

DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO:  
**EVALUACIÓN Y MANEJO  
DE LA HIPOGLUCEMIA  
EN EL PACIENTE CON  
DIABETES MELLITUS 2020**

**Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española  
de Endocrinología y Nutrición (SEEN)**

Rebeca Reyes García

Pedro Mezquita Raya

Óscar Moreno Pérez

Manuel Muñoz Torres

Juan Francisco Merino Torres

Rosa Márquez Pardo

Esteban Jodar Gimeno

Javier Escalada San Martín

Manuel Gargallo Fernández

Alfonso Soto González

Noemí González Pérez de Villar

Diego Bellido Guerrero

Fernando Gómez Peralta

Daniel de Luis Román

Martín López de la Torre Casares



## RESUMEN

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

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

**Métodos:** las recomendaciones se formularon según el sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* para establecer tanto la fuerza de las recomendaciones como el grado de evidencia. Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (PubMed) de la evidencia disponible para cada tema, y se revisaron artículos escritos en inglés y castellano con fecha de inclusión hasta el 30 de noviembre de 2019.

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

## INTRODUCCIÓN

2

La aparición de hipoglucemia es uno de los principales factores limitantes que afecta a la adecuada consecución de un buen control glucémico<sup>(1)</sup>, y tiene importantes repercusiones en la calidad de vida de las personas con diabetes mellitus (DM) y de sus familiares<sup>(2)</sup>. Además, tiene otras potenciales repercusiones como un mayor riesgo de eventos cardiovasculares<sup>(3)</sup> y de la mortalidad<sup>(4)</sup>.

En 2013, el Grupo de Trabajo de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) elaboró unas recomendaciones basadas en la evidencia acerca de la evaluación y el manejo de la hipoglucemia en pacientes con diabetes<sup>(5)</sup>. El desarrollo de nuevas terapias antidiabéticas, la aparición de nuevas evidencias acerca de las repercusiones de la hipoglucemia y los avances en las tecnologías aplicadas a la diabetes que reducen el riesgo de hipoglucemia, hacen necesaria una actualización del documento.

## MÉTODO DE DESARROLLO DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADAS EN LA EVIDENCIA

Las recomendaciones se formularon según el sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) para establecer la fuerza de las recomendaciones y el grado de evidencia<sup>(6)</sup>.

En términos de fuerza de recomendación, se distinguen:

- recomendaciones fuertes, expresadas como «recomendamos» y el número 1,
- y recomendaciones débiles, expresadas como «sugerimos» y el número 2.

La calidad de la evidencia se expresa con símbolos:

⊕: evidencia muy baja;

⊕⊕: evidencia baja;

⊕⊕⊕: evidencia moderada;

⊕⊕⊕⊕: evidencia alta.

Junto a cada recomendación se describe la evidencia que sustenta dicha recomendación.

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (PubMed) de la evidencia disponible para cada tema, y se revisaron artículos escritos en inglés y castellano con fecha de inclusión hasta el 28 de febrero de 2020. Tras la formulación de las recomendaciones, estas se discutieron conjuntamente por el Grupo de Trabajo.

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA HIPOGLUCEMIA

### Recomendaciones

- Recomendamos evaluar la presencia y gravedad de las hipoglucemias sintomáticas o asintomáticas en cada visita realizada a los pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2) en riesgo de hipoglucemia (1⊕⊕⊕○).
- Sugerimos que los sujetos con DM estén alertados ante la posibilidad de desarrollar una hipoglucemia cuando en la automonitorización de glucemia (AMG) las concentraciones de glucosa desciendan rápidamente o sean inferiores a 70 mg/dl (2⊕○○○).

### Evidencia

En pacientes con DM, la hipoglucemia se define como cualquier episodio de concentración plasmática de glucosa anormalmente baja (con o sin síntomas) en el que el individuo se expone a un daño<sup>(7)</sup>. El valor límite de glucemia que define la presencia de hipoglucemia en sujetos con diabetes, 70 mg/dl, es más alto que el valor que define la hipoglucemia en sujetos sin diabetes (menor de 55 mg/dl), y se define en base al umbral glucémico normal para la secreción hormonal contrarreguladora<sup>7</sup>. Existe cierta controversia en esta definición, y en la práctica clínica la hipoglucemia se clasifica según sus consecuencias clínicas<sup>(8)</sup>.

**Hipoglucemia nivel 1:** valores de glucemia < 70 mg/dl y > 54 mg/dl, que puede alertar a la persona a realizar alguna acción. Considerada clínicamente significativa, con independencia de la gravedad de los síntomas hipoglucémicos agudos.

**Hipoglucemia nivel 2:** valores de glucemia < 54 mg/dL. Umbral en el que comienzan a surgir los síntomas neuroglucopénicos y se requiere acción inmediata para resolver el episodio.

**Hipoglucemia nivel 3:** hipoglucemia grave y no hay umbral de glucosa especificado. Un episodio grave se caracteriza por un estado

mental y/o físico alterado que requiere la asistencia externa de otra persona para que se resuelva.

Otros factores a considerar en la evaluación y clasificación de la hipoglucemia son los siguientes:

**Hipoglucemia documentada sintomática:** los síntomas típicos de hipoglucemia son acompañados por una determinación de glucosa en plasma  $< 70$  mg/dl o  $< 54$  mg/dl (según el nivel).

**Hipoglucemia asintomática:** determinación de glucosa en plasma inferior a 70 mg/dl sin síntomas acompañantes.

**Hipoglucemia sintomática probable:** síntomas típicos de hipoglucemia que no se acompañan de una determinación de glucosa plasmática, pero que presumiblemente están causados por una concentración de glucosa en plasma inferior a 70 mg/dl.

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

5

Además, en sujetos que utilizan monitorización continua de glucosa (MCG) o intermitente/flash de glucosa (MFG), el tiempo en hipoglucemia es uno de los parámetros que deben ser evaluados durante la evaluación del riesgo de hipoglucemia. Así, los objetivos óptimos son un tiempo por debajo de 70 mg/dl  $< 4\%$  (incluye el periodo en tiempo por debajo de 54 mg/dl), y un tiempo por debajo de 54 mg/dl  $< 1\%$ , tanto en adultos con DM1 como en gestantes con DM2<sup>(9)</sup>.

## HIPOGLUCEMIA EN LA DIABETES MELLITUS 1

### Recomendaciones

- Recomendamos la prevención de la hipoglucemia a través de un equilibrio adecuado entre la dosis de insulina, la ingesta y la actividad física, así como la búsqueda activa mediante la AMG, especialmente cuando la DM tiene más de 5 años de evolución (1⊕⊕⊕⊕).
- Recomendamos la MCG o la MFG, con o sin terapia, con bomba de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en pacientes con DM1 e hipoglucemias frecuentes (graves o no) (1⊕⊕⊕⊕).
- La MCG o MFG en DM1, independientemente de la modalidad de tratamiento con insulina (terapia multidosis -MDI- o infusión subcutánea continua de insulina -ISCI-), mejora el control glucémico y disminuye la incidencia de hipoglucemias (1⊕⊕⊕⊕). Estos beneficios se correlacionan con el cumplimiento del uso continuo del dispositivo y/o con el número de escaneos en la MFG (1⊕⊕⊕⊕).

6

### Evidencia

La hipoglucemia de causa iatrogénica va unida al tratamiento con insulina en la DM1, y es uno de los principales factores limitantes en la consecución de los objetivos de control glucémico. Se estima que la glucemia puede ser menor de 50 mg/dl hasta en el 10% de la vida del paciente con DM1. Como media, estos pacientes sufren 2 episodios de hipoglucemia sintomática por semana y uno de hipoglucemia grave por año<sup>(10,11)</sup>. Además, se calcula que uno de cada 25 pacientes con DM1 morirá por una hipoglucemia iatrogénica<sup>(12-13)</sup>.

El *Diabetes Control and Complications Trial* objetivó una incidencia de hipoglucemia grave iatrogénica de 110 episodios por cada 100 pacientes/año<sup>(14)</sup>, similar a los datos del *Stockholm Diabetes Intervention Study*<sup>(15)</sup>, y una incidencia de 320 episodios de hipoglucemia grave por cada 100 pacientes/año cuando

se incluyen pacientes con DM1 tratados con insulina durante más de 15 años<sup>(16)</sup>. Por otra parte, en un estudio observacional prospectivo que incluyó a 7.067 pacientes con DM1 la incidencia fue de 300 episodios de hipoglucemia por cada 100 pacientes/año<sup>(17)</sup>.

En la DM1, los factores para hipoglucemia especialmente relevantes son el tratamiento intensivo con insulina, el deterioro de la función renal, la duración de la DM, la presencia de hipoglucemia inadvertida, el deterioro de los mecanismos contrarreguladores y el abuso de alcohol<sup>(18)</sup>.

Diversos metaanálisis han demostrado que la terapia con ISCI disminuye hasta 4 veces el número de hipoglucemias graves; esta reducción es mayor en los pacientes con mayor número de hipoglucemias graves previas<sup>(19)</sup>. También se ha demostrado una reducción de entre el 50-75% del número total de episodios de hipoglucemias<sup>(20)</sup>.

La MCG y la MFG, así como la suspensión automática en pacientes con ISCI, han demostrado reducir la duración de la hipoglucemia<sup>(20-23)</sup>. Las nuevas tecnologías basadas en modelos de páncreas artificiales mejoran el control glucémico y reducen la hipoglucemia comparados con la terapia con bomba de insulina convencional<sup>(21)</sup>.

