

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HIPOGLUCEMIA EN PACIENTES DIABÉTICOS:
UN PROBLEMA SUBESTIMADO

Trabajo final de investigación aplicada sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Endocrinología para optar al grado y título de Especialista en Endocrinología

CRISTINA RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2017

Dedicatoria y Agradecimientos

Porque ningún logro significativo es obra de la casualidad, llego aquí gracias al impulso amoroso de mi familia que se tradujo en mi esfuerzo.

Porque el esfuerzo bien canalizado es el que realmente aporta, gracias a las enseñanzas de mis profesores ayudaré a mis futuros pacientes.

Porque la jornada se hace ligera cuando hay compañía amena, agradezco a aquellos amigos que durante la residencia me ayudaron a continuar.

“Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Endocrinología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el grado y título de Especialista en Endocrinología.”



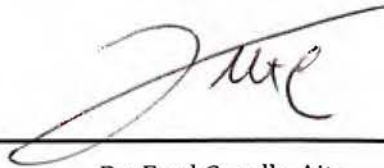
Dr. Chih Hao Chen Ku

Profesor Guía



Dra. Marcela Gamboa Vargas

Lectora



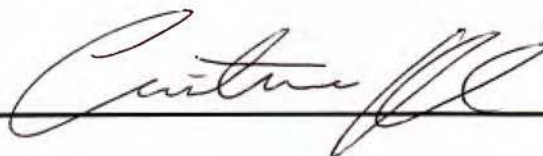
Dr. Fred Cavallo Aita

Lector



Dr. Alejandro Cob Sánchez

Coordinador Programa de Posgrado en Endocrinología



Cristina Rodríguez Rodríguez

Sustentante

Tabla de Contenidos

Agradecimientos	ii
Hoja de aprobación	iii
Resumen	v
Introducción	1
Capítulo 1: Definiciones	2
Capítulo 2: Fisiopatología	4
Capítulo 3: Epidemiología	6
Capítulo 4: Implicaciones de la hipoglucemia	9
4.1 Implicaciones cardiovasculares	9
4.2 Implicaciones neurocognitivas	13
4.3 Implicaciones económicas	14
Capítulo 5: Riesgo según tipo de terapia	17
Capítulo 6: Prevención	22
Conclusiones	24
Bibliografía	26

Resumen

En el paciente diabético, la hipoglucemia se define como aquél episodio de glucosa en plasma anormalmente baja que lo expone a un daño potencial. Generalmente se considera un umbral de 70 mg/dl como valor de alerta que permita tomar medidas al respecto. La hipoglucemia severa es aquella en que se requiere la asistencia de otra persona para su recuperación, y según estudios epidemiológicos ocurre en 30-40% de los pacientes diabéticos tipo 1 y 10-30% de los pacientes diabéticos tipo 2 cada año. Existe una asociación entre episodios de hipoglucemia en diabéticos y eventos cardiovasculares, así como con un mayor riesgo de demencia en diabéticos tipo 2, por mecanismos que aún no están claros. La hipoglucemia es el principal efecto adverso de la terapia antidiabética, y se encuentra especialmente asociada a ciertos tipos de fármacos como insulinas y sulfonilureas. Se debe considerar su impacto sobre la calidad de vida del paciente, además de los costos significativos que representa para el sistema de salud.

Introducción

La hipoglucemia es una condición que pone al paciente diabético en riesgo de lesión y hasta de muerte. Es el efecto adverso más frecuente y severo de la terapia antidiabética. Repercute sobre la calidad de vida del paciente, reduce la adherencia al tratamiento, aumenta el riesgo de hospitalización, de eventos cardiovasculares y la mortalidad (1,2).

Factores de riesgo para episodios de hipoglucemia en pacientes diabéticos pueden ser de comportamiento, fisiológicos o terapéuticos. Dentro de los relacionados al comportamiento, el más común es la irregularidad de la alimentación, otros son el consumo de alcohol, el ejercicio y el uso incorrecto de medicamentos hipoglucemiantes. Aspectos terapéuticos y fisiológicos incluyen mayor edad, duración de diabetes, presencia de comorbilidades, disfunción renal, defecto en la contrarregulación, pérdida de la percepción de hipoglucemia. También la insuficiencia hepática y la falla renal son condiciones que predisponen al desarrollo de episodios de hipoglucemia (3).

Ciertas terapias como las sulfonilureas y la insulina conllevan mayor riesgo de episodios de hipoglucemia para el paciente, y estas representan dos de las tres terapias antidiabéticas con que contamos actualmente en la Caja Costarricense de Seguro Social.

No existen datos en nuestra población acerca de la frecuencia con que los pacientes diabéticos que atendemos sufren de hipoglicemias, tampoco sobre cómo éstas se relacionan con el tipo de tratamiento que reciben, ni la influencia de otros factores como el tipo de diabetes, el tiempo de evolución de la enfermedad o cuáles de estos episodios corresponden a hipoglucemias severas. Desconocemos cuál es el costo económico que puede representar su atención para nuestro sistema de salud.

Se realizará una revisión del tema, enfocada principalmente en las implicaciones de los episodios de hipoglucemia en los pacientes diabéticos, y se plantea la posibilidad de llevar a cabo un estudio sobre la prevalencia de hipoglucemia

en nuestra población diabética, que permita reconocer la magnitud del problema y así eventualmente mejorar la atención médica de estos pacientes.

Capítulo 1: Definiciones

En el contexto de Diabetes Mellitus (DM), se define hipoglucemia como aquél episodio de glucosa en plasma anormalmente baja que expone a un individuo a un daño potencial (3). Es difícil establecer un umbral que defina hipoglucemia en diabetes, porque este puede ir variando según el control de la enfermedad y la frecuencia de las hipoglucemias; sin embargo se puede definir un valor como señal de alarma para pacientes en riesgo de hipoglucemia, cuando hay una concentración por debajo de 70 mg/dl, que corresponde aproximadamente al umbral en el que se activa la respuesta contrarreguladora ante la hipoglucemia en individuos no diabéticos. Este valor se encuentra por encima del nivel con que se empiezan a percibir los síntomas, por lo que permite que se tomen medidas para evitar un episodio clínico de hipoglucemia (1,3).

La hipoglucemia clínica es una concentración de glucosa lo suficientemente baja como para producir síntomas y/o signos, incluyendo alteración de la función cerebral. Los síntomas se clasifican como neuroglucopénicos (por privación de glucosa en el cerebro) o autonómicos (por la percepción de cambios fisiológicos producidos por la descarga simpatoadrenal desencadenada por la hipoglicemia), y estos últimos pueden ser adrenérgicos, como palpitaciones, tremor, ansiedad, o colinérgicos como sudoración, parestesias y hambre. Los síntomas neuroglucopénicos abarcan desde cambios del comportamiento, fatiga y confusión, hasta convulsiones y pérdida de la conciencia (4).

