a cabo hasta la fecha han reportado tasas de hipoglucemia no grave de 3.5 a 7.2 episodios al mes para DM1 y de 0.8 a 4.0 episodios al mes para DM2³.

Según una revisión sistemática y metaanálisis reciente de 46 estudios que incluyeron a 532,542 pacientes con DM2, la prevalencia de hipoglucemia leve/moderada es del 45% y la de hipoglucemia grave del 6%, y en promedio un individuo con DM2 experimenta 19 episodios leves/moderados y 0.8 episodios graves al año¹¹.

Asimismo, los resultados publicados del estudio Hypoglycaemia Assessment Tool (HAT)³, un estudio de no intervención, prospectivo a un mes, llevado a cabo en 27,585 pacientes de 24 países, aplicando cuestionarios de autoevaluación diariamente durante 28 días a personas con DM1 y DM2 que han usado insulina durante más de 12 meses, muestran que el 83% de los pacientes con DM1 y el 45.5% de los pacientes con DM2 reportaron algún episodio de hipoglucemia. Las tasas de cualquier episodio de hipoglucemia, hipoglucemia nocturna e hipoglucemia grave fueron de 73.3, 11.3 y 4.9 episodios por paciente-año para DM1 y de 19.3, 3.7 y 2.5 episodios por paciente-año para DM2, respectivamente.

Aunque tanto la ADA como la EASD reconocen la importancia de identificar y tratar las hipoglucemias, en el mundo real el nivel de comunicación entre los pacientes y sus médicos en lo que se refiere al reporte de hipoglucemias no es óptimo. Esto explica por qué los datos sobre hipoglucemias, especialmente las no graves, son limitados fuera del ámbito de los estudios clínicos⁴.

Poblaciones vulnerables

Algunos grupos de pacientes son especialmente vulnerables a las hipoglucemias, entre estos resaltan aquellos de edad avanzada y los que tienen insuficiencia renal.

Estudios epidemiológicos muestran que la hipoglucemia es la complicación metabólica más frecuente que experimentan los adultos de edad avanzada en EE.U.U.⁵, aunque su presencia y su gravedad son habitualmente subestimadas¹². Estos pacientes son los que suman más factores predisponentes, ya que presentan cambios fisiológicos asociados al envejecimiento que reducen la capacidad de reacción para prevenir o corregir una hipoglucemia; suelen acumular comorbilidades, polifarmacia, y pueden tener un cierto deterioro funcional y cognitivo¹².

La hipoglucemia también es especialmente prevalente en pacientes diabéticos con deterioro de la función renal. El riesgo de hipoglucemia en esta situación está asociado con la menor depuración de insulina, y la alteración de la gluconeogénesis renal y de las respuestas farmacodinámicas y farmacocinéticas a las terapias hipoglucemiantes¹³.

SÍNDROME DE HIPOGLUCEMIA INADVERTIDA

El SHI se caracteriza por la falta de reconocimiento de la hipoglucemia cuando los niveles de glucosa plasmática descienden a valores que fisiológicamente desencadenan la aparición de los síntomas adrenérgicos de alarma frente a la hipoglucemia. De este modo, la primera manifestación clínica será la neuroglucopenia, que en muchas ocasiones no permite al paciente controlar el episodio por sí mismo^{14,15}.

El SHI ocurre en aproximadamente el 40% de los pacientes con DM1 y con menor frecuencia en la DM2. Su etiología puede ser multifactorial, está asociado con la exposición crónica a episodios recurrentes de bajas concentraciones de glucosa y una respuesta inadecuada de las hormonas contrarreguladoras¹⁵.

El SHI aumenta 25 veces o más el riesgo de hipoglucemia grave, pudiendo culminar en coma, daño cerebral irreversible e incluso la muerte del paciente¹⁴.

La prevención y tratamiento del SHI es compleja, y solo puede conseguirse mediante una intervención

multifactorial que combine la atención clínica y la educación estructurada del paciente. Para la prevención de la SHI, la clave es evitar episodios de hipoglucemia; el uso de monitorización continua de glucosa, uso de análogos de insulina preferentemente y metas individualizadas son frecuentemente necesarios¹⁵.

EFFECTOS CARDÍACOS Y NEUROLÓGICOS DE LA HIPOGLUCEMIA

Desde el punto de vista fisiopatológico, la hipoglucemia desencadena la activación del sistema simpático-adrenal, lo que conduce a un aumento de las hormonas contrarreguladoras y, en consecuencia, a un aumento de la carga miocárdica y de la demanda de oxígeno. Además, la hipoglucemia desencadena cambios proinflamatorios, protrombóticos y aterogénicos que proporcionan el sustrato para posible isquemia miocárdica en algunos pacientes diabéticos que tienen alto riesgo cardiovascular^{16,17}.

Asimismo, la hipoglucemia ocasiona alteraciones electrofisiológicas que causan un acortamiento del intervalo P-R, depresión del segmento ST, aplanamiento de la onda T, reducción del área de la curva T y prolongación del intervalo Q-Tc^{16,17}.

Estos múltiples factores asociados a la hipoglucemia pueden contribuir a eventos cardiovasculares, como muerte súbita, arritmia, isquemia/infarto de miocardio y deterioro de la aterosclerosis^{16,17}.

En las últimas tres décadas, tres grandes estudios, que incluyen en total 22,000 pacientes, han examinado el efecto del tratamiento intensivo en los eventos cardiovasculares en pacientes con DM2: el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), el estudio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) y el VADT (Veteran's Affairs Diabetes Trial), encontraron asociaciones entre los episodios de hipoglucemia grave y un riesgo aumentado de eventos adversos¹⁸⁻²¹. Por ejemplo, un análisis retrospectivo epidemiológico del estudio ACCORD reportó que los pacientes con eventos de hipoglucemia grave

tenían un riesgo de mortalidad significativamente más alta que aquellos que no han tenido episodios de hipoglucemia grave (grupo intensivo, tasa de mortalidad anual, 2.8 vs. 1.25% [hazard ratio [HR]: 1.41; IC 95%: 1.03-1.93] y grupo estándar, 3.7 vs. 1.0% [HR: 2.30; IC 95%: 1.46-3.65]). Los investigadores no pudieron confirmar que la hipoglucemia fue la causa del aumento de mortalidad, pero mostraron que existe esta asociación²².