## HIPOGLUCEMIA Y DIABETES MELLITUS 2

### Recomendaciones

- Recomendamos como objetivo prioritario en la DM2 evitar la hipoglucemia por su asociación con mayor probabilidad de abandono del tratamiento, mayor coste, deterioro de la calidad de vida (1⊕⊕⊕⊕) y aumento de la morbimortalidad (1⊕⊕⊕○).
- Recomendamos detectar aquellos pacientes con DM2 que hayan sido diagnosticados de episodios de hipoglucemias no graves y/o reciban tratamiento con insulina y/o secretagogos (sulfonilureas o repaglinida) para realizar estrategias de prevención de hipoglucemia grave (1⊕⊕⊕○).

### Evidencia

El tratamiento de la DM2 tiene como objetivo mantener un buen control glucémico para evitar el riesgo de complicaciones macro y microvasculares pero, en algunas ocasiones, puede ir asociado con un incremento del riesgo de hipoglucemia<sup>(22)</sup>. La hipoglucemia puede afectar a muchos aspectos de la vida, repercutiendo en las actividades sociales, incrementando el absentismo laboral y ocasionado una disminución de la productividad laboral<sup>(23)</sup>.

Existe una asociación clara entre la hipoglucemia grave y el aumento de la morbilidad y de la mortalidad por cualquier causa en pacientes con DM2. Un análisis *post-hoc* del estudio *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) demostró una relación entre la mortalidad cardiovascular y también por cualquier causa en pacientes que han sufrido algún episodio de hipoglucemia grave hasta en los 3 meses previos al evento<sup>(24)</sup>.

La incidencia de la hipoglucemia en la DM2 descrita por los diferentes estudios es variable y la frecuencia de hipoglucemias no graves es muy difícil de estimar. En pacientes con DM2 en tratamiento con insulina y/o antidiabéticos orales en EE UU, la frecuencia estimada de consulta a un centro médico por hipoglucemia de cualquier tipo

fue 0,054 por paciente/año. La hipoglucemia se asoció a una mayor probabilidad de abandono de tratamiento y a un mayor coste sanitario relacionado o no con la DM2<sup>(25)</sup>. En un estudio multicéntrico observacional se estimó que por cada 100 pacientes con DM2, tres de ellos acudían a los servicios de urgencias por un episodio de hipoglucemia y uno de ellos requería ingreso hospitalario con una estancia media de 3 noches. Los costes totales fueron 62,04 euros por persona/año<sup>(26)</sup>. Un estudio realizado en EE UU que incluyó a 206.435 pacientes con DM2 (un 35% de ellos recibía tratamiento con sulfonilureas y el 20% con insulina) demostró una incidencia de visitas al servicio de Urgencias y/o hospitalizaciones por hipoglucemia de 0,49 por cada 100 personas/año<sup>(27)</sup>.

En la DM2, un estudio realizado en el Reino Unido demostró que la incidencia de hipoglucemia leve y grave en pacientes tratados con insulina durante más de 5 años fue similar a la observada en pacientes con DM1, mientras que los pacientes con DM2 tratados con insulina durante menos de 2 años presentaron una incidencia de hipoglucemia similar a la observada durante el tratamiento con sulfonilureas e inferior a la reportada en la DM1<sup>(16)</sup>. Otro estudio prospectivo posterior que incluyó a 27.585 pacientes de 24 países con DM1 y DM2 tratados con insulina durante más de 12 meses evidenció un episodio de hipoglucemia en el 83% de los pacientes con DM1 y el 46,5% con DM2<sup>(28)</sup>.

En cuanto a las hipoglucemias graves, en EE UU un estudio retrospectivo de cohortes que incluyó 50.439 pacientes con DM2 mostró que la proporción de incidencia de hipoglucemia grave se vio incrementada del 0,12% en 2006 al 0,31% en 2015, e identificó un mayor riesgo en aquellos pacientes que habían sido diagnosticados previamente de algún episodio de hipoglucemia no grave y/o los que recibían tratamiento con insulina y/o sulfonilureas, permitiendo realizar estrategias de prevención con el fin de evitar episodios de hipoglucemia severos en un futuro<sup>(29)</sup>.

## HIPOGLUCEMIA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

### Recomendaciones

- Recomendamos considerar la hipoglucemia grave en la DM2 como un factor asociado a futura mortalidad total (1⊕⊕⊕O) y cardiovascular (1⊕⊕⊕O).
- Recomendamos considerar la hipoglucemia en la DM2 como un factor asociado a la aparición de futuros eventos cardiovasculares (1⊕⊕⊕O).

### Evidencia

Dentro de los trabajos que han estudiado específicamente la relación de la hipoglucemia con la mortalidad total, disponemos de los análisis *post-hoc* de grandes ensayos clínicos aleatorizados: *DEVOTE*<sup>(30)</sup>, *ORIGIN*<sup>(31)</sup>, *ADVANCE*<sup>(3)</sup>, *ACCORD*<sup>(32)</sup>, *VADT*<sup>(24)</sup>, *LEADER*<sup>(33)</sup>, *EXSCEL*<sup>(34)</sup>. En estos trabajos se evaluó la relación entre el desarrollo de la hipoglucemia grave y la mortalidad de cualquier causa, independientemente del grupo de tratamiento. Todos estos estudios demostraron un incremento de la mortalidad global en los meses posteriores a presentar una hipoglucemia grave.

Fuera del ámbito de los ensayos clínicos, distintos estudios de cohortes<sup>(35-36)</sup> han estudiado la relación entre hipoglucemia y mortalidad total en pacientes con DM2 en la práctica clínica habitual. Todos ellos han demostrado de forma consistente una asociación entre las hipoglucemias graves y un aumento de la mortalidad total.

En lo que se refiere a la relación de la hipoglucemia con la mortalidad cardiovascular, también disponemos de multitud de datos. De nuevo, el análisis *post-hoc* de los grandes estudios prospectivos (*ADVANCE*<sup>(3)</sup>, *ORIGIN*<sup>(31)</sup>, *LEADER*<sup>(33)</sup>, *VADT*<sup>(24)</sup> y *EXCEL*<sup>(34)</sup>) ha observado una relación entre la hipoglucemia grave y un riesgo significativo de mortalidad CV, hallazgo que se ha confirmado en diferentes estudios de cohortes<sup>(35-37)</sup>.

Además, los ensayos clínicos previamente mencionados (*DEVOTE*<sup>(30)</sup>, *ORIGIN*<sup>(31)</sup>, *ADVANCE*<sup>(3)</sup>, *VADT*<sup>(24)</sup>, *LEADER*<sup>(33)</sup> y *EXAMINE*<sup>(36)</sup>) han demostrado de forma unánime la asociación de hipoglucemia grave con el desarrollo futuro de eventos cardiovasculares (ECV), relación que ha sido confirmada también en estudios observacionales<sup>(38-39)</sup>.

En la DM1, la evidencia en este aspecto es muy escasa y no permite establecer ningún tipo de recomendación o sugerencia. Así, en los grandes ensayos clínicos realizados en la DM1 no se ha analizado el riesgo vascular entre los sujetos con mayor incidencia de hipoglucemias. Entre los estudios observacionales, el *EURODIAB Prospective Complications Study*<sup>(40)</sup> no encontró asociación entre hipoglucemia grave y ECV. Esta relación sí se demostró en un estudio taiwanés<sup>(41)</sup> y en otro británico<sup>(35)</sup> con una mayor incidencia de ECV en pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave. En cuanto a la mortalidad total, los datos vuelven a ser dispares. En un estudio danés-alemán<sup>(42)</sup> no encuentran asociación, mientras que en otro estudio sueco<sup>(43)</sup> sí que la observan.

## HIPOGLUCEMIA Y RIESGO DE FRACTURA EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS

### Recomendación

- Recomendamos prevenir las hipoglucemias para disminuir el riesgo de caídas y fracturas en los pacientes con DM1 y DM2 (1⊕⊕OO).

### Evidencia

Los pacientes con DM1 y DM2 tienen un riesgo aumentado de caídas y fracturas favorecidas por las hipoglucemias<sup>(44)</sup>. Este dato es particularmente significativo en pacientes con edades avanzadas y/o con fragilidad<sup>(45)</sup>. Los fármacos antidiabéticos pueden aumentar este riesgo y este hecho se ha descrito en los diabéticos tratados con insulina, que además presentan una mayor duración de la enfermedad y un acúmulo de comorbilidades<sup>(46)</sup>.

Diferentes estudios epidemiológicos han evaluado este problema. Así, en un estudio observacional retrospectivo se evaluó la asociación entre hipoglucemia y fracturas relacionadas con caídas en una cohorte de 361.210 pacientes con DM2<sup>(47)</sup>. En este estudio, los pacientes con episodios de hipoglucemia presentaban un riesgo un 70% mayor de fracturas relacionadas con caídas que los pacientes sin hipoglucemias (OR = 1,70, IC 95%: 1,58-1,83). Las fracturas de cadera y vertebrales fueron las más comunes. En otro estudio reciente de base poblacional y carácter retrospectivo se estudiaron 41.163 sujetos con DM2 de una base de datos del Reino Unido<sup>(48)</sup>. Los pacientes con hipoglucemia documentada (14.147) se compararon con un grupo sin hipoglucemia (27.016) emparejados por edad, sexo, duración de la diabetes e índice de masa corporal. Los pacientes con hipoglucemias presentaron una mayor probabilidad de sufrir fracturas por fragilidad (aIRR = 1,24, IC 95%: 1,13-1,37). En un estudio casos y controles obtenido de un registro de Dinamarca se incluyeron 895 casos de pacientes con DM1 y fractura y 2.685 sin fracturas<sup>(49)</sup>. Los pacientes con fractura presentaban un mayor porcentaje de hipoglucemias (18,8% vs 2,8%,  $p < 0,001$ ).