Hipoglucemia sintomática documentada es la que se presenta con síntomas típicos y glucosa en plasma <70 mg/dl (5).

Hipoglucemia severa se acepta como un episodio en el que el estado mental del paciente se altera de tal forma que no puede auto-tratarse. La característica definitoria es la necesidad de asistencia por otra persona (6).

No siempre se puede utilizar una misma definición, a veces a pesar de contar con estas categorías en ciertos casos no existe consenso. Por ejemplo, la definición de hipoglucemia severa en niños no aplicaría en aquellos que dependen de la ayuda de un adulto para recuperarse de episodios que se considerarían más bien leves. Por lo tanto, muchos pediatras definen hipoglucemia severa como coma o necesidad de tratamiento parenteral (7).

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) ha incluido en la más reciente actualización de sus guías de manejo un nuevo esquema de clasificación de hipoglucemia, en el cuál se considera un valor de glucosa en sangre por debajo de 54 mg/dl como “hipoglucemia clínicamente significativa”. Esta puede haberse detectado mediante automonitoreo, monitoreo continuo de glucosa (por al menos 20 minutos), o prueba de laboratorio, y se enfatiza que debe incluirse en los reportes de estudios clínicos que evalúen fármacos hipoglucemiantes. Cuando el nivel de glucosa en sangre se encuentra por debajo de 70 mg/dl, se clasifica como “valor de alerta de glucosa”, y representa una glucemia lo suficientemente baja para requerir tratamiento con carbohidratos de acción rápida, así como ajuste del tratamiento antidiabético. El tercer y último componente en esta clasificación es “hipoglucemia severa”, ya previamente definida (8).

Hipoglucemia desapercibida es un término utilizado cuando el paciente no puede reconocer los signos y síntomas asociados con hipoglucemia; estos pacientes son más propensos a eventos de hipoglucemia severos y frecuentes (9).

Los pacientes con hipoglucemia desapercibida inician con neuroglucopenia antes de que aparezcan los síntomas autonómicos de alerta. Tanto en pacientes diabéticos tipo 1 (DM1) como diabéticos tipo 2 (DM2), se ha visto que la hipoglucemia recurrente disminuye el umbral de glucosa en sangre que precipita la respuesta contrarreguladora necesaria para reestablecer la euglucemia (10).

Los adultos mayores son especialmente vulnerables a hipoglucemia desapercibida, dado que con la edad cambia la respuesta cognitiva y contrarreguladora ante hipoglucemia (13).

Capítulo 2: Fisiopatología

La dependencia del cerebro en la glucosa como fuente obligada de energía explica la vulnerabilidad de los pacientes ante una hipoglucemia, así como los mecanismos de defensa que han surgido en respuesta a este estrés. Esas respuestas fisiológicas que contrarrestan el efecto de la insulina se conocen como contrarreguladoras. Se desencadenan dos respuestas básicas ante la hipoglucemia, una es el aumento de la producción endógena de glucosa, y la otra es de comportamiento dirigida a consumir alimentos. Lo primero en individuos sanos es la reducción de la secreción de insulina, así que los individuos diabéticos que dependen de terapia con insulina van a valerse de otros mecanismos. Inicialmente la secreción de glucagón por las células alfa pancreáticas inducen glucogenólisis y gluconeogénesis; luego conforme disminuye aún más la glucemia, la médula adrenal secreta adrenalina que promueve mayor liberación de glucosa. El efecto del aumento de cortisol y hormona de crecimiento tarda horas en observarse, por lo que no se considera relevante en la respuesta aguda ante una hipoglucemia (7).

En DM1 no se cuenta con la primera ni segunda línea de defensa ante hipoglucemia (parece que se pierde el aumento de glucagón también por un defecto en la señalización dependiente de insulina) así que estos pacientes dependen del aumento en los niveles de adrenalina. En las etapas tempranas de DM2 los mecanismos de contrarregulación aún están conservados (16).

Además de la alteración en la respuesta del glucagón ante la hipoglucemia en diabéticos, algunos pacientes también tienen defectos en otros tipos de respuesta al estrés. Terapias específicas pueden empeorar esos defectos, comprometiendo la defensa contra la hipoglucemia, por ejemplo el tratamiento con sulfonilureas que

mantienen niveles intrapancreáticos elevados de insulina aún durante una hipoglucemia, lo cuál altera aún más la respuesta al glucagón (6).

A pesar de que es bien conocido que las hipoglucemias recurrentes llevan a hipoglucemia inadvertida, no se sabe cuáles son los mecanismos responsables. Se han planteado varias hipótesis, incluyendo que la hipoglucemia recurrente llega a alterar el transporte o metabolismo de la glucosa en el cerebro. También se cree que podría alterarse la respuesta simpatoadrenal debido a un aumento del contenido de glicógeno en cerebro que provee energía en periodos de hipoglucemia; otra teoría corresponde al uso de fuentes alternativas de energía como lactato o cetonas por el cerebro, y por último se plantea el papel del neurotransmisor GABA, cuyo tono inhibitorio estaría aumentado por hipoglucemias recurrentes, alterando la respuesta normal del glucagón y la epinefrina (10).

Capítulo 3: Epidemiología

La estimación de la frecuencia de hipoglucemia severa en pacientes diabéticos fuera de estudios de intervención es muy variable, depende de la definición que se utilice, el método de recolección de datos, y si se conoce el número de personas con diabetes, entre otros factores. Datos sobre episodios de hipoglucemia severa tratados en servicios de emergencias ayudan poco a determinar la incidencia, ya que se ha visto que solo un 10% se atiende a nivel hospitalario (17).

Hipoglucemia severa ocurre en 30-40% de los pacientes con DM1 y 10-30% de los pacientes con DM2 cada año. Muchos tienen más de un episodio de hipoglucemia anual. Muchas de las hipoglucemias leves no se reportan, pero en un estudio de auto-reporte, el 51% de los pacientes diabéticos que respondieron el cuestionario tuvieron algún evento en el último año (2).

En el Estudio sobre Complicaciones y Control en Diabetes (DCCT por sus siglas en inglés) se demostraron las ventajas a largo plazo del control glucémico estricto en minimizar complicaciones diabéticas, pero a expensas de una tasa de hipoglucemias severas tres veces mayor en comparación con el grupo en terapia convencional (18).