Igualmente, un estudio poblacional realizado en Taiwán con 77,611 pacientes con DM de nuevo diagnóstico encontró un aumento al doble en los desenlaces cardiovasculares adversos y hospitalización por cualquier causa en pacientes con DM2 con hipoglucemia sintomática²³.

Por su parte, el estudio ORIGIN (Outcomes Reduction with an Initial Glargine Intervention)²⁴, que comparó un régimen de insulina glargina titulado a una meta de glucosa en ayunas de 95 mg/dl (≤ 5.3 mmol/l) frente a control glucémico estándar, encontró una relación entre la hipoglucemia grave y los resultados cardiovasculares. Sin embargo, aunque la asignación al grupo de insulina glargina vs. tratamiento estándar se asoció con un mayor riesgo de hipoglucemia grave y no grave, el riesgo relativo de eventos cardiovasculares asociados con hipoglucemia fue más bajo entre los pacientes tratados con glargina.

Basándose en estos resultados, los autores sugerían que la hipoglucemia grave podría ser un marcador más que un acelerador de futuros eventos cardiovasculares, y que las personas con más propensión a experimentar hipoglucemias pueden tener otros atributos que les sitúen en riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares²⁴.

Sin embargo, aunque son muchos los factores que parecen estar implicados en los efectos cardíacos que puede tener la hipoglucemia, es necesario seguir investigando para demostrar una relación entre la hipoglucemia y los eventos cardiovasculares¹⁷.

Por otro lado, hay cada vez más evidencia de los efectos neurológicos de las hipoglucemias. El cerebro utiliza glucosa como principal fuente de energía; una hipoglucemia sistémica puede producir un marcado deterioro cognitivo y conduce finalmente al coma y a la muerte²⁵⁻²⁷.

El daño neuronal depende del grado y duración de la hipoglucemia. Entre los mecanismos que se han propuesto como involucrados en el daño neuronal por hipoglucemia se incluyen: activación de los receptores de glutamato, producción de radicales libres de oxígeno, liberación de zinc neuronal, activación de la poli (ADP ribosa) polimerasa 1 (PARP-1), y transición de la permeabilidad mitocondrial, que tienen como elemento común el daño oxidativo^{14,27}.

Las consecuencias de la hipoglucemia aguda, incluyendo los efectos sobre las funciones cognitivas y neuronales, se comprenden relativamente bien, y se sabe que la hipoglucemia grave repetida causa tanto muerte neuronal como deterioro cognitivo. Sin embargo, aunque se han documentado bien los efectos agudos de la hipoglucemia, no está claro si los efectos cognitivos son persistentes. Los resultados de algunos estudios de hipoglucemia y deterioro cognitivo han sido contradictorios, unos han reportado una asociación mientras que otros no han podido establecer ninguna relación. Además, se conoce poco sobre los efectos cognitivos de la hipoglucemia en etapas tardías de la vida, cuando el cerebro puede ser más vulnerable^{25,26}. En este sentido, se ha planteado la posibilidad de que exista una asociación bidireccional entre la hipoglucemia y el deterioro cognitivo, de modo que la hipoglucemia aumentaría el riesgo de deterioro cognitivo y demencia, y el deterioro cognitivo y la demencia aumentarían el riesgo de hipoglucemia, al limitar la capacidad de los pacientes de tratar adecuadamente la DM y reconocer los síntomas de los episodios de hipoglucemia y responder a estos con las medidas correctoras apropiadas²⁵.

IMPACTO SOCIOECONÓMICO DE LA HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia y el miedo a la hipoglucemia tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes con DM. Numerosos estudios han documentado el impacto de la hipoglucemia en la calidad de vida relacionada con la salud y en la satisfacción con el tratamiento, pero también han reportado un peor estado de salud general y de salud

mental y un mayor grado de ansiedad y preocupación en los pacientes con episodios de hipoglucemia en comparación con los diabéticos que no experimentan hipoglucemias².

Diversos estudios publicados han asociado los trastornos del ánimo con la hipoglucemia grave, y han sugerido que, tanto en diabéticos como en no diabéticos, la hipoglucemia aguda altera el humor produciendo cansancio y reducción del tono hedónico, y puede llevar a conductas depresivas^{5,14}.

Desde el punto de vista económico, la hipoglucemia acarrea una carga significativa para los sistemas de salud, tanto por un aumento de las visitas a los servicios de urgencia como por el uso de recursos en el primer nivel asistencial. En diversos estudios se ha podido documentar un incremento de los costos relacionados tanto con la diabetes como con todas las causas en los pacientes con hipoglucemia en comparación con los que no sufren episodios de hipoglucemia².

Asimismo, la hipoglucemia puede afectar el rendimiento en el trabajo el día siguiente, sobre todo después de un episodio nocturno, afectando por tanto la productividad en el puesto de trabajo.

Un estudio realizado en México basado en las respuestas a un cuestionario de 24 preguntas proporcionadas por médicos endocrinólogos de las instituciones más representativas del país, mostró que los eventos moderados y graves de hipoglucemia reportaron un costo estimado de tratamiento de 609.00 US\$ y 6,385 US\$, respectivamente. Asimismo, concluyó que los principales responsables del gasto en eventos graves de hipoglucemia fueron la hospitalización, la estancia en la unidad de cuidados intensivos y las visitas a médicos especializados²⁸.

Nuevos datos del estudio HAT muestran que en México la demanda de algún tipo de asistencia médica pasó del 63.3 al 70.3% tras un episodio de hipoglucemia en los pacientes con DM1, y del 60.1 al 71.4% en los pacientes con DM2. Asimismo, se reportó un 16.9% de ausentismo laboral y un 9.9% de ausentismo escolar³.

Este estudio mostró también que después de un episodio de hipoglucemia, el 60.9% de las personas

con DM2 y el 69.7% de aquellas con DM1 aumentaron la frecuencia de monitoreo de glucosa en la sangre; en el 3.4 y el 2.1%, respectivamente, aumentaron las hospitalizaciones; el 6.8% de las personas con DM2 y el 3.8% con DM1 aumentaron el contacto con los médicos o enfermeras al mes siguiente, y el 6.2 y 3.9%, respectivamente, disminuyeron su productividad debido al ausentismo laboral o escolar³.