## HIPOGLUCEMIA Y EJERCICIO FÍSICO

### Recomendaciones

- Recomendamos comprobar la cifra de glucosa (mediante AMGC, MCG o MFG) en todos los pacientes con DM1, antes, durante y después de la práctica de ejercicio físico (1⊕000).
- Recomendamos reducir el bolo de insulina rápida antes del ejercicio (cuando el ejercicio se realiza 90-120 min tras este) y/o modificar la ingesta de carbohidratos (CH) para prevenir la hipoglucemia (1⊕⊕00).
- Recomendamos ingerir CH antes de iniciar el ejercicio si la glucemia es menor de 100 mg/dl y después del ejercicio según la glucemia (1⊕⊕00).
- Sugerimos reducir la insulina después del ejercicio y/o tomar CH después del ejercicio (2⊕⊕00) para evitar la hipoglucemia posterior a la actividad física.
- En pacientes con DM2 en tratamiento con sulfonilureas (SU) o repaglinida y/o insulina recomendamos comprobar la glucemia antes del ejercicio físico (1⊕000) y ajustar el tratamiento farmacológico para prevenir la hipoglucemia asociada al ejercicio (1⊕⊕00).
- Sugerimos que los pacientes lleven alguna forma de identificación de diabetes (2⊕00).
- Sugerimos evitar la práctica de ejercicio durante las 24 horas siguientes a una hipoglucemia grave, debido al riesgo sustancialmente mayor de un mayor episodio grave durante el ejercicio (2⊕⊕00).
- Tras ejercicio de resistencia prolongado (predominantemente aeróbico), sugerimos realizar un *sprint* antes o después del ejercicio como alternativa o enfoque complementario no relacionado con insulina o ingesta de alimentos (2⊕⊕00).

- Sugerimos el uso de una minidosis de glucagón para prevenir la hipoglucemia inducida por ejercicio en pacientes con DM1 (2⊕⊕⊕○)

## Evidencia

En los pacientes con DM1 debe determinarse la glucemia capilar antes, durante, poco después y varias horas después del ejercicio<sup>(50)</sup>. Si el ejercicio es superior a 30 min y se realiza 2-3 h tras la inyección de análogos rápidos o 4-6 h tras insulina regular, se debe considerar la reducción entre el 50 y el 90% de la dosis de insulina dependiendo de la intensidad y de la duración del ejercicio planeado. Además, se debería ingerir una cantidad extra de hidratos de carbono (HC) (10-20 g) si la glucemia antes del ejercicio es menor de 100 mg/dl. La ingesta de glucosa (bebidas o alimentos fortificados) a un ritmo de 1 g/kg/h mejora el rendimiento y reduce el riesgo de hipoglucemia<sup>(51)</sup>.

El efecto hipoglucemiante es mayor en los 60-90 minutos posteriores a la actividad física<sup>(52)</sup>, aunque persiste 6-15 h tras su finalización<sup>(53)</sup>. Además, se reduce la respuesta contrarreguladora, lo que puede afectar a la percepción de la hipoglucemia<sup>(54)</sup>. Realizar un *sprint* de 10 s a máxima intensidad, antes o después del ejercicio, reduce el riesgo de hipoglucemia inmediatamente después del ejercicio al inducir una respuesta de catecolaminas<sup>(55)</sup>. La ingesta de 5-6 mg/kg de cafeína<sup>(56)</sup> previamente al ejercicio reduce la hipoglucemia durante y después del ejercicio.

También se recomienda reducir la dosis de insulina basal después del ejercicio según la intensidad y la duración de este. Tras la actividad es recomendable comprobar la glucemia y tomar un suplemento de unos 15-20 g de CH si la glucemia es inferior a 120 mg/dl. El momento de la ingesta de CH después del ejercicio afecta a la síntesis de glucógeno a corto plazo: dentro de los 30 min después del ejercicio (1,0-1,5 g CH/kg a intervalos de 2 h hasta 6 h) da lugar a mayores niveles de glucógeno que cuando la ingesta se retrasa 2 horas<sup>(57)</sup>.

En pacientes con DM2 tratados con insulina y/o SU o repaglinida existe también un aumento del riesgo de hipoglucemia durante y

después del ejercicio, especialmente si la glucemia previa es inferior a 100 mg/dl<sup>(58)</sup>. Para prevenir la hipoglucemia se recomienda reducir la dosis de SU o repaglinida 8 o la dosis de insulina antes y posiblemente después del ejercicio. En ejercicios de larga duración (más de 60-90 minutos) o no planificados, se recomienda la ingesta de CH según su duración e intensidad<sup>(59)</sup>. Una vez acabada la actividad se recomienda comprobar la glucemia e ingerir 15-20 g de HC si esta es inferior a 120 mg/dl. Además, sugerimos que los pacientes con diabetes que practiquen ejercicio lleven alguna forma de identificación de diabetes<sup>(60)</sup>.

En un ensayo clínico publicado recientemente<sup>(61)</sup>, se comparó el efecto de la reducción de la insulina basal (-50%), la ingesta de HC (40 g glucosa) o la administración de 150 µg sc de glucagón. La minidosis de glucagón podría ser más eficaz que la reducción de insulina para prevenir la hipoglucemia inducida por ejercicio, e induce una menor hiperglucemia que la ingesta de glucosa. Sin embargo, no existe un uso regulado de minidosis de glucagón para el ejercicio.

## MANEJO NUTRICIONAL DE LA HIPOGLUCEMIA

### Recomendaciones

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

### Evidencia

Aunque la composición óptima de macronutrientes de la dieta para los pacientes con DM es controvertida<sup>(62)</sup>, se acepta universalmente que la gestión del contenido de HC es fundamental para un correcto control glucémico<sup>(63)</sup>. La Diabetes Association recomienda el recuento de HC como el mejor medio de control de la glucemia, fomentando al mismo tiempo el consumo de granos enteros y fibra<sup>(64)</sup>.

Además del contenido de CH, es importante el índice glucémico (IG) y la carga glucémica. Diversos estudios clínicos sugieren que las dietas de bajo IG son particularmente eficaces en caso de insulinoresistencia, sobrepeso u obesidad, y tratamiento insulínico<sup>(65)</sup>. Un metaanálisis de Cochrane ha demostrado que una dieta con HC de bajo IG mejora el control glucémico, reduce el riesgo cardiovascular y disminuye el riesgo de hipoglucemia<sup>(66)</sup>.

El recuento, tipo y distribución de HC es especialmente importante en pacientes en tratamiento con insulina<sup>(67)</sup>. En caso de insulinización intensiva, es esencial la educación por profesionales

expertos para mantener la seguridad de las estimaciones<sup>(68)</sup>. El tratamiento con insulina premezclada precisa de la administración de alimentos con contenido estimado en CH de forma regular según las necesidades, mientras que en la terapia bolo-basal o con ISCI la estimación del contenido de CH de las ingestas permite adaptar la dosis de insulina rápida necesaria.

Las cantidades moderadas de alcohol ingeridas con la comida no aumentan significativamente el riesgo de hipoglucemia<sup>(69)</sup>, pero sí la ingesta elevada de alcohol o la ingesta aislada sin HC<sup>(70)</sup>.

La revisión del régimen de tratamiento insulínico y los factores precipitantes de hipoglucemia (dieta, ejercicio, ingesta de alcohol etc.) deben ser evaluados periódicamente por los profesionales implicados en el tratamiento de la diabetes<sup>(71)</sup>.

## SITUACIONES ESPECIALES: GESTACIÓN

### Recomendaciones

- Recomendamos un control glucémico estricto, sobre todo antes de la gestación y en el primer trimestre, evitando tanto las fluctuaciones excesivas de glucemia como las hipoglucemias (1⊕⊕⊕○).
- Recomendamos realizar educación diabetológica a la paciente y a quienes convivan con ella para mejorar el control glucémico, disminuir la variabilidad glucémica, y prevenir y tratar las hipoglucemias eficazmente. Debe ser llevada a cabo antes del embarazo y a lo largo del mismo, aconsejando autocontrol mediante AMG antes y una hora después de las comidas, al acostarse, y entre las 2 y 4 AM si existe sospecha de hipoglucemia nocturna, o MFG o MCG cuando sea posible (1⊕⊕○○).
- Recomendamos el tratamiento con insulina detemir como insulina basal asociada a análogos de insulina rápida (aspart o lispro), o análogos de insulina rápida mediante ISCI (1⊕⊕○○).

### Evidencia

Durante la gestación, los objetivos de control glucémico son más rigurosos<sup>(72)</sup>, lo que aumenta el riesgo de hipoglucemias, sobre todo inadvertidas y graves, en el primer trimestre del embarazo. Contribuye a esta situación la alteración de la respuesta contrarreguladora ante la hipoglucemia y la presencia de náuseas o vómitos. Los objetivos de glucemia capilar mediante AMG ideales (glucemia en ayunas menor de 95 mg/dl, una hora postprandial menor de 140 mg/dl y 2 horas postprandial menor de 120 mg/dl) pueden ser menos rigurosos para minimizar las hipoglucemias.