Al ser la prevalencia de diabetes tipo 2 hasta veinte veces mayor que la de diabetes tipo 1, y como la mayoría de diabéticos tipo 2 requiere eventualmente insulina, se dice que la mayoría de episodios de hipoglicemia iatrogénica ocurren en diabéticos tipo 2. Conforme avanza la enfermedad cada vez se hacen más frecuentes los episodios, lo cuál limita el control glucémico. Cuando se equiparan por duración de tratamiento con insulina, las tasas de hipoglicemia son muy similares en diabéticos tipo 2 en comparación con diabéticos tipo 1 (8,7,14).

La frecuencia de hipoglucemia severa en adultos con DM1 varía entre 0,2 y 3,2 episodios por paciente por año, y entre 0,1 y 0,7 en aquellos con DM2. Es difícil de estimar de forma precisa cuando existe alteración de la percepción de hipoglucemia. Los episodios leves tienen una incidencia promedio de 1 a 2 por semana en pacientes con DM1, y de 0,3 a 0,7 episodios por paciente por semana en pacientes con DM2 (16).

Tomando en cuenta la falta de datos con respecto a la prevalencia de hipoglucemias en diferentes países, para examinar el impacto que tienen en la población diabética que utiliza insulina, se desarrolló el estudio HAT, de tipo observacional epidemiológico cubriendo un periodo de 6 meses de forma retrospectiva y 4 semanas prospectivo. Incluyó centros en 24 países del Este de Europa, Latinoamérica (México y Argentina), Medio Oriente, Norte de Europa, Canadá, Rusia y Sudeste Asiático, utilizando cuestionarios por un período de un año entre el 2012 y el 2013, en pacientes mayores de 18 años con DM1 o DM2, tratados con insulina por más de 12 meses. En los pacientes con DM1 de Latinoamérica se reportaron las tasas más altas de hipoglucemia, correspondiendo a 87,4%. En Latinoamérica también se reportaron las tasas más altas de hipoglucemias severas tanto en DM1 como DM2, probablemente relacionado con diferencias en el manejo de la diabetes. Se encontró asociación entre la tasa de hipoglucemias y la duración de la terapia con insulina en DM2. Se reportaron tasas estimadas anuales de hipoglucemias más altas que en estudios previos, en DM1 de 73,3 eventos/paciente/año y en DM2 de 19,3 eventos/paciente/año (19).

El grupo de estudio de hipoglucemia del Reino Unido reclutó pacientes de entre 17 y 75 años de edad en seis centros de atención de diabéticos, dividiéndolos según tiempo de evolución de la enfermedad y uso de sulfonilureas. Se documentó la frecuencia de hipoglucemia por auto-reporte o mediante monitoreo continuo de glucosa, en un periodo de seguimiento de 9 a 12 meses. A los pacientes se les realizaba monitoreo continuo de glucosa por 4-6 días en el primer mes y en los últimos 3 meses del estudio (20).

La prevalencia de hipoglucemia varió entre 39% en el grupo de DM2 tratado con sulfonilureas y 87% en el grupo de DM1 de corta duración de la enfermedad

(menos de 5 años). Fue 22 veces más frecuente la hipoglucemia leve en el grupo de DM1 de corta duración que en DM2 que había iniciado insulina en los 2 años previos. Experimentaron alguna hipoglucemia severa 7% de los DM2 usando sulfonilureas o insulina por menos de 2 años, y 42% de los DM1 de más de 15 años de duración de su enfermedad. Entre los diabéticos tipo 2, en el grupo de duración corta de la enfermedad las tasas de hipoglicemia no fueron mayores que los que no utilizaban insulina, y fueron mucho más bajas que en los diabéticos tipo 1 tanto de corta como larga duración de la enfermedad (20).

En los pacientes con DM2 que usaban insulina desde hacía más de 5 años, la prevalencia de hipoglucemia era similar a los paciente con DM1 de corta duración de la enfermedad, respaldando que el riesgo de hipoglucemia en DM2 aumenta según la duración de terapia con insulina. También se demostró que DM1 de larga data fue el grupo con más alta prevalencia de hipoglucemia (20).

Se desarrolló en Tayside, Escocia un estudio cohorte en 267 pacientes mayores de 16 años que utilizaban insulina, registrados en una base de datos de personas con DM. Se les indicó que registraran en un diario durante un mes sus episodios de hipoglucemia, incluyendo momento y circunstancias. Se reportaron eventos de hipoglucemia en 58% de los pacientes. Entre los diabéticos tipo 1, el 82% experimentó algún evento de hipoglucemia (336 episodios), así como un 45% de los pacientes con DM2 (236 episodios). Un 2% de todos los episodios fueron severos, se reportaron en cuatro diabéticos tipo 1 y cinco diabéticos tipo 2. En los pacientes con DM1 la tasa de eventos fue 42.89 por paciente por año, mientras que en los pacientes con DM2 fue de 16,36 eventos por paciente por año. Se encontró que en pacientes con DM2, el uso de insulina por 10 o más años es predictor de hipoglucemia. Se cree que estos pacientes diabéticos de larga data tienen un comportamiento más similar al de pacientes con DM1, con deficiencias en la respuesta contrarreguladora y falla de célula beta pancreática (17).

Se presenta hipoglucemia desapercibida en 40 % de los diabéticos tipo 1 y alrededor de 8% de los diabéticos tipo 2, y en quienes se presenta, aumenta 6 veces el riesgo de hipoglucemia severa en DM1 y 17 veces en DM2 (11,12).

Capítulo 4: Implicaciones de la hipoglucemia

4.1 Implicaciones Cardiovasculares

La hipoglucemia se asocia a eventos adversos cardiovasculares en DM. El estudio ADVANCE mostró una asociación entre hipoglucemia y mayor riesgo de eventos adversos clínicos, considerándola como marcador de vulnerabilidad en DM2. Se argumenta que a pesar de que es evidente la relación que existe entre hipoglucemia y mortalidad cardiovascular o asociada a otras causas en DM2, no está claro si esto refleja una relación directa causal o más bien la hipoglucemia es un marcador de vulnerabilidad para estos eventos (21,22).

Se ha sugerido que el aumento de la actividad simpática en los episodios de hipoglucemia es el mecanismo responsable, produciendo desestabilización de las placas ateroscleróticas, arritmias e inducción de isquemia cerebral y cardiaca (21).

Durante una hipoglucemia, junto con la respuesta contrarreguladora, hay un aumento en la contractilidad cardiaca y el gasto cardiaco. En los diabéticos de larga data en quienes se ha desarrollado rigidez en las arterias, se puede comprometer la irrigación coronaria al llegar la onda de presión arterial en diástole y no en sístole. Esto puede tener gran peso sobre todo en diabéticos tipo 2 con enfermedad cardiaca subyacente (22).