El estudio HYPOS-1, un estudio de cohortes multicéntrico retrospectivo, que analizó datos de 2,229 pacientes consecutivos visitados en 18 consultas de diabetes, concluyó que los costos indirectos son los que más contribuyen a los costos totales asociados con la hipoglucemia y que, en comparación con la DM1, la DM2 requiere menos visitas a los servicios de urgencias y genera menos costos indirectos, pero se asocia con un uso más frecuente de los servicios hospitalarios²⁹.

NUEVAS TERAPIAS Y TECNOLOGÍA PARA EVITAR LA HIPOGLUCEMIA

Entre los principios relevantes para minimizar la hipoglucemia se incluyen la selección de fármacos (que tienen bajo riesgo para hipoglucemia), el uso de análogos de insulina y el uso de nuevas tecnologías de administración de insulina, así como la educación del paciente. La suspensión de una sulfonilurea o una glinida reduce el riesgo de hipoglucemia pero en general requerirá la adición de un hipoglucemiante alternativo para mantener el control glucémico. Sin embargo, las sulfonilureas son medicamentos baratos, ampliamente disponibles y de gran utilidad en la práctica clínica³⁰. Con respecto a los pacientes con DM1, y muchos de los pacientes con DM2 de larga evolución, la insulina es la única opción de tratamiento; en esta situación, un análogo de insulina puede proporcionar ventajas sobre la insulina humana convencional³¹.

Los avances en la terapia con insulina (nuevas formulaciones, combinaciones), así como los avances tecnológicos (nuevas bombas de insulina, glucómetros) se discuten a continuación.

Análogos de insulina vs. insulina humana regular

El tratamiento de la diabetes con insulina pretende imitar la función del páncreas. Sin embargo, cuando se inyecta al tejido subcutáneo puede ser demasiado lenta para simular la fase aguda de secreción pancreática de insulina que sigue a la ingesta de alimentos o demasiado rápida para simular la secreción de insulina basal. Por esta razón, desde su introducción como medida terapéutica se han hecho diversos intentos de modificar la estructura molecular a fin de optimizar su biodisponibilidad, y de esta manera obtener moléculas que se comporten de forma más fisiológica³².

En la actualidad, la mayoría de las insulinas comercializadas utilizan tecnología de ADN recombinante. La insulina preparada puede permanecer con la misma secuencia de aminoácidos que la insulina original y por ello se la denomina «insulina humana»; cuando la secuencia de aminoácidos es alterada intencionalmente, se producen análogos de insulina con perfiles farmacológicos diferentes. Según la duración de acción, las distintas preparaciones de insulina se clasifican en las siguientes categorías: análogos de acción rápida que incluyen la insulina lispro, aspártica y glulisina; insulina de acción rápida que incluye la insulina regular; insulina de acción intermedia o NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*), insulinas de acción prolongada, glargina U100 y detemir, y las insulinas de acción ultralarga, glargina U300 y degludec³² (Tabla 2). Los análogos de acción rápida tienen una modificación de la estructura de la insulina humana, que favorece una rápida disociación y formación de monómeros de insulinas estables. Estos análogos tratan de simular la fase aguda de secreción pancreática. Tienen un pico máximo de acción de 1-2 horas con un inicio de acción a los 5-20 minutos y una duración de la acción de 2 a 6 horas³¹⁻³³.

Cuando estos análogos se utilizan en régimen terapéutico se recomienda que se administren justamente antes de iniciar la ingesta (dentro de 10-15 minutos), a diferencia de la insulina humana regular, que debe inyectarse de 30-60 minutos antes de la ingestión de los alimentos³¹⁻³³.

A pesar de los mejores perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos, los actuales análogos de insulina

Tabla 2. Tipos de insulina disponibles

Tipo de insulina	Inicio de la acción	Pico máximo	Duración de la acción
Insulina de acción rápida (humana regular)	30-60 min	2-4 h	5-7 h
Análogos de acción rápida			
– Lispro	5-15 min	30 min-2 h	2-4 h
– Aspártica	5-20 min	30 min-3 h	3-5 h
– Glulisina	5-15 min	30 min-2 h	4-6 h
Análogos de acción intermedia			
– NPH	1-2 h	5-7 h	12-13 h
Análogos de acción prolongada			
– Glargina	1-2 h	Ninguno	20-24 h
– Detemir	1-2 h	Ninguno	16-24 h
Análogos de acción ultralarga			
– Degludec	¿?	10-12 h	> 42 h

NPH: *Neutral Protamine Hagedorn*.

Adaptada de De Luis, et al., 2013³¹; Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, 2009³², y Bejarano-Roncancio, 2012³³.

de acción rápida no replican con exactitud el perfil fisiológico de secreción de insulina. Por lo tanto, suele ser necesario un intervalo entre la inyección y la comida para alcanzar un control óptimo de la glucosa posprandial³⁴.

Una revisión reciente de la Cochrane comparando los análogos de insulina rápida con la insulina humana regular concluyó que los análogos eran ligeramente mejores que la insulina humana regular en lograr un buen control glucémico a largo plazo en DM1, y que el número de episodios de hipoglucemia era similar³⁵.

A principios de 2017, la Comisión Europea aprobó una formulación de insulina aspart ultrarrápida (Fiasp®) para el tratamiento de pacientes con DM1 y DM2 con inyecciones y con bomba de insulina.

Esta insulina ultrarrápida contiene dos excipientes, nicotamida y arginina, que resultan en una formulación estable y una absorción inicial más rápida después de la inyección subcutánea. Estas características pueden proporcionar un perfil más fisiológico y, en consecuencia, una mejoría de las excursiones glucémicas posprandiales³⁴.

La insulina aspart ultrarrápida se ha comparado con insulina aspart en DM1 (ONSET 1, n = 1.143)³⁶ y en DM2 (ONSET 2, n = 689)³⁷ en dos ensayos de 26 semanas, y con un régimen basal solo en personas con DM2 en un estudio de 18 semanas (ONSET 3, n = 236). Tanto en el ONSET 1 como en el ONSET 2 se demostró la no inferioridad de la insulina aspart ultrarrápida en

bolo, con una absorción más rápida que la insulina aspart convencional, y una glucosa posprandial significativamente más baja en la primera hora.