Las hipoglucemias graves son de tres a cinco veces más frecuentes en las primeras fases del embarazo que antes del mismo, siendo en cambio menos frecuente al final.

Los factores de riesgo que aumentan el riesgo de hipoglucemia son: antecedentes de hipoglucemia grave en el año previo, hipoglucemias inadvertidas, duración prolongada de la DM, control glucémico estricto al inicio del embarazo, control glucémico irregular y uso excesivo de inyecciones suplementarias de insulina entre comidas. La distribución no es homogénea, de forma que el 10% de las pacientes sufren el 60% de las hipoglucemias graves, por lo que las actuaciones han de individualizarse<sup>(73)</sup>.

La insulina es el tratamiento de primera elección durante la gestación de las mujeres con diabetes. Se usan tanto las pautas MDI como las ISCI, ya que no se ha demostrado que una sea mejor que la otra en la gestación. Tanto la insulina humana regular como los análogos rápidos de insulina lispro y aspart son seguros en el embarazo<sup>(74)</sup>. Estos últimos inducen una menor frecuencia de hipoglucemias y fluctuaciones glucémicas en algunos estudios, pero no en otros<sup>(75)</sup>. En cuanto a los análogos basales, la insulina glargina parece segura<sup>(75-76)</sup>, pero todavía no hay suficientes estudios que avalen su uso en la gestante, mientras que detemir sí tiene autorizado su uso<sup>(77)</sup> al igual que NPH (categoría B para ambas).

Las nuevas tecnologías para la determinación de glucemias mediante MFG y MCG pueden mejorar los objetivos de glucemia, la hiperglucemia y los resultados neonatales, pero no han demostrado mejorías en hipoglucemias graves y tiempo en hipoglucemia<sup>(78)</sup>. La infusión continua de insulina asociada o no a un sensor de glucemia, con algoritmos de predicción de hipoglucemias, promete mejorar el control glucémico sin aumentar (o incluso disminuyendo) las hipoglucemias, aunque no hay todavía suficientes estudios que lo avalen en el embarazo frente a MDI<sup>(79)</sup>.

## SITUACIONES ESPECIALES: ANCIANOS

### Recomendaciones

- Recomendamos individualizar los objetivos de control, considerando de forma prioritaria la patología cardiovascular, la fragilidad y el riesgo de hipoglucemia (1⊕⊕⊕○).
- Recomendamos realizar educación diabetológica adaptada al paciente y a quienes convivan con él, necesaria para prevenir y tratar las hipoglucemias eficazmente (1⊕⊕○○).
- Sugerimos seleccionar medicamentos con menor probabilidad de hipoglucemias, evitando en lo posible antidiabéticos orales hipoglucemiantes y simplificando las pautas de insulina (2⊕○○○).
- Sugerimos utilizar la AMG, especialmente ante cualquier alteración de la situación neurológica o sintomatología sugere de hipoglucemia (2⊕○○○).

### Evidencia

Las hipoglucemias son más frecuentes y recurrentes en el anciano con DM y sus consecuencias son peores, duplicando los índices de hospitalización por dicha causa con respecto a edades más jóvenes<sup>(80)</sup>. Las razones son variadas. Es frecuente la polifarmacia, los errores en la administración de medicación, los tratamientos insulínicos, las comorbilidades, las alteraciones cognitivas y las irregularidades nutricionales, a lo que se unen peores condiciones socio-económicas en algunos casos. Además, la sintomatología de la hipoglucemia suele pasar desapercibida o se confunde con otros problemas por lo que se infravalora, y es más difícil su detección y tratamiento.

Se ha descrito un aumento de las alteraciones cognitivas en pacientes con hipoglucemias graves, y un aumento de hipoglucemias en pacientes con demencia<sup>(81)</sup>. Esta relación bidireccional también debería considerarse para la fragilidad<sup>(82)</sup>. Las comorbilidades y la polifarmacia predisponen especialmente al paciente anciano a hi-

poglucemias graves e inadvertidas, con predominio de la clínica neuroglucopénica. La hipoglucemia grave tiene gran impacto sobre la adherencia al tratamiento, la calidad de vida e incluso la mortalidad del anciano.

El anciano es más vulnerable frente a una hipoglucemia por la alteración de los mecanismos de contra regulación, de la situación física, nutricional, cognitiva, y de la capacidad de reacción. Por tanto, aumenta el riesgo de daño neurológico, cognitivo y físico (caídas, arritmias, infarto de miocardio, etc.). En los ingresos hospitalarios las hipoglucemias se asocian a mayor mortalidad y estancia media<sup>(83)</sup>.

Dada la heterogeneidad de la población anciana, los objetivos glucémicos deben individualizarse para adaptarse a la patología cardiovascular presente, la fragilidad y al riesgo de hipoglucemia: sin ECV, ni fragilidad y con bajo riesgo de hipoglucemia puede buscarse una HbA1C menor de 7,5%, si hay ECV establecida la HbA1c objetivo será entre 7,5-8%, y en sujetos frágiles la HbA1c entre 8-8,5%.

Individualizando en función de la situación clínica, para el anciano como para cualquier diabético la metformina es el fármaco de primera línea. Fármacos de segunda línea son los iDPP4, iSGLT2 y/o aGLP1 por su bajo riesgo de hipoglucemia, priorizando los aGLP1 e iSGLT2 en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o nefropatía, y los iDPP4 en el paciente frágil por su perfil de seguridad.

Cuando no se consigue un adecuado control glucémico como insulina basal se priorizarán los análogos basales con un menor riesgo de hipoglucemia como glargina-300 o degludec, evitando o simplificando en lo posible los regímenes de múltiples dosis, sobre todo en pacientes con problemas para su administración o cumplimiento. Los secretagogos (sulfonilureas y repaglinida) han de evitarse por el riesgo de hipoglucemia.

## TRATAMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA

### Recomendaciones

- Recomendamos, en pacientes conscientes, el tratamiento del episodio de hipoglucemia preferentemente con 15-20 g de glucosa, o con cualquier CH que contenga esta cantidad. Este tratamiento debe repetirse a los 15 minutos si al realizar una glucemia capilar persiste la hipoglucemia. Cuando la glucemia ha vuelto a valores normales, recomendamos consumir un suplemento de CH de absorción lenta para prevenir una nueva hipoglucemia (1⊕⊕OO).
- Recomendamos, en pacientes inconscientes, la administración de glucagón por inyección subcutánea (1⊕⊕OO) o nasal.
- Recomendamos, en pacientes tratados con insulina o secretagogos, evaluar periódicamente los conocimientos acerca de la detección y el tratamiento de la hipoglucemia, así como recordar la necesidad de llevar siempre consigo CH suficientes para el tratamiento de una hipoglucemia y disponer de glucagón (1⊕OOO).
- Recomendamos reevaluar el régimen terapéutico si el paciente sufre uno o más episodios de hipoglucemia de nivel 3 y programar una elevación temporal de sus objetivos glucémicos para reducir el riesgo de episodios futuros en el caso de pacientes con hipoglucemias inadvertidas (1⊕⊕OO).

### Evidencia

Para el tratamiento de la hipoglucemia de grado 1 se recomienda la administración de 15-20 g de glucosa o equivalente 1 (**Figura 1**).



Los episodios de hipoglucemia de grado 3 pueden requerir la administración de glucagón por inyección subcutánea, intramuscular o nasal, y debe comprobarse periódicamente que el paciente dispone de este fármaco. El uso de glucagón de administración nasal ha demostrado una eficacia similar al glucagón intramuscular. El tiempo medio hasta alcanzar el éxito del tratamiento (determinado por el aumento de las concentraciones de glucosa) fue de 16 minutos para glucagón nasal y 13 minutos para glucagón IM ( $p < 0,001$ ), sin diferencias significativas en los niveles de glucagón a los 20 minutos de la administración<sup>(85)</sup>. Sin embargo, existen importantes diferencias en lo relativo a la facilidad de uso, con un tiempo medio para la administración del glucagón de 16 s para el glucagón intranasal vs. 1 min 53 s en los cuidadores instruidos, y de 26 s vs. 2 min 24 s en conocidos no instruidos.

Se observaron también diferencias en el porcentaje de casos en los que se recibió la dosis de glucagón de forma correcta a favor del glucagón nasal, con un 94% de la dosis completa en el caso del glucagón nasal vs. 13% en glucagón intramuscular (cuidadores instruidos), y en los conocidos no instruidos, la dosis completa fue administrada en un 93% mientras que en el caso del glucagón intramuscular las personas con diabetes recibieron una dosis parcial en 20% de los casos y en el resto no se recibieron el fármaco<sup>(86)</sup>. Además, presenta otras ventajas como la conservación a temperatura ambiente (hasta 30 grados), a diferencia del glucagón convencional que precisa refrigeración en frío.

El efecto del glucagón está alterado en pacientes con enfermedad hepática avanzada y en aquellos que han consumido alcohol en las horas previas<sup>(70)</sup>. No se han observado diferencias en función de la vía de administración del glucagón (subcutánea frente a intramuscular). En caso de hipoglucemia grave en un contexto sanitario, y si se dispone de acceso venoso, es preferible la administración de glucosa al 50% (50 ml intravenosa) que la de glucagón (intravenosa o intramuscular) por su efecto más rápido en la resolución de la glucemia<sup>(87)</sup>. Asimismo, es importante que todos los pacientes que reciban tratamiento con insulina y/o secretagogos sean adiestrados no solo en el reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia sino también en las medidas para su correcto tratamiento.