Aún más importante que la asociación de hipoglucemia con isquemia cardiaca, es la posible inducción de arritmias cardiacas serias que pueden llevar a muerte súbita, según han sugerido varios reportes de casos. Es frecuente el hallazgo de QT prolongado en electrocardiogramas realizados durante una hipoglucemia, tanto en

diabéticos tipo 1 como tipo 2, y este es un factor de riesgo importante para arritmia ventricular severa y muerte súbita. Se ha sugerido que este fenómeno podría explicar el síndrome de “muerte en cama” en diabéticos tipo 1 (22).

Otro mecanismo que puede explicar la relación de hipoglucemia con eventos cardiovasculares, es su efecto protrombótico al liberarse catecolaminas y otras hormonas que aumentan la viscosidad sanguínea y promueven la activación y agregación plaquetaria. Se liberan citoquinas proinflamatorias que junto con el efecto procoagulante podría mantener al individuo vulnerable a eventos vasculares incluso por algún tiempo después (23).

Varios estudios incluyendo el VADT, ADVANCE y ACCORD demostraron que el control intensivo de la glucosa en sangre se asocia con un aumento significativo del riesgo de hipoglucemia severa. La hipoglucemia severa se asoció con mortalidad cardiovascular 4 veces mayor en VADT y a una tasa de mortalidad mayor a 2,8% al año en ACCORD. Esto llevó a la recomendación de la ADA de considerar usar metas menos estrictas de HbA1c en aquellos individuos con historia de hipoglucemias severas, complicaciones avanzadas micro y macrovasculares, o amplias comorbilidades (24,25,26,27).

El VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) se llevó a cabo para comparar los efectos del control glucémico estándar e intensivo sobre eventos cardiovasculares. Incluyó 1791 pacientes diabéticos tipo 2 con respuesta subóptima al tratamiento, quienes tenían en promedio 60,4 años de edad y 11,5 años desde el diagnóstico de diabetes. El 40% ya había presentado algún evento cardiovascular. En el grupo de terapia intensiva la meta era una reducción de 1,5% de HbA1c comparado con el grupo de terapia estándar. Otros factores de riesgo cardiovasculares se trataron de forma idéntica en ambos grupos. A los 6 meses se alcanzó una disminución de la HbA1c a 8,4% en el grupo de terapia estándar y a 6,9% en el grupo de terapia intensiva, alcanzando la meta fijada al inicio (25).

La tasa de eventos observados fue menor a la esperada, de 33,5% en el grupo de terapia estándar y 29,5% en el grupo de terapia intensiva. No hubo diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los componentes de resultados

primarios (infarto de miocardio, ictus, muerte de causa cardiovascular, falla cardíaca, cirugía por enfermedad cardíaca, cerebrovascular o vascular periférica y amputación por gangrena isquémica) o muerte por cualquier causa. El evento adverso más común fue hipoglucemia, y en el grupo de terapia intensiva fue significativamente más frecuente (24,1% ante 17,6%). No se demostraron beneficios de la terapia intensiva en cuanto a eventos cardiovasculares o complicaciones microvasculares (25).

Se llevó a cabo un estudio para examinar la relación entre la hipoglucemia severa y el riesgo subsecuente de complicaciones vasculares y mortalidad, en 11 140 pacientes diabéticos tipo 2 que participaron en el estudio ADVANCE. Se consideraron como resultados primarios el primer evento macrovascular mayor (muerte cardiovascular, infarto no fatal o evento cerebrovascular no fatal) y el primer evento microvascular mayor (inicio o empeoramiento de retinopatía o nefropatía). En el período de 5 años, 2,1% de los pacientes reportaron eventos de hipoglucemia severa, 2,7% de los pacientes en el grupo de terapia intensiva y 1,5% en el grupo de terapia estándar. De los pacientes que reportaron alguna hipoglucemia severa, el 16,8% presentó un evento macrovascular mayor subsecuente, el 11,5 % tuvo algún evento microvascular mayor subsecuente y el 19,5% falleció; en los pacientes que no reportaron ninguna hipoglucemia severa, las tasas de resultados primarios y mortalidad fueron respectivamente 10,2%, 10,1% y 9%. El riesgo no ajustado para un evento macrovascular mayor, un evento microvascular mayor y muerte por causa cardiovascular o no cardiovascular, fue significativamente mayor en los pacientes que tuvieron alguna hipoglucemia severa. Se demostró por lo tanto una asociación fuerte entre hipoglucemia severa y eventos clínicos adversos, incluyendo cardiovasculares y mortalidad, sin que quedara claro si se trata de una relación causal, o es más bien un marcador de vulnerabilidad, como varios autores han planteado (21).

Se realizó un análisis retrospectivo epidemiológico de los datos del estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) para determinar la asociación entre hipoglucemia y mortalidad en los participantes. El mismo se tuvo que detener de forma temprana en el grupo de intervención intensiva por presentar mayor mortalidad que el grupo de intervención estándar (1,42% frente a 1,14%), sin

que se conociera la causa, y de esta forma se examinaría si el riesgo de hipoglucemia intervino en el exceso de mortalidad encontrado en el grupo intensivo (28).

El resultado primario en este análisis fue mortalidad por todas las causas y por causas específicas. De los 10251 individuos incluidos en el estudio ACCORD, 460 murieron, y de 451 de ellos se contaba con información completa sobre episodios de hipoglucemia antes del deceso. Tanto en el grupo de tratamiento intensivo como estándar, aquellos que experimentaron hipoglucemia severa tuvieron mayor riesgo de muerte que los que no presentaron ninguna hipoglucemia severa. Entre los que tuvieron algún episodio de hipoglucemia severa, aquellos en el grupo de terapia intensiva tuvieron menor riesgo de muerte que los de terapia estándar, y sólo una de las muertes se atribuyó directamente a hipoglucemia. Por lo tanto, los datos obtenidos no respaldan que el aumento del riesgo relativo de mortalidad en el grupo intensivo haya sido secundario a hipoglucemia. Probablemente la susceptibilidad a hipoglucemia podría predecir mayor riesgo de muerte, por algún desorden subyacente (28).