En el ONSET 1 se confirmó la no inferioridad de la insulina aspart ultrarrápida respecto a la forma convencional, tanto en la hora de la comida como posprandial en términos de cambio en relación con el valor basal en la HbA1c (diferencia estimada de tratamiento [ETD] hora de la comida: -0.15% [IC 95%: -0.23 a -0.07], -1.62 mmol/mol [IC 95%: -2.50 a -0.73]); posprandial: 0.04% [IC 95%: -0.04 a 0.12], 0.47 mmol/mol [IC 95%: -0.41 a 1.36]; p < 0.0001 para no inferioridad). La EDT en cuanto a la glucosa posprandial en la primera hora fue -1.18 mmol/l (IC 95%: -1.65 a -0.71), -21.21 mg/dl (IC 95%: -29.65 a -12.77) (p < 0.0001). En el ONSET 2, la ETD fue -0.59 mmol/l (IC 95%: -1.09 a -0.09), -10.63 mg/dl (IC 95%: -19.56 a -1.69) (p = 0.0198).

En el ONSET 2, la insulina aspart ultrarrápida demostró no inferioridad frente a la insulina aspart convencional en la reducción de HbA1c (ETD: -0.02%; IC 95%: -0.15 a 0.10). Ambos tratamientos mejoraron el control de la glucosa posprandial en plasma (PPG); el incremento de la PPG fue estadísticamente significativo a favor de la insulina aspart ultrarrápida después de 1 h (ETD: -0.59 mmol/l [-1.09 a -0.09] a -10.63 mg/dl [-19.56 a -1.69]; p = 0.0198).

Tanto en ONSET 1 como en ONSET 2, las proporciones de pacientes con HbA1c < 53 mmol/mol sin

hipoglucemia grave fueron similares con insulina aspart ultrarrápida e insulina aspart convencional en DM1 (25-30%) y DM2 (aproximadamente 70%).

En ONSET 3³⁸, la administración en bolo de insulina aspart ultrarrápida agregada a la insulina basal más metformina redujo significativamente la HbA1c de 7.9% (63.2 mmol/mol) a 6.8% (50.7 mmol/mol) frente a una reducción de 7.9% (63.2 mmol/mol) a 7.7% (60.7 mmol/mol) en el grupo control. Asimismo, la reducción estimada desde el inicio en la PPG media global de 2 horas para todas las comidas entre tratamientos fue estadísticamente significativa a favor de la insulina aspart ultrarrápida (ETD IC 95%: -2.48 mmol/l [-2.92 a -2.03] a -44.6 mg/dl [-52.7 a -36.6]; $p < 0.0001$). Sin embargo, no nos sorprende que este esquema se asoció con un aumento en la tasa de hipoglucemia y aumento de peso. La insulina aspart ultrarrápida se comparó también con insulina aspart convencional para su uso en una bomba de insulina en un estudio cruzado de dos semanas ($n = 43$). La reducción en los niveles de glucosa posprandial a las dos horas fue significativamente mayor con insulina aspart ultrarrápida (ETD IC 95%: -0.99 mmol/l [-1.95 a -0.03] a -17.84 mg/dl [-35.21 a -0.46]; $p = 0.044$; la dosis diaria media de bolo e insulina basal y el control global de la glucemia fueron similares³⁹.

Los análogos de insulina basal de acción prolongada glargina y detemir tienen una vida media de hasta 24 horas⁴⁰ y permiten mantener una concentración de insulina basal más constante que la insulina NPH. Diversos ensayos clínicos han demostrado que la insulina detemir una vez al día es eficaz para proporcionar un buen control glucémico y está asociada con poco o ningún aumento de peso en comparación con los regímenes de comparación. Un estudio doble ciego, aleatorizado y cruzado en sujetos DM2 previamente tratados con otros medicamentos antihiper glucémicos comparó la administración una vez al día de insulina detemir e insulina glargina y demostró que durante un periodo de medición de 24 horas, una dosis diaria con insulina detemir lograba un control glucémico muy similar al de la insulina glargina una vez al día en pacientes titulados para el mismo objetivo de glucosa⁴¹.

Esta duración de acción más prolongada y niveles más predecibles reduce el riesgo de hipoglucemia,

especialmente nocturna^{31-33,42-44}. Además estos análogos pueden ser administrados con dispositivos (plumas) más fáciles de usar para el paciente⁴².

También existen insulinas premezcladas, que son la combinación de una insulina basal o de acción intermedia con una insulina de corta acción (un análogo), lo que les debe permitir proporcionar cobertura basal y posprandial. Las insulinas bifásicas pueden ser relacionadas con mayor riesgo de hipoglucemia provocado por el componente basal porque muestra una variación más amplia, aumentando el riesgo de sobreposición de dosis^{33,45}. Existen al menos dos insulinas premezcladas utilizando análogos de insulina rápida (como BiAsp 30, Humalog Mix 25 o 50), para proporcionar un efecto más fisiológico con menor riesgo a hipoglucemia. Un metaanálisis que comparó la eficacia de análogos de insulina premezclados con basal-bolo concluyó que los pacientes tratados con insulinas premezcladas tuvieron una menor oportunidad de alcanzar el objetivo de HbA1c que los tratados con basal-bolo (50.8 vs. 63.5%), sin diferencias en la incidencia de hipoglucemia y ganancia de peso entre los dos regímenes. Sin embargo, la intensificación con basal-bolo es más compleja y requiere un monitoreo más estrecho de la glucemia, por lo que, en la práctica clínica, sería aconsejable seleccionar bien a los pacientes a la hora de elegir el tratamiento^{46,47}. Solo existe una coformulación de análogo basal con análogo de insulina rápida, IDegAsp (Ryzodeg®); este ha mostrado beneficios claros en la reducción de hipoglucemia (nocturna principalmente) comparado con BiAsp 30^{33,45}.

Degludec

La insulina degludec es una insulina basal de nueva generación, única por su estructura y mecanismo de absorción que le confiere un perfil de acción ultralento y estable. Se forma un depósito soluble de multihexámeros tras su administración subcutánea, a partir del cual se produce la liberación paulatina de iones de zinc y con ello la disociación gradual de los monómeros de insulina degludec que van pasando a la circulación de forma sostenida en el tiempo. Su duración de acción ultraprolongada

(al menos 42 horas, con una vida media de 25.4 horas) permite administrar una única dosis diaria en cualquier momento del día. Varios estudios farmacológicos clínicos muestran que su perfil farmacocinético y farmacodinámico es estable y plano, con menor variabilidad de la glucosa en comparación con otros análogos basales⁴⁸⁻⁵¹.