El conocimiento de estas medidas debe reevaluarse periódicamente durante el seguimiento de los pacientes, así como recordar al paciente la necesidad de llevar consigo CH suficientes para el tratamiento de un episodio de hipoglucemia. Por otra parte, debería reevaluarse el régimen terapéutico si el paciente sufre uno o más episodios de hipoglucemia de nivel 3. En el caso de pacientes con hipoglucemias inadvertidas o un episodio de nivel 2, se recomienda programar una elevación temporal de sus objetivos glucémicos para reducir el riesgo de episodios futuros.

## HIPOGLUCEMIA INADVERTIDA

### Recomendaciones

- Recomendamos considerar los factores de riesgo convencionales y aquellos que indican alteración de la contra regulación en pacientes con hipoglucemias de repetición (1⊕⊕⊕⊕).
- Recomendamos evitar la hipoglucemia durante al menos 2 a 3 semanas en pacientes con hipoglucemia asintomática para mejorar la percepción de la hipoglucemia (1⊕⊕○○).
- Recomendamos utilizar estrategias para mejorar la detección de hipoglucemia en diabéticos con hipoglucemia inadvertida, entre ellas la aplicación del test de Clarke (1⊕⊕⊕○).
- Recomendamos utilizar la MCG como una herramienta eficaz cuando se usa tanto con ISCI como con MDI. Si se utiliza en un sistema de terapia de bomba con sensor (SAP) los beneficios son superiores (1⊕⊕⊕○).

### Evidencia

La hipoglucemia inadvertida afecta aproximadamente al 20-25% de las personas con DM1 y al 10% de los pacientes con DM2 tratadas con insulina, y aumenta el riesgo de hipoglucemia grave<sup>(88)</sup>. Si bien la etiología de la hipoglucemia inadvertida es multifactorial, se han identificado como posibles factores implicados en su desarrollo la exposición crónica a niveles bajos de glucosa en sangre, el antecedente de hipoglucemia, la hipoglucemia recurrente grave y el fracaso de las hormonas de contra regulación<sup>(89)</sup>.

El desarrollo de episodios recurrentes de hipoglucemia conlleva una desregulación a la baja de la respuesta contrarreguladora simpático-adrenal y mediada por glucagón, de forma que, de forma progresiva, se requieren cada vez niveles de glucosa en sangre significativamente más bajos para inducir una respuesta hormonal contrarreguladora efectiva, así como conciencia sintomática de la hipoglucemia<sup>(90)</sup>. Por este motivo, el paciente se vuelve cada vez más vulnerable a los episodios de hipoglucemia inadvertida<sup>(1)</sup>.

Existen diferentes estrategias para la prevención y manejo de la hipoglucemia inadvertida (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Estrategias para la prevención y manejo de la hipoglucemia inadvertida

Opciones	Mecanismo	Observaciones
<b>Ajuste de objetivos glucémicos</b>	Evitar la hipoglucemia	Dos a tres semanas es suficiente para mejorar la percepción de la hipoglucemia
<b>Optimización del tratamiento de insulina</b>	Evitar la hipoglucemia	El efecto sobre la contrarregulación depende de la eficacia de evitar la hipoglucemia
<b>Educación diabetológica</b>	Mejorar la detección exacta de la hipoglucemia	Se necesita un programa intensivo y no todos los estudios confirman su eficacia

La medida fundamental consiste en evitar el desarrollo de hipoglucemias para revertir la pérdida de respuesta contrarreguladora. Esto optimizaría la autopercepción de la hipoglucemia tras unos 3 días y conseguiría restaurar la respuesta a esta en unas 3 semanas. Otra posible vía de actuación para la prevención de la hipoglucemia inadvertida estudia el papel de una nueva hormona descubierta en fase preclínica denominada: neuronostatina. Esta hormona producida en las células delta del páncreas, estimularía la producción y liberación de glucagón, particularmente en condiciones de niveles bajos de glucosa. De este modo, se ha propuesto que podría ser efectiva como coterapia con la insulina para prevenir episodios repetidos y potencialmente fatales de la hipoglucemia recurrente<sup>(91)</sup>.

En pacientes con DM1 e hipoglucemia inadvertida, la ISCI reduce a la mitad los episodios de hipoglucemia y, especialmente, las hipoglucemias graves (de 1,25 a 0,05 eventos/año)<sup>(92)</sup>. Asimismo, en caso de hipoglucemias recurrentes graves, el trasplante de páncreas e islotes de células pancreáticas debe ser considerado como una opción terapéutica.

Basándose en los estudios que evalúan el impacto de la tecnología de sensores sobre la reducción del riesgo de hipoglucemia grave y la mejora de la conciencia de la hipoglucemia en pacientes con hipoglucemia inadvertida, se observa que en pacientes con DM1, la MCG pueda ser eficaz cuando se usa tanto con ISCI como con MDI. La evidencia del uso de la MCG es más limitado en las personas con DM2. Sin embargo, debería ser considerado en pacientes frágiles y/o con control inestable en terapia con insulina.

La mayor ventaja en la prevención de la hipoglucemia puede provenir del uso de MCG con la función de suspensión de glucosa baja (LGS) y, en particular, con la función predictiva de suspensión de glucosa baja (PLGS). No obstante, si bien SAP constituye una innovación tecnológica con alto potencial terapéutico, sus resultados se pueden ver limitados en aquellos pacientes con bajo nivel de adherencia e implicación en su propio tratamiento<sup>(93)</sup>.

## OBJETIVO DE CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON HIPOGLUCEMIA

### Recomendaciones

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

### Evidencia

El tratamiento intensivo de la DM se asocia con un mayor riesgo de hipoglucemias. En DM2, dos metaanálisis muestran un mayor riesgo de hipoglucemia grave en el grupo de tratamiento intensivo (HR: 2,48; IC 95%: 1,91-3,21)<sup>(94)</sup> y (OR: 3,01; IC: 1,47-4,60)<sup>(95)</sup>. Algunas características de los pacientes se asocian a un mayor riesgo de hipoglucemia y deben considerarse para fijar un objetivo de control glucémico menos estricto (**Tabla 2**). El tratamiento con insulina y/o sulfonilureas/repaglinida es, sin embargo, el mayor condicionante del riesgo<sup>(96)</sup>.

**Tabla 2. Alimentos que contienen 15 g de hidratos de carbono**

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

La variabilidad glucémica es un factor fundamental en el incremento de los eventos hipoglucémicos<sup>(97)</sup>, por lo que se concluye que el riesgo de hipoglucemia asociado a la intensificación del tratamiento en DM2 podría minimizarse abordando la reducción de la variabilidad glucémica. En este sentido, la posibilidad de enfocar de forma más efectiva este componente del control glucémico mediante el uso de MCG es un elemento prometedor.

Aunque se recomiendan objetivos de control glucémico menos estrictos en pacientes en riesgo de hipoglucemia grave, las cifras concretas de HbA1c, y especialmente de glucemia basal y postprandial, varían en diferentes guías<sup>(98)</sup>, por lo que el criterio clínico resulta insustituible.

## MEDICIÓN DE GLUCEMIA E HIPOGLUCEMIA

### Recomendaciones

- Recomendamos la AMG cuando se sospeche la presencia de hipoglucemia, después del tratamiento de esta hasta que se restablezca la normoglucemia, y antes de realizar actividades que puedan incrementar su riesgo (ejercicio) o sean potencialmente peligrosas (conducir, cuidado de niños, actividades de riesgo) (1⊕⊕⊕⊕).
- Recomendamos comprobar periódicamente la técnica de AMG, los resultados y la capacidad para tomar decisiones adecuadas en función de estos (1⊕○○○○).
- Recomendamos la MCG en sujetos con DM1 (tratados con MDI o ISCI) para reducir la frecuencia de hipoglucemia y el tiempo en hipoglucemia (1⊕⊕⊕○).
- Recomendamos la MCG o la MFG en la DM1, ya que reduce tanto el tiempo en hipoglucemia como el número de hipoglucemias (1⊕⊕ ○○).

### Evidencia

La importancia de la AMG como parte integral en el tratamiento intensivo de la DM1 y en la DM2 tratada con SU o repaglinida y/o insulina es clara, ya que minimiza el riesgo de hipoglucemia y ayuda a su identificación.

En niños y adolescentes con DM1, una mayor frecuencia de MGC se asoció a mejor HbA1c (hasta un 20% por determinación adicional entre 2 y 5 al día) y a menores complicaciones agudas, incluida la hipoglucemia<sup>(99)</sup>. El beneficio sobre la calidad de vida o en el control metabólico en pacientes con DM2 no tratados con insulina es discutido, al igual que los datos sobre su eficacia en la prevención de hipoglucemias, que son discordantes<sup>(100-101)</sup>.

La precisión de la AMG es dependiente del usuario y del instrumento<sup>(102)</sup>, por lo que se debe revisar periódicamente la técnica,

la necesidad de realización de AMG, la frecuencia y el momento de realización, así como los conocimientos del paciente sobre las medidas a tomar en función del valor de la AMG.

La evidencia que confirma la utilidad de la MCG y de la MFG en la prevención de la hipoglucemia y en el descenso del número de episodios de hipoglucemia se ha actualizado en los últimos años. En estudios en adultos, donde la reducción de los episodios de hipoglucemia era el objetivo principal, se observa un descenso tanto en sujetos tratados con MDI como en los tratados con ISCI<sup>(103-105)</sup>. En uno de los estudios realizados en pacientes con mayor riesgo de hipoglucemia se observó un descenso de todos los niveles de hipoglucemia<sup>(106)</sup>.