Un estudio cohorte taiwanés a nivel nacional, se completó para caracterizar las comorbilidades y evaluar la influencia de la hipoglucemia leve y severa sobre los resultados. Se utilizó la base de datos del Sistema Nacional de Salud que cubre al 98% de la población. Incluyeron individuos reclutados entre 1997 y 2009, de una población de un millón de personas elegidas al azar. Se identificaron 500 pacientes diabéticos con hipoglucemia de manejo en un centro hospitalario (definido como hipoglucemia severa) y 1344 pacientes diabéticos con hipoglucemia manejada fuera del hospital (definido como hipoglucemia leve). Se eligieron al azar como sujetos controles diabéticos tipo 2 sin episodios de hipoglucemia, que fueran del mismo sexo, con edades y tiempo de evolución de diabetes semejantes. La incidencia de hipoglucemia fue de 2,38%. Hipertensión arterial, cirrosis hepática, fibrilación atrial, enfermedad renal, enfermedad mental y antecedente de cáncer se asociaron a mayor riesgo de hipoglucemia (29).

Los pacientes con hipoglucemia tuvieron un riesgo significativamente mayor de eventos cardiovasculares. Aquellos que presentaron hipoglucemia tuvieron una

tasa mayor de hospitalización por eventos cerebrovasculares (69,05 frente a 29,97 eventos por 1000 personas-año, ambos con $P < 0.0001$), enfermedad coronaria (65,51 frente a 27,96 eventos por 1000 personas-año, ambos con $P < 0.0001$), hospitalización por enfermedad cardiovascular (323,36 frente a 106 eventos por 1000 personas-año, ambos con $P < 0.0001$) y mortalidad total (41,04 frente a 14,3 eventos por 1000 personas-año, ambos con $P < 0.0001$). Los pacientes con hipoglucemia tuvieron un riesgo relativo más de 2 veces mayor de evento cerebrovascular, enfermedad coronaria y mortalidad total, lo cual fue estadísticamente significativo. Hipoglucemia se correlacionó de forma significativa con más eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes en tratamiento con sulfonilureas (29).

Se concluyó que los episodios de hipoglucemia en pacientes diabéticos se asocian fuertemente a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares subsecuentes, incluyendo eventos cerebrovasculares, enfermedad coronaria, hospitalización por eventos cardiovasculares, y mortalidad, y por lo tanto se les debería dar más atención (29).

4.2 Implicaciones neurocognitivas

En individuos mayores con diabetes, el antecedente de hipoglucemia severa se asocia a mayor riesgo de demencia (9).

Varios estudios han señalado dicha asociación. Establecer esta relación ha sido difícil, con resultados inconsistentes, tomando en cuenta que se utilizan diferentes definiciones, y que la edad de los sujetos y las comorbilidades varían. La severidad de la hipoglucemia también influye, y no están muy claros los mecanismos por los que hipoglucemias leves podrían llevar a deterioro cognitivo y demencia (30).

Fisiopatológicamente se ha propuesto que se deba a daño neuronal por hipoglucemia, procesos inflamatorios, defectos de coagulación, anormalidades

endoteliales, y disfunción sináptica hipocampal durante episodios de hipoglucemia (31).

Estudios prospectivos han señalado un riesgo hasta tres veces mayor de desarrollar demencia en pacientes diabéticos con episodios previos de hipoglucemia, afectando la calidad y la expectativa de vida de los pacientes (30).

En el Edinburgh Type 2 Diabetes Study se evaluó la función cognitiva en 831 pacientes diabéticos tipo 2, con edades entre los 60 y 75 años, de forma basal y 4 años después. Se demostró asociación entre hipoglucemia severa previa o concurrente y un mayor riesgo de deterioro cognitivo (32).

En diabéticos tipo 1 impresiona que las hipoglucemias no afectan directamente la función cognitiva. La incidencia de hipoglucemia severa durante 18 años no se asoció con deterioro cognitivo, al evaluarse en un estudio de seguimiento del DCCT. Se debe tomar en cuenta que estos pacientes son más jóvenes y tienen menos comorbilidades que los diabéticos tipo 2 (33).

4.3 Implicaciones económicas

La hipoglucemia es una carga para el sistema de salud y la sociedad, debido al costo de su tratamiento y la pérdida de productividad asociada. Los episodios de hipoglucemia severa pueden requerir hospitalización y cuidados intrahospitalarios, con los gastos que esto implica (34).

Muchas veces se desprecia la importancia de los episodios de hipoglucemia, sobre en todo en DM2. Un costo importante asociado es la necesidad de atención en un servicio de emergencias por hipoglucemia severa. Se realizó un estudio retrospectivo para determinar las características de los eventos de hipoglucemia atendidos en el servicio de emergencias del Hospital Universitario de Pisa. Se recolectaron los datos a partir de la base de datos electrónica del servicio de emergencias entre el 2009 y 2013. Incluyeron 500 episodios en 401 pacientes

diabéticos. La edad promedio fue de 77 años en DM2 y 44 años en DM1. El 70,2% de los sujetos tenía DM2, 13,2 % DM1, 5,2% diabetes secundaria y en 11,4 % se desconocía el tipo. Entre los pacientes DM2, 42,2% utilizaban insulina en monoterapia, 10,8% insulina con antidiabéticos orales (ADO); 31% de los que utilizaban ADO tomaban secretagogos en monoterapia, 61% secretagogo junto con sensibilizador de insulina y 8% metformina con inhibidor de DPP-4 o pioglitazona. La sulfonilurea más utilizada fue glibenclamida (69%). 93,5% de los pacientes con ADO utilizaban sulfonilureas o glinidas. En los diabéticos tipo 2, la terapia con insulina se asoció un poco más con hipoglucemia que el uso de ADO (53% y 38,2% respectivamente). Llamó la atención que a pesar de contar con varias moléculas nuevas, se siguiera utilizando ampliamente la glibenclamida, con el riesgo marcado de hipoglucemia ya conocido, y que debería utilizarse con mucha precaución sobre todo en adultos mayores con DM2. Basado en costos estimados, concluyeron que aproximadamente se gastan 121 000 euros al año por acceso a los servicios de emergencias y ambulancias, y el costo promedio por evento equivale a 1200 euros (35).

Un estudio cohorte realizado en Israel comparó el uso de recursos un mes antes y después de que se registrara un episodio de hipoglucemia severa en 4000 pacientes diabéticos. Se observó un aumento significativo de las hospitalizaciones en el mes posterior a la hipoglucemia severa, los internamientos fueron de mayor duración, hubo más visitas a consulta externa, y mayor compra de medicamentos y de cintas reactivas para automonitoreo. Todo esto resultó en un aumento significativo en los costos totales durante el mes posterior al episodio de hipoglucemia, comparado con el mes previo. Los gastos mensuales por paciente aumentaron en 46%, de \$485 a \$708 en DM1, y 87% en DM2, de \$601 antes de la hipoglucemia severa a \$1121 después. El mayor aumento en el gasto se debió a hospitalización. Estos hallazgos fueron consistentes con varios otros estudios que demuestran las grandes implicaciones económicas que conlleva la hipoglucemia, y que si se canalizan esfuerzos en minimizarla, se reduciría el costo que representa el manejo de la diabetes en el sistema de salud (34).