La mayor flexibilidad en la administración de degludec permite a los pacientes adaptar el régimen a sus actividades diarias, y el menor riesgo de hipoglucemia inspira confianza a los pacientes, reduciendo el miedo a sufrir episodios de hipoglucemia. Todo ello mejora la adherencia y la calidad de vida de los pacientes^{48,49}.

El desarrollo clínico de degludec se llevó cabo mediante un amplio programa clínico con pacientes con DM1 y DM2 (BEGIN®), que incluye nueve estudios de fase 3a, diseñados para demostrar la no inferioridad respecto a la insulina utilizada como comparador, habitualmente insulina glargina U100. Los resultados de estos estudios demostraron que las personas tratadas con insulina degludec lograron reducciones similares del nivel de HbA1c y una mayor reducción de la glucosa plasmática en ayunas, utilizando una menor dosis de insulina en la mayoría de los ensayos. El diseño no ciego de estos estudios puede considerarse una limitación, aunque los autores trataron de minimizar el sesgo del reporte de hipoglucemias considerando solo las hipoglucemias confirmadas o las que requirieron asistencia⁵².

Para enfrentar algunas críticas se realizaron dos ensayos clínicos fase 3b SWITCH. Estos estudios fueron realizados con un diseño doble ciego, cruzado de 2 x 32 semanas, de tratamiento a metas, y evaluaron el perfil de seguridad y la eficacia de degludec frente a insulina glargina U100. Se concluyó que con insulina degludec las tasas de hipoglucemia total, nocturna y grave fueron significativamente más bajas en comparación con insulina glargina U100.

En el estudio SWITCH 1⁵³ el número de eventos de hipoglucemia grave o sintomática confirmada en el periodo de mantenimiento fue de 2,201 por cada 100 pacientes-año tratados con insulina degludec frente a 2,463 por cada 100 pacientes-año en el grupo de insulina glargina U100 ($p < 0.001$ para no inferioridad), lo que corresponde a una reducción

estadísticamente significativa del 11%. Los resultados también demostraron una reducción del número de casos confirmados de hipoglucemias nocturnas graves y sintomáticas que fue de 277 por cada 100 pacientes-año con insulina degludec en comparación con los 429 por cada 100 pacientes-año tratados con insulina glargina U100 ($p = 0.002$), lo que corresponde a una reducción de estos episodios del 36%⁵³.

En el estudio SWITCH-2⁵⁴, con el mismo diseño, pero en 721 pacientes con DM2, la comparación de insulina degludec con insulina glargina mostró también una diferencia en los episodios de hipoglucemia, que se redujeron significativamente en el grupo tratado con degludec. Así, se registraron 186 eventos de hipoglucemia grave o sintomática por 100 pacientes-año con degludec frente a 265 eventos por 100 pacientes-año con glargina ($p < 0.001$), lo que supone una reducción del 30%, y 55 casos por 100 pacientes-año de hipoglucemia nocturna grave y sintomática en los pacientes expuestos a degludec frente a 94 entre los expuestos a glargina ($p < 0.001$), lo que representa una reducción del 42%⁵⁴.

Datos recientemente publicados del estudio BRIGHT, que comparan degludec con insulina glargina 300 U/ml, muestran que durante 24 semanas, los pacientes a los que se administró insulina glargina cumplieron el criterio de valoración principal de no inferioridad en la reducción del nivel de HbA1c frente a los pacientes que recibieron degludec desde el inicio (diferencia del 0.3%; IC 95%: -0.15 a 0.05%). Asimismo, se observa una reducción del 23% en las tasas de eventos de hipoglucemia en los pacientes tratados con insulina glargina ($p < 0.05$)⁵⁵.

Antes del SWITCH-2 se habían publicado los resultados del estudio EDITION-2, en que se comparó glargina U300 (Gla-300) con glargina U100 (Gla-100) una vez al día durante 6 meses en pacientes con DM2 que estaban recibiendo previamente insulina basal en combinación con hipoglucemiantes orales. Ambas dosis proporcionaron un control glucémico similar, con una reducción desde el inicio de -0.57% (0.09) para Gla-300 y de -0.56% (0.09) para Gla-100 (diferencia media del -0.01%; IC 95%: -0.14 a 0.12)], con una dosis 10% mayor de Gla-300. Pero además, el uso de Gla-300 resultó en una reducción de

hipoglucemia nocturna confirmada (≤ 3.9 mmol/l [≤ 70 mg/dl]) o hipoglucemia grave desde la semana 9 hasta el mes 6 (riesgo relativo: 0.77 [IC 95%: 0.61 a 0.99]; $p = 0.038$) y durante las primeras 8 semanas⁵⁶.

El estudio DEVOTE, que comparó la seguridad cardiovascular de insulina degludec con insulina glargina, concluyó que la degludec mostró no inferioridad con respecto a la incidencia del MACE de 3 puntos (muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal). Algo importante de este estudio es que se capturaron los eventos de hipoglucemia severa en los participantes. Se confirmó que el uso de degludec se relacionaba con una reducción significativa en el número de episodios comparado con glargina U100⁵⁷.

De los pacientes asignados aleatoriamente, 6.509 (85.2%) tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica o ambos. Al inicio del estudio, la edad media fue de 65.0 años, la duración media de la diabetes fue de 16.4 años y la media ($\pm$ standard deviation [SD] por sus siglas en inglés) de HbA1c fue de $8.4 \pm 1.7\%$; el 83.9% de los pacientes estaban recibiendo insulina. El resultado primario se produjo en 325 pacientes (8.5%) en el grupo degludec y en 356 (9.3%) en el grupo glargina (HR: 0.91; IC 95%: 0.78 a 1.06; $p < 0.001$ para la no inferioridad). A los 24 meses, el nivel medio de HbA1c fue de $7.5 \pm 1.2\%$ en cada grupo, mientras que el nivel medio de glucosa en ayunas fue significativamente menor en el grupo degludec que en el grupo glargina (128 ± 56 frente a 136 ± 57 mg/dl, $p < 0.001$). La hipoglucemia severa adjudicada preestablecida se produjo en 187 pacientes (4.9%) en el grupo degludec y en 252 (6.6%) en el grupo glargina, con una diferencia absoluta de 1.7% (0.60, $p < 0.001$ para la superioridad; *odds ratio*: 0.73; $p < 0.001$ para superioridad)⁵⁷. Los resultados de este estudio son consistentes con los resultados de los estudios BEGIN y SWITCH que mostraron una menor tasa de hipoglucemia con degludec U100 comparado con glargina U100.