Los estudios realizados en DM2 son heterogéneos en cuanto al diseño, y han incluido pacientes tratados con insulina basal y/o terapia antidiabética oral<sup>(107-108)</sup>, MDI<sup>(109)</sup> o ISCI o MDI<sup>(110)</sup>. En el estudio *DIAMOND*<sup>(109)</sup>, en sujetos con DM2 tratados con MDI, se observó una mejoría del control glucémico con la MCG, pero no de la frecuencia de hipoglucemia.

En pacientes con DM2 tratados con diferentes regímenes de insulina y con un inadecuado control glucémico (A1c 8,8%), la MFG redujo en un 43% el tiempo en hipoglucemia a pesar de no inducir cambios en el control glucémico<sup>(111)</sup>. En cuanto a los beneficios de la MFG sobre la hipoglucemia en la DM1, ha demostrado reducir el tiempo en hipoglucemia un 38%<sup>(112)</sup> a los 6 meses de la intervención.

## HIPOGLUCEMIA Y ACTIVIDAD LABORAL

### Recomendaciones

- Recomendamos la utilización de MCG/MFG y también de determinados análogos de insulina basal o ISCI en DM1 (1⊕⊕⊕ ♀). En DM2 recomendamos el uso de fármacos no hipoglucemiantes (evitando el uso de sulfonilureas/glinidas y utilizar determinados análogos de insulina basal en caso de tratamiento con insulina (1⊕⊕⊕ ♀)).
- Sugerimos que el empleador facilite turnos estables, y permita la monitorización de glucosa y la toma de HC durante la jornada laboral, con el objetivo de prevenir o tratar precozmente las hipoglucemias (2⊕ ♀ ♀ ♀).
- Sugerimos la aplicación de la Disposición General del BOE 20/2/2019 a la normativa de las CC. AA. para que la diabetes deje de ser una exclusión directa de las ofertas de empleo público, tanto civil como militar (2⊕⊕ ♀ ♀).

### Evidencia

La presencia de hipoglucemias es limitante para el trabajador con DM, siendo un factor de exclusión en determinadas profesiones. Incrementa el absentismo laboral, reduce la productividad y la calidad de vida<sup>(113)</sup>. El estudio de cada caso por el médico, la selección de terapias con bajo riesgo de hipoglucemia, la MCG<sup>(114)</sup> y la educación del paciente son fundamentales para mantener unos estándares de calidad y seguridad laboral<sup>(115)</sup>.

Las incretinas han permitido el acceso de pacientes con DM2 a actividades excluidas previamente: conducción de transportes públicos, aviones, trenes, supervisión de tráfico aéreo o motorizado; trabajos relacionados con armas; o con riesgo de caída (electricista, trabajo en tejados). Los iSGLT2 no están incluidos aún. El tratamiento con insulina sigue siendo la limitación, a pesar de la evidencia de los nuevos análogos de insulina lenta y del uso de ISCI en reducción de hipoglucemias<sup>(116)</sup>. El uso de MCG se percibe

como una ayuda para los trabajadores por su sencillez, rapidez de uso y fiabilidad<sup>(117)</sup>.

Recientemente, la diabetes ha dejado de ser causa de exclusión directa para las pruebas selectivas del personal funcionario, estatutario y laboral, civil y militar en el territorio nacional, siendo un tribunal médico quién debe valorarlo de forma individual<sup>(118)</sup>.

La legislación de Seguridad Aérea Europea mantiene que la DM con insulina implica pérdida o no consecución de licencia para el puesto de controlador, piloto o tripulación de cabina, añadiendo las incretinas a la metformina y alfa-glucosidas como permitidas en DM2, y con revisiones médicas que evalúen estabilidad del control glucémico<sup>(119)</sup>.

Desde 2010, la vigencia del carnet de conducir es de hasta 5 años en DM1/DM2 con insulina para el grupo 1, y de un año en el grupo 2. Para las renovaciones de licencia es obligatorio un informe médico favorable que “acredite el adecuado control de la enfermedad y la formación diabetológica del interesado”<sup>(120)</sup>.

Se desaconsejan los turnos de trabajo variables, “en diabéticos insulino dependientes, aunque pueden adaptarse, con educación y adecuando dieta e insulina a los requerimientos laborales”. El turno de noche será factible si el paciente es capaz de adaptar sus necesidades de insulina. En el personal sanitario, “por sus conocimientos y acceso a los recursos sanitarios en caso de urgencia”, se justifica menos la exclusión de estos turnos. Se recomienda, asimismo, que se eviten las temperaturas extremas ya que pueden provocar deshidrataciones o precipitar hipoglucemias<sup>(121)</sup>.

## DETERIORO COGNITIVO E HIPOGLUCEMIA

### Recomendaciones

- Recomendamos considerar que los episodios de hipoglucemias repetidos y/o severos se asocian con un aumento del riesgo de deterioro cognitivo en pacientes con DM (1⊕⊕⊕⊕).
- Recomendamos estrategias dietéticas y farmacológicas dirigidas a prevenir las hipoglucemias para disminuir el deterioro cognitivo relacionado con ellas (1⊕ ♀ ♀ ♀).

### Evidencia

El deterioro cognitivo es frecuente en las personas mayores con diabetes mellitus, y la hipoglucemia es uno de los mecanismos que puede contribuir a su aparición<sup>(122)</sup>. Las hipoglucemias leves o transitorias producen cambios cognitivos reversibles, sin embargo, las hipoglucemias mantenidas o graves pueden producir cambios cognitivos definitivos. Los mecanismos implicados son diversos; en primer lugar, la hipoglucemia produce alteraciones funcionales en regiones cerebrales importantes para el aprendizaje y la memoria. Segundo, la hipoglucemia puede producir muerte neuronal y, por último, se ha relacionado la hipoglucemia con alteraciones de la función endotelial, así como con modificaciones de la coagulación que favorecen la isquemia cerebral<sup>(123)</sup>.

En un estudio retrospectivo de 16.667 ancianos con diabetes mellitus, el riesgo de demencia aumentó un 26% (HR 1,26; 95% CI, 1,1-1,49) tras un episodio severo de hipoglucemia, un 80% (HR 1,80; 95% CI, 1,37-2,46) tras un segundo episodio y un 94% (HR 1,94; 95% CI, 1,42-2,64) con 3 o más episodios<sup>(124)</sup>. Existen diversos estudios prospectivos que han demostrado la asociación entre las hipoglucemias graves y la demencia. En un estudio de cohorte con 1.957 diabéticos, el riesgo de demencia estaba incrementado en sujetos con hipoglucemia (HR 2,69; 95% CI, 1,08-6,68) comparado con el grupo control y el riesgo aumentaba a medida que aumentaba el número de hipoglucemias anuales<sup>(125)</sup>. En el *Edinburgh Type 2 Diabetes Study* con 831 diabéticos, los antecedentes de

hipoglucemias previas en diabéticos tipo 2 se relacionaban con peores habilidades cognitivas iniciales y en el seguimiento durante 4 años, la presencia de hipoglucemias deterioraba aún más estas habilidades<sup>(126)</sup>. Esta relación es bidireccional, un metanálisis de cinco estudios mostró un riesgo significativamente mayor de demencia en pacientes con episodios de hipoglucemia (HR 1,68; 95% CI 1,45, 1,95), pero también se encontró un riesgo significativamente mayor de hipoglucemia en pacientes con demencia (HR 1,61; 95% CI 1,25, 2.06)<sup>(81)</sup>.

No obstante, los estudios de intervención como el *Action Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) han mostrado que la intensificación del control glucémico aumenta el riesgo de hipoglucemias, sin embargo, no se observa un empeoramiento de la función cognitiva<sup>(127)</sup>. En el subestudio *ACCORD MIND MRI* se detectó que la hipoglucemia grave no se asociaba a cambios estructurales a nivel cerebral valorados mediante resonancia magnética<sup>(128)</sup>.

Por último, el objetivo general de control para la población con diabetes se sitúa en HbA1c < 7%; no obstante, en personas frágiles y ancianos es aceptable una cifra superior para disminuir el riesgo de hipoglucemias y por ende el riesgo de deterioro cognitivo, debiendo priorizar el uso de estrategias dietéticas, fármacos y pautas de tratamiento que se asocien con baja tasa de hipoglucemia<sup>(129)</sup>. Sin embargo, en una reciente revisión Cochrane<sup>(130)</sup>, ningún fármaco usado para tratar la diabetes ha demostrado un efecto directo sobre la prevención o retraso en la aparición del deterioro cognitivo del paciente. Trabajos en modelos animales relacionan los inhibidores de SGLT2 con la acetilcolinesterasa, los arGLP-1 con el descenso de la sustancia beta amiloide, y la metformina con una disminución del daño neuronal<sup>(131)</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S66-76.
2. Ratzki-Leewing A, Parvaresh Rizi E, Harris SB. Family Members: The Forgotten Players in the Diabetes Care Team (The TALK-HYPO Study). *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. 2019 Dec;10(6):2305-11.
3. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010 Oct 7;363(15):1410-8.
4. Jensen MH, Dethlefsen C, Hejlesen O, Vestergaard P. Association of severe hypoglycemia with mortality for people with diabetes mellitus during a 20-year follow-up in Denmark: a cohort study. *Acta Diabetol*. 2020 May;57(5):549-58.
5. Mezquita-Raya P, Reyes-García R, Moreno-Pérez Ó, Muñoz-Torres M, Merino-Torres JF, Gorgojo-Martínez JJ, et al. Position statement: hypoglycemia management in patients with diabetes mellitus. Diabetes Mellitus Working Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr*. 2013 Nov;60(9):517.e1-517.e18.
6. Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Mar;93(3):666-73.
7. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Mar;94(3):709-28.
8. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, Blonde L, Gourgari E, Harriman KN, et al. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1622-30.
9. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2020 Jun 1];42(8):1593-603. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/42/8/1593>
10. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Jun;26(6):1902-12.
11. American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan;42(Suppl 1):S148-64.
12. Tesfaye N, Seaquist ER. Neuroendocrine responses to hypoglycemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Nov;1212:12-28.
13. Cryer PE. Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Sep;35(9):1814-6.
14. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. 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 30;329(14):977-86.