Los costos para el sistema de salud, así como la pérdida de productividad en el trabajo debido a las hipoglicemias son considerables. Un estudio realizado en Estados Unidos entre los años 2004 y 2008 encontró que el 3,5% de las hipoglicemias requieren alguna intervención médica, representando en ese periodo un costo de más de 52 millones de dólares (9).

Es más probable que un episodio de hipoglucemia ocurra en días laborales que no laborales, por lo que puede implicar absentismo. Es especialmente preocupante si ocurre en trabajadores que por la naturaleza de sus labores podrían poner en peligro su salud y seguridad, así como la de otras personas, como por ejemplo choferes o pilotos (38).

No hay datos sobre los costos que representan los episodios de hipoglucemia en pacientes diabéticos en nuestro sistema de salud.

Capítulo 5: Riesgo según tipo de terapia

Los eventos adversos por medicamentos son una consecuencia directa de la práctica clínica, y las hospitalizaciones secundarias a esto van aumentando conforme la población envejece y utiliza cada vez más medicamentos (36).

Los tratamientos que aumentan los niveles de insulina en sangre como sulfonilureas, insulina y glinidas inevitablemente conllevan el riesgo de hipoglucemias intermitentes, lo cuál representa el principal factor limitante en el control glucémico de estos pacientes, y a menudo es recurrente. En un estudio reciente se encontraron tasas de hipoglucemia leves de 39% y severas de 7% en pacientes diabéticos tipo 2 utilizando sulfonilureas (6,3,15).

Las sulfonilureas y la insulina son algunos de los agentes que con mayor frecuencia se asocian a ingreso al servicio de emergencias, particularmente en pacientes de más de 80 años de edad. Según un estudio de Budnitz et al, los cuatro medicamentos más comúnmente implicados en hospitalizaciones en adultos mayores que consultan al servicio de emergencias son warfarina (33,3%), insulina (13,9%), antiplaquetarios orales (13,3%) e hipoglucemiantes orales (10,7%). El hallazgo de que más de 66 000 hospitalizaciones al año se deben a efectos adversos de unos pocos fármacos antitrombóticos y antidiabéticos de uso común debe llevar a esfuerzos para reducir riesgos y costos. Un cuarto de las hospitalizaciones secundarias a fármacos fue por uso de antidiabéticos, así que es probable que no se estén implementando medidas para el manejo óptimo de estos pacientes (36).

Por su mecanismo de acción, las sulfonilureas aumentan el riesgo de hipoglucemia, y podría aumentar aún más en pacientes con cierto grado de disfunción

renal, en los que se acumulan metabolitos. En diabéticos tipo 2 la hipoglucemia es más común en quienes utilizan sulfonilureas de acción prolongada con excreción renal de metabolitos activos (por ejemplo glibenclamida y glimepiride). Glicazida se considera la sulfonilurea de elección en varios países, por haberse asociado con menor riesgo de hipoglucemia en algunos estudios (37,39).

Se decidió evaluar la asociación entre el uso de sulfonilureas y el riesgo de hipoglucemia según función renal y grupo de metabolito (activo o inactivo), en comparación con el uso de metformina. Se utilizó una base de datos representativa del Reino Unido e incluyeron pacientes mayores de 18 años con al menos una prescripción de antidiabéticos no-insulina.

Encontraron un aumento de 2,5 veces en el riesgo de hipoglucemia en usuarios de sulfonilureas en comparación con usuarios de metformina. En los pacientes con tasas de filtración glomerular menor a 30 cc/min/1,73 m² que usaban sulfonilureas, hubo un aumento de cinco veces en el riesgo de hipoglucemia en comparación con los que utilizaban solo metformina. No se encontraron diferencias significativas en el riesgo entre quienes usaban sulfonilureas con metabolitos activos o con metabolitos inactivos. Los hallazgos sugieren que se deben usar con precaución sulfonilureas, sobre todo en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 4 o 5 por el aumento significativo en el riesgo de hipoglucemia (37).

En UKPDS se reportó una prevalencia de hipoglucemia de 70-80% en pacientes con DM2 utilizando insulina. Aumentaron las tasas de hipoglucemia severa cuando la duración de la diabetes excedía los 9 años, y durante el primer año 31% de los pacientes tratados con glibenclamida experimentaron síntomas de hipoglucemia (15).

La insulina sigue siendo el tratamiento más estudiado y con mayor eficacia anti-hiperglucémica. La elección del tipo de terapia con insulina podría aportar beneficios terapéuticos en pacientes con hipoglucemias severas o inadvertidas. Análogos basales son potencialmente efectivos en reducir hipoglucemias nocturnas en comparación con insulina NPH (38,40).

En pacientes con DM1 que presentan hipoglucemias severas recurrentes, estudios sugieren que el uso de análogos de insulina como detemir y aspart puede producir una disminución significativa en la tasa de hipoglucemias severas comparado con insulinas humanas (7).

Nuevas insulinas han mostrado ventajas. Glargina 300 U/ml (U300) produjo menos hipoglucemias nocturnas en pacientes con DM2 que glargina 100 U/ml (U100) (41).

Insulina degludec tiene una duración de acción ultra-larga, de hasta 42 horas, produciendo un menor pico de acción, y en consecuencia menos episodios de hipoglucemia nocturna. En comparación con insulina glargina U100, alcanza mejoría similar en HbA1c con menos hipoglucemias, sobre todo nocturnas, tanto en DM1 como DM2 (42).

Además de insulina y sulfonilureas, fármacos como las quinolonas, heparina, beta bloqueadores y trimetoprim sulfametoxazol pueden inducir hipoglucemia (16).

Algunos nuevos agentes terapéuticos podrían acercarnos a la meta de lograr mantenimiento de euglucemia en DM2, con sus beneficios a largo plazo y sin los riesgos que conlleva la hipoglucemia iatrogénica (43).

Terapias basadas en el efecto incretina producen mejoría en el control glucémico mediante varios mecanismos. Su efecto hipoglucemiante parece ser dependiente de glucosa, por lo que no produciría hipoglucemias. Actúan potenciando el efecto incretina al unirse directamente al receptor (análogos del GLP-1 inyectables) o inhibiendo la enzima responsable de la degradación del GLP-1 (inhibidores de DPP-4) (7, 24).