Recientemente, en una comparación de Gla-300 vs. Gla-100 por la mañana o por la noche, en combinación con insulina de acción corta en pacientes con

DM-1 se observó que la media de glucosa durante 24 horas, medida por la monitorización continua de glucosa, mostraba excursiones glucémicas más bajas para el grupo Gla-300, independientemente de la hora de la inyección. La tasa de hipoglucemias confirmadas o graves fue más baja en los pacientes tratados con Gla-300⁵⁸.

Coformulaciones con degludec

La coformulación de la insulina degludec con el análogo de insulina aspart (IDegAsp), proporciona tanto cobertura durante las comidas como cobertura basal de 24 horas en una única inyección. En un estudio en el que se comparó con insulina aspart bifásica (BiAsp 30), la IDegAsp demostró que administrada una vez o dos veces al día con la comida principal proporciona un control igual de la HbA1c, alcanzando el punto final primario de no inferioridad a BiAsp 30 para el cambio medio en HbA1c (ETD IDegAsp-BiAsp 30: 0.05% [IC 95%: -0.10 a 0.20]). Asimismo, la IDegAsp fue superior en la reducción de la glucosa plasmática en ayunas (ETD: -1.06 mmol/l, IC 95%: -1.43 a -0.70; $p < 0.001$), y resultó en una dosis diaria final más baja de insulina (0.79 vs. 0.99 U/kg, relación de tasa estimada [RR]: 0.79; IC del 95%: 0.73 a 0.85; $p < 0.0001$). Las tasas de hipoglucemia global fueron similares, con 9.6 episodios/paciente/año vs. 9.5 episodios/paciente/año (RR: 1.00; IC 95%: 0.76 a 1.32; $p = \text{ns}$), igual que los episodios de hipoglucemia y grave (0.05 y 0.03 episodios/paciente/año, respectivamente); la tasa de hipoglucemia nocturna fue numéricamente inferior (1.1 episodios/paciente/año con IDegAsp comparado con 1.6 episodios/paciente/año; RR: 0.67; IC 95%: 0.43 a 1.06; $p = \text{ns}$) con BiAsp 30⁵⁹.

La insulina degludec puede coformularse también con liraglutida (IDegLira). La eficacia y seguridad de esta combinación está siendo investigada en el programa de ensayos clínicos DUAL™, que incluye dos estudios en fase 3a y diversos estudios en fase 3b, en los que participan más de 3,500 personas con DM2. En el estudio DUAL V, los pacientes tratados con IDegLira tuvieron 4.5 veces más probabilidades que los tratados con insulina glargina U100 de alcanzar los objetivos de glucosa plasmática en

ayunas sin hipoglucemia confirmada ni ganancia de peso en DM2⁶⁰.

En el DUAL VII, un ensayo de fase 3b, se incluyeron pacientes con DM2 no controlada con insulina glargina (IGlar U100) 20-50 U/día y metformina, y se asignaron aleatoriamente a IDegLira o IGLar U100 e insulina aspart ≤ 4 veces por día. Los resultados ponen de relieve que después de 26 semanas, la HbA1c disminuyó de 8.2 a 6.7% en ambos grupos ($p < 0.0001$), demostrando no inferioridad de IDegLira. Asimismo, se observó que el 19.8% de los pacientes del grupo IDegLira tuvo al menos un episodio de hipoglucemia vs. el 52.6% en el grupo IGLar U100 (RR: 0.39; IC 95%: 0.29 a 0.51)⁶¹.

Bombas de insulina y medidores de glucosa

En diabetes, las soluciones tecnológicas se enfocan principalmente en brindar herramientas que faciliten el monitoreo, adherencia al tratamiento y la coordinación con los servicios de salud, y en general, los estudios muestran efectos positivos o prometedores de las nuevas tecnologías⁶².

Las bombas de insulina están avanzando tanto en forma como en función, y actualmente, aunque complejas, son más fáciles y más seguras de usar, lo que ha favorecido que se extendiera su uso entre la población diabética⁶³.

Siguiendo el camino de la electrónica de consumo, han introducido características como pantallas táctiles en color, baterías recargables por USB, y cartuchos de insulina precargados y desechables.

La disponibilidad de múltiples tipos de *sets* de infusión, varias longitudes de tubos de catéter y bombas que integran el *set* de infusión y el depósito ha aumentado la aceptabilidad de la terapia con bomba y ha conducido a un mayor uso de esta.

Actualmente, se está investigando para validar métodos que aceleren la acción de la insulina, tales como la adición de hialuronidasa al conducto, el calentamiento del sitio de inyección, la inyección intradérmica de insulina y nuevas formulaciones de insulina de acción rápida. La viabilidad de localizar

conjuntos de infusión y catéteres de monitorización continua de glucosa (CGM) en estrecha proximidad hace probable que se desarrollen dispositivos que combinen sensores y *sets* de infusión, lo que aumentará la comodidad para el paciente. Por otra parte, se ha avanzado mucho en la mejora de la conectividad con otros dispositivos, y si durante muchos años las bombas de insulina han recibido datos transmitidos por los medidores de glucosa, ahora pueden mostrar datos de un CGM en la misma pantalla y compartir datos para mostrarlos en otros dispositivos remotos, e incluso pueden enviar datos continuamente a la «nube», aunque actualmente la mayoría requiere una conexión de ordenador.

Uno de los últimos avances es la terapia con bomba-sensor, que consiste de una bomba de insulina que detecta la caída del azúcar en sangre y automáticamente suspende la administración de la insulina. Los pacientes con alto riesgo de padecer hipoglucemia grave son «buenos candidatos» para utilizar la terapia con bomba de insulina aumentada por sensor. Este dispositivo ha demostrado eficacia y seguridad en la mejoría del control metabólico y en la reducción de hipoglucemias, especialmente las nocturnas, en pacientes con DM1 en múltiples ensayos clínicos, tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos⁶⁴⁻⁶⁶.

A pesar del uso cada vez más amplio de las bombas de insulina, no todos los países cuentan con guías estructuradas que eduquen sobre el buen uso de estos dispositivos y cómo se puede reducir el riesgo de eventos adversos. En un Documento de Consenso de la *American Association of Clinical Endocrinologists* y el *American College of Endocrinology* (AACE/AACE) en 2014, se discutió la necesidad de desarrollar e implementar programas de entrenamiento estándares que incluyan la descripción de todos los dispositivos disponibles y los beneficios de cada uno, los aspectos técnicos de uso y mantenimiento, así como la educación a los pacientes y sus familias sobre cómo manejar una situación de emergencia⁶³.