15. Reichard P, Pihl M. Mortality and treatment side-effects during long-term intensified conventional insulin treatment in the Stockholm Diabetes Intervention Study. *Diabetes*. 1994 Feb;43(2):313-7.
16. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007 Jun;50(6):1140-7.
17. Lüddecke H-J, Sreenan S, Aczel S, Maxeiner S, Yenigun M, Kozlovski P, et al. PREDICTIVE- a global, prospective observational study to evaluate insulin detemir treatment in types 1 and 2 diabetes: baseline characteristics and predictors of hypoglycaemia from the European cohort. *Diabetes Obes Metab*. 2007 May;9(3):428-34.
18. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, Karges B, Oduwole A, Tauschmann M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:178-92.
19. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2008 Jul;25(7):765-74.
20. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD005103.
21. Weisman A, Bai J-W, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(7):501-12.
22. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EAM, et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care* [Internet]. 2009 Jan [cited 2020 Jan 20];32(1):187-92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2606812/>
23. Lopez JM, Annunziata K, Bailey RA, Rupnow MF, Morisky DE. Impact of hypoglycemia on patients with type 2 diabetes mellitus and their quality of life, work productivity, and medication adherence. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2014 May 8 [cited 2020 Jan 20];8:683-92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4020884/>
24. Davis SN, Duckworth W, Emanuele N, Hayward RA, Wiitala WL, Thottapurathu L, et al. Effects of Severe Hypoglycemia on Cardiovascular Outcomes and Death in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(1):157-63.
25. Bron M, Marynchenko M, Yang H, Yu AP, Wu EQ. Hypoglycemia, treatment discontinuation, and costs in patients with type 2 diabetes mellitus on oral antidiabetic drugs. *Postgrad Med*. 2012 Jan;124(1):124-32.
26. Giorda CB, Rossi MC, Ozzello O, Gentile S, Agliatoro 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 NMCD*. 2017 Mar;27(3):209-16.
27. Karter AJ, Warton EM, Lipska KJ, Ralston JD, Moffet HH, Jackson GG, et al. Development and Validation of a Tool to Identify Patients With Type 2 Diabetes at High Risk of Hypoglycemia-Related Emergency Department or Hospital Use. *JAMA Intern Med*. 2017 01;177(10):1461-70.

28. Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Cigrovski Berković M, Enters-Weijnen C, Forsén T, 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(9):907-15.
29. Misra-Hebert AD, Pantalone KM, Ji X, Milinovich A, Dey T, Chagin KM, et al. Patient Characteristics Associated With Severe Hypoglycemia in a Type 2 Diabetes Cohort in a Large, Integrated Health Care System From 2006 to 2015. *Diabetes Care.* 2018;41(6):1164-71.
30. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, et al. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia.* 2018 Jan;61(1):58-65.
31. ORIGIN Trial Investigators, Mellbin LG, Rydén L, Riddle MC, Probstfield J, Rosenstock J, et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J.* 2013 Oct;34(40):3137-44.
32. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010 Jan 8;340:b4909.
33. Zinman B, Marso SP, Christiansen E, Calanna S, Rasmussen S, Buse JB, et al. Hypoglycemia, Cardiovascular Outcomes, and Death: The LEADER Experience. *Diabetes Care.* 2018;41(8):1783-91.
34. Standl E, Stevens SR, Lokhnygina Y, Bethel MA, Buse JB, Gustavson SM, et al. Confirming the Bidirectional Nature of the Association Between Severe Hypoglycemic and Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes: Insights From EXSCEL. *Diabetes Care.* 2020 Mar;43(3):643-52.
35. Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care.* 2015 Feb;38(2):316-22.
36. Heller SR, Bergenstal RM, White WB, Kupfer S, Bakris GL, Cushman WC, et al. Relationship of glycated haemoglobin and reported hypoglycaemia to cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndrome events: The EXAMINE trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(5):664-71.
37. Freemantle N, Danchin N, Calvi-Gries F, Vincent M, Home PD. Relationship of glycaemic control and hypoglycaemic episodes to 4-year cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes starting insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2016 Feb;18(2):152-8.
38. Lo S-C, Yang Y-S, Kornelius E, Huang J-Y, Lai Y-R, Huang C-N, et al. Early cardiovascular risk and all-cause mortality following an incident of severe hypoglycaemia: A population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Aug;21(8):1878-85.
39. Yun J-S, Park Y-M, Han K, Cha S-A, Ahn Y-B, Ko S-H. Severe hypoglycemia and the risk of cardiovascular disease and mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2019 Aug 14;18(1):103.
40. Gruden G, Barutta F, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Stehouwer CD, Witte DR, et al. Severe hypoglycemia and cardiovascular disease incidence in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care.* 2012 Jul;35(7):1598-604.
41. Lu C-L, Shen H-N, Hu SC, Wang J-D, Li C-Y. A Population-Based Study of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease in Association With Prior History of Hypoglycemia Among Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2016 Sep;39(9):1571-8.

42. Sejling A-S, Schouwenberg B, Faerch LH, Thorsteinsson B, de Galan BE, Pedersen-Bjergaard U. Association between hypoglycaemia and impaired hypoglycaemia awareness and mortality in people with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2016 Jan;33(1):77-83.
43. Lung TWC, Petrie D, Herman WH, Palmer AJ, Svensson A-M, Eliasson B, et al. Severe hypoglycemia and mortality after cardiovascular events for type 1 diabetic patients in Sweden. *Diabetes Care.* 2014 Nov;37(11):2974-81.
44. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz AV, Ferrari SL, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(4):208-19.
45. Zhao Y, Kachroo S, Kawabata H, Colilla S, Mukherjee J, Fonseca V, et al. Association between hypoglycemia and fall-related fractures and health care utilization in older veterans with type 2 diabetes. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2016 Feb;22(2):196-204.
46. Monami M, Cresci B, Colombini A, Pala L, Balzi D, Gori F, et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care.* 2008 Feb;31(2):199-203.
47. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Ruiz K, Bouchard J. Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Jul;14(7):634-43.
48. Ntouva A, Toulis KA, Keerthy D, Adderley NJ, Hanif W, Thayakaran R, et al. Hypoglycaemia is associated with increased risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2019 Jan 1;180(1):51-8.
49. Jensen MH, Vestergaard P. Hypoglycaemia and type 1 diabetes are associated with an increased risk of fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2019 Aug;30(8):1663-70.
50. Kourtoglou GI. Insulin therapy and exercise. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Aug;93 Suppl 1:S73-77.
51. Hernandez JM, Moccia T, Fluckey JD, Ulbrecht JS, Farrell PA. Fluid snacks to help persons with type 1 diabetes avoid late onset postexercise hypoglycemia. *Med Sci Sports Exerc.* 2000 May;32(5):904-10.
52. McMahan SK, Ferreira LD, Ratnam N, Davey RJ, Youngs LM, Davis EA, et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):963-8.
53. MacDonald MJ. Postexercise late-onset hypoglycemia in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care.* 1987 Oct;10(5):584-8.
54. Sandoval DA, Guy DLA, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Effects of low and moderate antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2004 Jul;53(7):1798-806.
55. Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW, Fournier PA. A 10-s sprint performed prior to moderate-intensity exercise prevents early post-exercise fall in glycaemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2007 Sep;50(9):1815-8.
56. Zaharieva DP, Miadovnik LA, Rowan CP, Gumieniak RJ, Jamnik VK, Riddell MC. Effects of acute caffeine supplementation on reducing exercise-associated hypoglycaemia in individuals with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2016 Apr;33(4):488-96.

57. Gallen IW, Hume C, Lumb A. Fuelling the athlete with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Feb;13(2):130-6.
58. Larsen JJ, Dela F, Madsbad S, Vibe-Petersen J, Galbo H. Interaction of sulfonylureas and exercise on glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 1999 Oct;22(10):1647-54.
59. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2006 Jun;29(6):1433-8.
60. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):377-90.
61. Rickels MR, DuBose SN, Toschi E, Beck RW, Verdejo AS, Wolpert H, et al. Mini-Dose Glucagon as a Novel Approach to Prevent Exercise-Induced Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(9):1909-16.
62. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2013 Mar;97(3):505-16.
63. Franz MJ, Boucher JL, Green-Pastors J, Powers MA. Evidence-based nutrition practice guidelines for diabetes and scope and standards of practice. *J Am Diet Assoc.* 2008 Apr;108(4 Suppl 1):S52-58.
64. American Diabetes Association. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan;43(Suppl 1):S48-65.
65. Buyken AE, Toeller M, Heitkamp G, Karamanos B, Rottiers R, Muggeo M, et al. Glycemic index in the diet of European outpatients with type 1 diabetes: relations to glycosylated hemoglobin and serum lipids. *Am J Clin Nutr.* 2001 Mar;73(3):574-81.
66. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD006296.
67. Morris SF, Wylie-Rosett J. Medical Nutrition Therapy: A Key to Diabetes Management and Prevention. *Clin Diabetes [Internet].* 2010 Jan 1 [cited 2020 Jan 5];28(1):12-8. Available from: <https://clinical.diabetesjournals.org/content/28/1/12>
68. Dyson PA, Twenefour D, Breen C, Duncan A, Elvin E, Goff L, et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2018;35(5):541-7.
69. 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 May;36(5):1384-95.
70. Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004 Feb 3;140(3):211-9.
71. Iqbal A, Heller S. Managing hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(3):413-30.
72. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019 Jan;42(Suppl 1):S165-72.
73. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycemia during pregnancy in women with Type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2012 May;29(5):558-66.

74. Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, Vice PA. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2001 May;94(5):255-60.
75. Santos LL, Santos JL, Barbosa LT, Silva I do N da, de Sousa-Rodrigues CF, Barbosa FT. Effectiveness of Insulin Analogs Compared with Human Insulins in Pregnant Women with Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet*. 2019 Feb;41(2):104-15.
76. Lepercq J, Lin J, Hall GC, Wang E, Dain M-P, Riddle MC, et al. Meta-Analysis of Maternal and Neonatal Outcomes Associated with the Use of Insulin Glargine versus NPH Insulin during Pregnancy. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:649070.
77. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Oct;35(10):2012-7.
78. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2017 Nov 25;390(10110):2347-59.
79. Feghali MN, Scifres CM. Novel therapies for diabetes mellitus in pregnancy. *BMJ*. 2018 Jul 16;362:k2034.
80. Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, Inzucchi SE, Mingos K, Karter AJ, et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA Intern Med*. 2014 Jul;174(7):1116-24.
81. Mattishent K, Loke YK. Bi-directional interaction between hypoglycaemia and cognitive impairment in elderly patients treated with glucose-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Feb;18(2):135-41.
82. Abdelhafiz AH, Rodríguez-Mañas L, Morley JE, Sinclair AJ. Hypoglycemia in older people - a less well recognized risk factor for frailty. *Aging Dis*. 2015 Mar;6(2):156-67.
83. Brodovicz KG, Mehta V, Zhang Q, Zhao C, Davies MJ, Chen J, et al. Association between hypoglycemia and inpatient mortality and length of hospital stay in hospitalized, insulin-treated patients. *Curr Med Res Opin*. 2013 Feb;29(2):101-7.
84. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, Pudar H, Dhunpath I, Letanoux M, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solutin, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med*. 1990 Mar;150(3):589-93.
85. Yale J-F, Dulude H, Egeth M, Piché CA, Lafontaine M, Carballo D, et al. Faster Use and Fewer Failures with Needle-Free Nasal Glucagon Versus Injectable Glucagon in Severe Hypoglycemia Rescue: A Simulation Study. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(7):423-32.
86. Rickels MR, Ruedy KJ, Foster NC, Piché CA, Dulude H, Sherr JL, et al. Intranasal Glucagon for Treatment of Insulin-Induced Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Noninferiority Study. *Diabetes Care*. 2016 Feb;39(2):264-70.
87. Patrick AW, Collier A, Hepburn DA, Steedman DJ, Clarke BF, Robertson C. Comparison of intramuscular glucagon and intravenous dextrose in the treatment of hypoglycaemic coma in an accident and emergency department. *Arch Emerg Med*. 1990 Jun;7(2):73-7.
88. McNeilly AD, McCrimmon RJ. Impaired hypoglycaemia awareness in type 1 diabetes: lessons from the lab. *Diabetologia*. 2018 Apr;61(4):743-50.

89. Martín-Timón I, Del Cañizo-Gómez FJ. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes*. 2015 Jul 10;6(7):912-26.
90. Hwang JJ, Parikh L, Lacadie C, Seo D, Lam W, Hamza M, et al. Hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes suppresses brain responses to hypoglycemia. *J Clin Invest*. 2018 02;128(4):1485-95.
91. Samson WK, Stein LM, Elrick M, Salvatori A, Kolar G, Corbett JA, et al. Hypoglycemia unawareness prevention: Targeting glucagon production. *Physiol Behav*. 2016 01;162:147-50.
92. Giménez M, Lara M, Conget I. Sustained efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes subjects with recurrent non-severe and severe hypoglycemia and hypoglycemia unawareness: a pilot study. *Diabetes Technol Ther*. 2010 Jul;12(7):517-21.
93. Lucidi P, Porcellati F, Bolli GB, Fanelli CG. Prevention and Management of Severe Hypoglycemia and Hypoglycemia Unawareness: Incorporating Sensor Technology. *Curr Diab Rep*. 2018 18;18(10):83.
94. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009 Nov;52(11):2288-98.
95. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2009 Nov;19(9):604-12.
96. 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.
97. Kovatchev B, Cobelli C. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Apr;39(4):502-10.
98. Cryer PE. Individualized Glycemic Goals and an Expanded Classification of Severe Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1641-3.
99. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R, et al. Frequency of SMBG correlates with HbA<sub>1c</sub> and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2011 Feb;12(1):11-7.
100. Malanda UL, Welschen LMC, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SDM. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD005060.
101. Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N, Aberdeen Health Technology Assessment Group. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2010 Mar;14(12):1-140.
102. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Position statement executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011 Jun;34(6):1419-23.
103. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 05;388(10057):2254-63.

104. Hermanns N, Schumann B, Kulzer B, Haak T. The impact of continuous glucose monitoring on low interstitial glucose values and low blood glucose values assessed by point-of-care blood glucose meters: results of a crossover trial. *J Diabetes Sci Technol*. 2014 May;8(3):516-22.
105. van Beers CAJ, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MHH, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(11):893-902.
106. van Beers CAJ, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MHH, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(11):893-902.
107. Yoo HJ, An HG, Park SY, Ryu OH, Kim HY, Seo JA, et al. Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Oct;82(1):73-9.
108. Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, Fonda SJ, Vigersky RA. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2011 May 1;5(3):668-75.
109. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017 Sep 19;167(6):365-74.
110. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, Tamborlane WV, Bode BW, et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Aug;32(8):1378-83.
111. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline J-P, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. 2017 Feb;8(1):55-73.
112. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 05;388(10057):2254-63.
113. Rossi MC, Nicolucci A, Ozzello A, Gentile S, Agliatoro A, Chiambretti A, et al. Impact of severe and symptomatic hypoglycemia on quality of life and fear of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes. Results of the Hypos-1 observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2019 Jul;29(7):736-43.
114. Charleer S, Mathieu C, Nobels F, De Block C, Radermecker RP, Hermans MP, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control, Acute Admissions, and Quality of Life: A Real-World Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 01;103(3):1224-32.
115. American Diabetes Association, Anderson JE, Greene MA, Griffin JW, Kohrman DB, Lorber D, et al. Diabetes and employment. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37 Suppl 1:S112-117.
116. Blumer I, Clement M. Type 2 Diabetes, Hypoglycemia, and Basal Insulins: Ongoing Challenges. *Clin Ther*. 2017 Aug;39(8S2):S1-11.
117. Scharf J, Nguyen XQ, Vu-Eickmann P, Krichbaum M, Loerbroks A. Perceived Usefulness of Continuous Glucose Monitoring Devices at the Workplace: Secondary Analysis of Data From a Qualitative Study. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(2):242-7.

118. BOE-A-2019-2290.pdf [Internet]. [cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.boe.es/boe/dias/2019/02/20/pdfs/BOE-A-2019-2290.pdf>
119. Commission Implementing Regulation (EU) 2019/27 | EASA [Internet]. [cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.easa.europa.eu/document-library/regulations/commission-implementing-regulation-eu-201927>
120. BOE.es - Documento BOE-A-2010-13946 [Internet]. [cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2010-13946>
121. Minusvalía e incapacidad en la diabetes y sus complicaciones. Una revisión desde la legislación española [Internet]. [cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-avances-diabetologia-326-pdf-S1134323010660152>
122. Meneilly GS, Tessier DM. Diabetes, Dementia and Hypoglycemia. *Can J Diabetes*. 2016 Feb;40(1):73-6.
123. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care*. 2010 Jun;33(6):1389-94.
124. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009 Apr 15;301(15):1565-72.
125. Chin SO, Rhee SY, Chon S, Baik SH, Park Y, Nam MS, et al. Hypoglycemia is associated with dementia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: An analysis based on the Korea National Diabetes Program Cohort. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Dec;122:54-61.
126. Feinkohl I, Aung PP, Keller M, Robertson CM, Morling JR, McLachlan S, et al. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care*. 2014 Feb;37(2):507-15.
127. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol*. 2011 Nov;10(11):969-77.
128. Zhang Z, Lovato J, Battapady H, Davatzikos C, Gerstein HC, Ismail-Beigi F, et al. Effect of hypoglycemia on brain structure in people with type 2 diabetes: epidemiological analysis of the ACCORD-MIND MRI trial. *Diabetes Care*. 2014 Dec;37(12):3279-85.
129. Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Cognitive Frailty in Older People with Type 2 Diabetes Mellitus: the Central Role of Hypoglycaemia and the Need for Prevention. *Curr Diab Rep*. 2019 26;19(4):15.
130. Areosa Sastre A, Vernooij RW, González-Colaço Harmand M, Martínez G. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 15;6:CD003804.
131. Sheen Y-J, Sheu WHH. Association between hypoglycemia and dementia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Jun;116:279-87.