Los inhibidores de DPP-4 (IDPP-4) han demostrado un perfil de seguridad y tolerabilidad muy favorable. Aunque su efecto hipoglucemiantes tiende a ser inferior al de sulfonilureas, es superior en cuanto a efecto sobre peso y riesgo de hipoglucemia. Tampoco se ha visto que aumenten el riesgo cardiovascular por sí solos. El riesgo de hipoglucemia está limitado a los casos en que se combina con sulfonilureas, sobre todo si se trata de adultos mayores con algún grado de deterioro

renal usando dosis máximas. La combinación de inhibidores de DPP-4 y metformina ha mostrado ser bien tolerada, con riesgo muy bajo de hipoglucemia. Varios estudios han reportado de forma consistente una reducción en la HbA1c cuando se agregan IDPP-4 a insulina basal, sin que aumente el riesgo de hipoglucemia (43).

En adultos mayores los IDPP-4 son una alternativa razonable: mejoran el control glucémico, conllevan bajo riesgo de hipoglucemia, tienen un perfil de seguridad similar a placebo y son mejor tolerados que la metformina (16).

El riesgo de los análogos de GLP-1 (AGLP-1) de producir hipoglucemia es muy bajo, excepto si se combina con sulfonilureas. Un estudio reportó que agregar exenatide a glargina titulada con metformina, lleva a un control glucémico similar a agregar lispro, con menos hipoglucemias nocturnas, y adecuada tolerancia (44).

Estudios con AGLP-1 como exenatide e IDPP-4 como sitagliptina y vildagliptina no parecen relacionarse con mayor riesgo de hipoglucemias cuando se usan como monoterapia o en combinación con sensibilizadores de insulina. El riesgo de hipoglicemia con este tipo de terapia estaría determinado por la naturaleza de otras terapias hipoglucemiantes usadas en conjunto (7).

Los Inhibidores de SGLT-2 (ISGLT-2) aumentan la excreción de glucosa en orina al inhibir el cotransportador sodio-glucosa renal tipo 2. Tienen tasas bajas de hipoglucemia que se atribuyen a sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas complejas. Aunque el cotransportador SGLT-2 media el 90% de la absorción renal de glucosa, los ISGLT-2 solo impiden la absorción del 30-50% de la carga de glucosa filtrada. Monoterapia con dapagliflozina no se asocia con riesgo aumentado de episodios de hipoglucemia, mientras que su uso combinado con glimepiride sí asocia mayor riesgo de eventos menores de hipoglucemia. No se encontró mayor riesgo de hipoglucemia severa en pacientes con DM2 que se les agregó dapagliflozina mientras estaban recibiendo insulina basal con o sin hipoglucemiantes orales. Canagliflozina o empagliflozina en monoterapia tampoco se asocian a mayor riesgo de hipoglucemia (43).

Estos últimos fármacos mencionados (IDPP-4, AGLP-1 e ISGLT-2) han demostrado disminución en la tasa de hipoglucemias respecto a insulina y sulfonilureas, así como eficacia en la mejoría del control glucémico, por lo que se podrían considerar terapias de preferencia para agregar a metformina en pacientes diabéticos, y más si se toma en cuenta que todos los nuevos antidiabéticos para ser aprobados por la FDA requieren contar con estudios de seguridad cardiovascular, cumpliendo criterios de no inferioridad (24).

Las opciones terapéuticas con que contamos en la Caja Costarricense de Seguro Social como antidiabéticos están limitadas a insulinas humanas, sulfonilureas y metformina, y no contamos con estudios poblacionales que demuestren el impacto que tienen sobre la prevalencia de hipoglucemias en los pacientes diabéticos, sobre todo al ser los dos primeros fármacos mencionados los que se asocian a mayor riesgo de hipoglucemias.

Capítulo 6: Prevención

La ocurrencia de hipoglucemias debe evitarse por varias razones, produce síntomas incómodos para el paciente, afecta las actividades cotidianas y la calidad de vida, puede llevar a accidentes, y aumenta el riesgo de hospitalización y mortalidad (9).

El Grupo de Estudio Internacional de Hipoglucemia recomienda que para minimizar las hipoglucemias, primero se debe reconocer el problema, considerar los factores de riesgo y aplicar los principios relevantes de la terapia glucémica intensiva, tales como evitar las sulfonilureas, utilizar los regímenes más fisiológicos de insulina como análogos de insulina y considerar otras terapias como infusión continua de insulina subcutánea en pacientes seleccionados. La educación del paciente y su familia sobre el tratamiento de la diabetes y el manejo de los episodios de hipoglucemia, debe reforzarse en cada visita, repasando los conceptos básicos y asegurando su adecuada comprensión (3).

La individualización de las metas de glucemia son fundamentales para reducir la incidencia de hipoglucemia. Una meta individualizada razonable sería la HbA1c más baja que no produzca hipoglucemia severa y preserve la percepción de hipoglucemias (3,16).

Identificar pacientes de alto riesgo de hipoglucemia puede ayudar a su prevención y manejo. Los adultos mayores, pacientes con comorbilidades (como vascular o renal), mujeres embarazadas, niños y adolescentes, sobre todo diabéticos tipo 1, tienen mayor riesgo (5,38).

El automonitoreo es muy útil para valorar la tendencia de las glucemias durante el día, permite al paciente identificar tanto hipoglucemia como hiperglucemia y percibir el efecto que pueden tener ciertas comidas, actividad física o dosis de insulina sobre los niveles de glucosa en sangre. Un programa estructurado de automonitoreo mejora el control glucémico y facilita cambios terapéuticos oportunos (16).

El monitoreo continuo de glucosa permite reconocer hipoglucemias durante la noche y fluctuaciones importantes durante el día, por lo que puede beneficiar a pacientes con hipoglucemias desapercibidas o severas frecuentes (16).

Una elección adecuada del tratamiento puede impactar sobre el riesgo de hipoglucemia. Se deben usar con precaución insulinas y sulfonilureas, sobre todo en adultos mayores. Como ya se mencionó, terapias nuevas tienen menor riesgo de hipoglucemia, como los IDPP-4, AGLP-1 e ISGLT-2 (38).

No existen datos locales sobre la influencia que factores de riesgo individuales o las terapias que utilizamos ejercen sobre hipoglucemias en nuestra población diabética, por lo que sería de gran utilidad desarrollar un estudio que ayude a reconocer la importancia de este problema y sus implicaciones.