Además de las bombas de insulina, la tecnología para la diabetes ha estado enfocada, en los últimos años, a mejorar la monitorización de los niveles de glucosa de los pacientes. Un ejemplo es el FreeStyle Libre, de la compañía Abbot, una especie de chip

(sensor) redondo que puede medir la glucosa en el líquido intersticial por medio de un pequeño filamento que se inserta justo bajo la piel y se fija con un pequeño parche adhesivo; al pasar el lector sobre el sensor, este transmite, por tecnología *blue-tooth*, la medición de la glucosa del paciente.

En el ámbito *wearable* (tecnología vestible), también existe desde hace unos años el Glucowatch, un reloj inteligente que cuenta con la aprobación de la FDA y que es capaz de medir, mediante un proceso conocido como inmunolectroforesis, los niveles de glucosa a partir del líquido intersticial que se encuentra debajo de la piel.

También se está trabajando en un dispositivo con aspecto de pulsera transparente elaborada con grafeno en la que varios chips integrados son capaces de medir los niveles de glucosa directamente en el sudor.

CONCLUSIONES

La hipoglucemia es una de las complicaciones más comunes en pacientes con diabetes. Es importante que tanto médicos como pacientes sean conscientes de los riesgos, y apliquen estrategias de prevención y de tratamiento adecuadas para evitar episodios de hipoglucemia o minimizar su impacto. El uso de análogos de insulina está asociado con la reducción en este riesgo. En particular, la insulina degludec ha mostrado, en una manera consistente, reducir los episodios de hipoglucemia, sobre todo hipoglucemia severa. Por otra parte, las nuevas tecnologías disponibles y las que se irán desarrollando en los próximos años ofrecen herramientas que facilitarán el tratamiento del paciente y contribuirán a reducir el riesgo presente y del futuro, y en última instancia, mejorar la salud y la calidad de vida del paciente diabético.

BIBLIOGRAFÍA

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2017. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl. 1):S1-2.
- Morales J, Schneider D. Hypoglycemia. *Am J Med*. 2014;127:S17-24.
- Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Cigrovski Berkovic M, Enters-Weijnen C, Forsén CT, et al. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27 585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:907-15.
- Ostenson CG, Geelhoed-Duijvestijn P, Lahtela J, Weitgasser R, Markert Jensen M, Pedersen-Bjergaard U. Research: Complications. Self-reported non-severe hypoglycaemic events in Europe. *Diabet Med*. 2014;31:92-101.
- Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36:1384-95.
- International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dl) should be reported in clinical trials: A joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40:155-7.
- Escorcia S. Hipoglucemia por fármacos antidiabéticos. *Rev Endocrinol Nutr*. 2009;17(3):120-8.
- Libman A, Marcucci G, Mileo Vaglio R, Saavedra S. Hipoglucemia en diabetes: diagnóstico, definición, tratamiento. *RAEM*. 2009;46(4):4-7.
- 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.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
- Edridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, Rose TC, Gray LJ, Davies MJ, et al. Prevalence and incidence of hypoglycaemia in 532,542 people with type 2 diabetes on oral therapies and insulin: A systematic review and meta-analysis of population based studies. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0126427.
- Manzarbeitia Arambarri J, Rodríguez Mañas L. Hipoglucemia en ancianos con diabetes. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(12):547-52.
- Hettige TS, Cooper ME. Hypoglycaemia in patients with diabetes mellitus and renal impairment. *Diab Vasc Dis Res*. 2017;14(2):166-8.
- Languren G, Montiel T, Julio-Amilpas A, Massieu L. Neuronal damage and cognitive impairment associated with hypoglycemia: An integrated view. *Neurochem Int*. 2013;63:331-43.
- Martin-Timón I, del Cañizo-Gómez FJ. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes*. 2015;6(7):912-26.
- Sanon VP, Sanon S, Kanakia R, Yu H, Araj F, Oliveros R, et al. Hypoglycemia from a cardiologist's perspective. *Clin Cardiol*. 2014;37(8):499-504.
- Yang SW, Park KH, Zhou YJ. The impact of hypoglycemia on the cardiovascular system: Physiology and pathophysiology. *Angiology*. 2016;67(9):802-9.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele E, Reaven PD, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes [published corrections appear in *N Engl J Med*. 2009;361:1024-5 and *N Engl J Med*. 2009;361:1028]. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
- 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;358:2560-72.
- Seaquist ER, Miller ME, Bonds DE, Feinglos M, Goff DC Jr, Peterson K, et al. The impact of frequent and unrecognized hypoglycemia on mortality in the ACCORD study. *Diabetes Care*. 2012;35(2):409-14.
- Davis IC, Ahmadizadeh I, Randell J, Younk L, Davis SN. Understanding the impact of hypoglycemia on the cardiovascular system. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2017;12(1):21-33.
- Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, Yeh JS, Wen-Ling Liu WL, Chan WL, et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes Care*. 2013;36(4):894-900.
- The ORIGIN Trial Investigators. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J*. 2013;34:3137-44.
- Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, Harris TB, Simonsick EM, Strotmeyer ES, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*. 2013;173(14):1300-6.
- McNay EC, Cotero VE. Mini-review: Impact of recurrent hypoglycemia on cognitive and brain function. *Physiol Behav*. 2010;100(3):234-8.