Conclusiones

- Hipoglucemia severa ocurre en 30-40% de los pacientes con DM1 y 10-30% de los pacientes con DM2 cada año.
- Factores de riesgo asociados a hipoglucemia corresponden a consumo de alcohol, ejercicio, mayor edad, duración de diabetes, uso de insulina por más de 5 años, disfunción renal y hepática. Terapias como insulina y sulfonilureas aumentan el riesgo de hipoglucemia.
- Varios estudios han demostrado la asociación entre hipoglucemia severa y riesgo de eventos cardiovasculares, sin que quede claro aún si es una relación causal o la hipoglucemia funciona como marcador de vulnerabilidad.
- Los episodios de hipoglucemia en diabéticos representan gastos significativos para el sistema de salud y la sociedad.
- Agentes terapéuticos más nuevos como inhibidores de DPP-4, análogos de GLP-1 e inhibidores de SGLT2 asocian menor riesgo de hipoglucemia iatrogénica. Análogos basales de insulina producen menos hipoglucemias nocturnas.

- Educación apropiada, automonitoreo, adecuada elección de fármacos, e individualización de metas de glucemia son estrategias que ayudarían a reducir la carga que implican los episodios de hipoglucemia en DM.
- Sería de gran utilidad desarrollar un estudio para reconocer y demostrar la magnitud del problema en nuestra población, y a partir de aquí plantear medidas que se puedan tomar que eviten al máximo los episodios de hipoglucemia en nuestros pacientes diabéticos, y así prevenir, en lugar de tratar la hipoglucemia iatrogénica.

Bibliografía

1. Seaquist, E et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013, 98(5):1845–1859.
2. Guillermo Umpierrez and Mary Korytkowski. Diabetic emergencies: ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nature Reviews Endocrinology* 2016; 12: 222–232.
3. International Hypoglycaemia Study Group. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:1583–1591.
4. Cryer, P et al. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2009, 94(3):709–728.
5. 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.

6. Amiel SA et al. Hypoglycemia in Type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2008; 25:245–254.
7. Iqbal A, Heller S. Managing Hypoglycaemia, Best Practice & Research Clinical *Endocrinology & Metabolism* 2016, doi: 10.1016/j.beem.2016.06.004.
8. American Diabetes Association. Glycemic targets. Sec. 6. In Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl.1):S48–S56.
9. Frank Lavernia, Pamela Kushner, Dace Trence, Donna Rice, George Dailey & Louis Kuritzky. Recognizing and minimizing hypoglycemia: The need for individualized care. *Postgrad Med.* 2015;127(8):801-7.
10. Martín-Timón I, del Cañizo-Gómez FJ. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes* 2015; 6(7): 912-926.
11. Geddes J, Schopman JE, Zammit NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25:501-504.
12. Schopman JE, Geddes J, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and frequency of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87:64-68.

13. Sircar M, et al. Review of Hypoglycemia in the Older Adult: Clinical Implications and Management. *Can J Diabetes*. 2016; 40(1):66-72.
14. Philip E. Cryer. The Barrier of Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes*. 2008 Dec; 57(12):3169–3176.
15. Wright AD, et al. Hypoglycemia in Type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabetes Complications* 2006; 20:395–401.
16. Bonaventura A, Montecucco F, Dallegri F. Update on strategies limiting iatrogenic hypoglycemia. *Endocrine Connections*. 2015;4(3):R37-R45.
17. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, Band MM, Reekie G, Leese GP; DARTS/MEMO Collaboration. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med*. 2005; 22(6):749-55.
18. 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;329:977–986.
19. Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Cigrovski Berković M, Enters-Weijnen C, Forsén, T, Galstyan G, Geelhoed-Duijvestijn P, Goldfracht M, Gydesen H, Kapur R, Lalic N, Ludvik B, Moberg E, Pedersen-Bjergaard U, Ramachandran A; HAT Investigator Group. 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(9):907-15.
20. UK Hypoglycaemia Study Group.. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50(6):1140-7.
21. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363:1410-1418.
22. Pistrosch F, Hanefeld M. Hypoglycemia and Cardiovascular Disease: Lessons from Outcome Studies. *Curr Diab Rep*. 2015;15(12):117.
23. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:711-22.
24. Connelly KA, Yan AT, Leiter LA, Bhatt DL, Verma S. Cardiovascular Implications of Hypoglycemia in Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2015;132(24):2345-50.
25. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-139.
26. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB,

- Goff DC Jr, Probstfield JL, Cushman WC, Ginsberg HN, Bigger JT, Grimm RH Jr, Byington RP, Rosenberg YD, Friedewald WT. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364:818-828.
27. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-2572.
28. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, Dudl RJ, Ismail-Beigi F, Kimel AR, Hoogwerf B, Horowitz KR, Savage PJ, Seaquist ER, Simmons DL, Sivitz WI, Speril-Hillen JM, Sweeney ME. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010; 8:340:b4909.
29. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, Yeh JS, Liu WL, Chan WL, Chen CH, Chou P, Chuang SY. 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.
30. Sheen YJ, Sheu WH. Association between hypoglycemia and dementia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;116:279-87.
31. Lin CH, Sheu WH. Hypoglycaemic episodes and risk of dementia in diabetes

- mellitus: 7-year follow-up study. *J Intern Med* 2013; 273(1):102-10.
32. Feinkohl I, Aung PP, Keller M, Robertson CM, Morling JR, McLachlan S, Deary IJ, Frier BM, Strachan MW, Price JF; Edinburgh Type 2 Diabetes Study (ET2DS) Investigators. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care* 2014; 37(2):507-15.
 33. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007;356:1842–1852.
 34. Goldstein D, Chodick G, Shalev V, Thorsted BL, Elliott L, Karasik A. Use of Healthcare Services Following Severe Hypoglycemia in Patients with Diabetes: Analysis of Real-World Data. *Diabetes Ther.* 2016; 7(2):295-308.
 35. Salutini E, Bianchi C, Santini M, Dardano A, Daniele G, Penno G, Miccoli R, Del Prato S. Access to emergency room for hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015;31(7):745-51.
 36. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med.* 2011; 365(21): 2002-12.
 37. Van Dalem J, Brouwers MC, Stehouwer CD, Krings A, Leufkens HG, Driessen JH, de Vries F, Burden AM. Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas

compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study. *BMJ*. 2016;354:i3625.

38. Shaefer C, Hinnen D, Sadler C. Hypoglycemia and diabetes: increased need for awareness. *Curr Med Res Opin*. 2016; 32(9):1479-86.
39. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, Hoekstra JB, Scholten RJ, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014; 30(1):11-22.
40. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2009;11(4):372-8.
41. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, et al.; EDITION 1 Study Investigators. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37:2755-62.
42. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, Endahl L, Zinman B. 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(2):175-84.

43. Seewoodhary, J., Wong, S. P. Y. and Ekanayake, K. P. (2015), New treatments for type 2 diabetes: are we any closer to reducing iatrogenic hypoglycaemia?. *Pract Diab*, 32: 291–296a.

44. Diamant M, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2763–73.