27. Alatorre-Fernández CP, Castro-Martínez E, Hernández-Erazo ID, Balderas-Juárez J, Estévez-Sánchez P. Hipoglucemia y muerte encefálica. *Rev Mex Neurocienc.* 2012;13(2):104-8.
28. Huicochea-Bartelt JL, Vargas-Valencia JJ, Herran S. Estimación del costo de tratamiento de un evento moderado versus uno severo de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México desde la opinión de expertos. *Value Health.* 2015;18(7):A864.
29. Giorda CB, Rossi MC, Ozzello O, Gentile S, Agliarolo A, Chiambretti A, et al. Healthcare resource use, direct and indirect costs of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes, and nationwide projections: Results of the HYPOS-1 study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;S0939-4753.
30. Cryer PE. Minimizing hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:1583-91.
31. De Luis DA, Romero E. Análogos de insulina: modificaciones en la estructura, consecuencias moleculares y metabólicas. *Semergen.* 2013;39(1):34-40.
32. Guías prácticas para el uso de la insulina. México: Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología; 2009.
33. Bejarano-Roncancio JJ, Almaraz-Labarca JC, Veloza-Naranjos AL. Análogos de insulina: relevancia clínica y perspectivas futuras. *Rev Fac Med.* 2012;60(4):333-41.
34. Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L, Adrian CL, Nosek L, Haahr H. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:682-8.
35. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(6):CD012161.
36. Russell-Jones D, Bode BE, De Block C, Franek E, Heller SR, Mathieu C, et al. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). *Diabetes Care.* 2017;40(7):943-50.
37. Bowering K, Case C, Harvey J, Reeves M, Sampson M, Strzinek R, et al. Faster aspart versus insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: the onset 2 trial. *Diabetes Care.* 2017;40(7):951-7.
38. Rodbard HW, Vidrio-Velaquez M, Tripathy D, Piletic D, Demissie M. Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a randomised, 18-week, open-label, phase 3 trial (onset 3). *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(10):1389-96.
39. Bode BW, Johnson JA, Hyveled L, Tamer SC, Demissie M. Improved postprandial glycemic control with faster-acting insulin aspart in patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19:25-33.
40. Klein O, Lynge J, Endhal L, Damholt B, Nosek L, Heise T. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(3):290-9.
41. King AB. Once-daily insulin detemir is comparable to once-daily insulin glargine in providing glycaemic control over 24 h in patients with type 2 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(1):69-71.
42. Grunberger G. Insulin analogs. Are they worth it? Yes! *Diabetes Care.* 2014;37:1767-70.
43. Kristensen PL, Tarnow L, Bay C, Nørgaard K, Jensen T, Parving HH, et al. Comparing effects of insulin analogues and human insulin on nocturnal glycaemia in hypoglycaemia-prone people with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2017;34(5):625-31.
44. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J, Veroniki AA, Isaranuwatthai W, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2014;349:g5459.
45. Onishi Y, Yamada K, Zacho J, Ekelund J, Iwamoto Y. Insulin degludec/insulin aspart vs biphasic insulin aspart 30 twice daily in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *J Diabetes Investig.* 2017;8(2):210-7.
46. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Ceriello A, Esposito K. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of 7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2011;34:510-7.
47. Mosenzon O, Raz I. Intensification of insulin therapy for type 2 diabetic patients in primary care: Basal-bolus regimen versus premix insulin analogs. *Diabetes Care.* 2013;36(suppl.2):S212-8.
48. Alexanderson-Rosas EG, Llamas-Moreno JF, Castro-Martínez MG, Frenk-Barón P, Romo-Pérez OA, Mena-Madrado JA. Degludec: insulina de larga duración. *Med Int Méx.* 2015;31:709-18.
49. Kalra S, Gupta Y. Clinical use of insulin degludec: Practical experience and pragmatic suggestions. *N Am J Med Sci.* 2015;7(3):81-5.
50. Tambascia MA, Goldberg Eliaschewitz F. Degludec: the new ultra-long insulin analogue. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;7:57.
51. Simó R. Nueva insulina basal de acción ultralenta: insulina degludec. *Av Diabetol.* 2013;29:4-11.
52. Vora J, Cariou B, Evans M, Gross JL, Harris S, Landstedt-Hallin L, et al. Clinical use of insulin degludec. *Diabet Res Clin Pract.* 2015;109:19-31.
53. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: The SWITCH 1 randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(1):33-44.
54. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: The SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(1):45-56.
55. Cheng AYY, Rosenstock J, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Stella P, et al. Similar glycemic control and less or comparable hypoglycemia with insulin glargine 300 U/ml (Gla-300) vs. degludec 100 U/ml (IDeg-100) in insulin-naïve T2DM on antihyperglycemic drugs ± GLP-1 RAs—The BRIGHT Randomized Study. *Diabetes.* 2018;67(Supplement 1).
56. Yki-Jarvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, et al.; on behalf of the EDITION 2 Study Investigators. New insulin glargine 300 units/ml versus glargine 100 units/ml in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: Glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care.* 2014;37:3235-43.
57. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:723-32.
58. Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, Ziemien M, Guo H, Muehlen-Bartmer I, et al. Comparison of insulin glargine 300 U/ml and 100 U/ml in adults with type 1 diabetes: Continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections. *Diabetes Care.* 2017;40(4):554-60.
59. Kaneko S, Chow F, Choi DS, Taneda S, Hirao K, Park Y, et al. Insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal or pre-/self-mixed insulin: A 26-week, randomised, treat-to-target trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;107:139-47.
60. Lingvay I, Norwood P, Begtrup K, et al. Patients with T2D treated with IDegLira have a greater chance of reaching glycaemic targets without hypoglycaemia and weight gain than with insulin glargine U100 (IGlar U100). Abstract 890. 52nd European Association for the Study of Diabetes (EASD), Munich, Germany. 13 September 2016.
61. Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, et al. Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin; DUAL VII randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2018;41(5):1009-16.
62. Rojas Martínez MR, Jiménez Corona A, Franco A, Aguilar Salinas CA. Epidemiología de la diabetes mellitus en México. En: Aguilar Salinas CA, Hernández Jiménez S, Hernández Ávila M, Hernández Ávila JE, editores. Acciones para enfrentar a la diabetes. Documento de postura. México: Academia Nacional de Medicina de México; 2015.
63. Grunberger G, Abelson JM, Bailey TS, Bode BW, Handelsman Y, Hellman R, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology. Insulin Pump Management Task Force. *Endocrine Pract.* 2014;20(5):463-89.
64. Quirós C, Giménez M, Orois A, Conget I. Metabolic control after years of completing a clinical trial on sensor-augmented pump therapy. *Endocrinol Nutr.* 2015;62(9):447-50.
65. Biester T, Kordonouri O, Holder M, Remus K, Kieninger-Baum D, Wadien T, et al. "Let the algorithm do the work": Reduction of hypoglycemia using sensor-augmented pump therapy with predictive insulin suspension (SmartGuard) in pediatric type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(3):173-82.
66. Choudhary P. Insulin pump therapy with automated insulin suspension toward freedom from nocturnal hypoglycemia. *JAMA.* 2013;310(12):1235-6.