

COLEGIO DE BIOQUIMICOS DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES



OBJETIVOS GLUCEMICOS

EVALUACIÓN DEL CONTROL GLUCEMICO

American Diabetes Association
Diabetes Care Volume 38, Supplement 1, January 2015

Dos técnicas están disponibles para los profesionales de la salud y los pacientes, que permiten evaluar la eficacia del plan de gestión en el control glucémico (ECG): la automonitorización de los niveles de glucosa en la sangre (AMG) o glucosa intersticial y la HbA1C. La monitorización continua de la glucosa (CGM) puede ser un complemento útil para la ECG en pacientes seleccionados.

Recomendaciones

1. Cuando se indique como parte de un contexto educativo más amplio, los resultados de AMG podrían ayudar a tomar decisiones de tratamiento y / o la autogestión de los pacientes que usan menos inyecciones de insulina o terapias no insulínicas.
2. En la prescripción de la AMG, asegurarse que los pacientes reciban instrucción y evaluación regular de la técnica, resultados de la AMG, y que sean capaces de utilizar los datos de la AMG para ajustar la terapia.
3. Los pacientes tratados con insulina de dosis múltiples o la terapia con bomba de insulina debe realizar AMG antes de las comidas y aperitivos, de vez en cuando postprandial, al acostarse, antes del ejercicio, cuando sospechan bajo nivel de glucosa en la sangre, después de tratar niveles bajos de glucosa en la sangre hasta que sean euglucémicos, y antes de realizar tareas críticas tales como conducir.
4. Cuando se utiliza correctamente, la CGM en conjunto con tratamientos intensivos de insulina es una herramienta útil para bajar la HbA1C en adultos seleccionados (edad ≥ 25 años), con diabetes tipo 1. Aunque la evidencia es menos fuerte de la disminución de la HbA1C en los niños, adolescentes, y adultos más jóvenes, la CGM puede ser útil en estos grupos. El éxito se correlaciona con la adherencia al uso continuo del dispositivo. La CGM puede ser una herramienta complementaria a la AMG en personas con hipoglucemia asintomática y / o episodios hipoglucémicos frecuentes. Dada la adherencia variable a la CGM, evaluar la preparación individual para continuar con la metodología antes de aconsejarla. En la prescripción de CGM, una educación robusta en diabetes, la capacitación y el apoyo son necesarios para obtener resultados óptimos.

Automonitoreo de la glucosa en sangre

Los principales ensayos clínicos de pacientes tratados con insulina han incluido la AMG como parte de las intervenciones multifactoriales para demostrar el beneficio del control intensivo de la glucemia sobre las complicaciones de la diabetes. La AMG es, un componente integral de una terapia efectiva (1). La AMG permite a los pacientes evaluar su respuesta individual a la terapia y valorar si se están alcanzando los objetivos glucémicos. La integración de los resultados de AMG en el manejo de la diabetes puede ser una herramienta útil para guiar la terapia médica nutricional y la actividad física, la prevención de la hipoglucemia, y el ajuste de los medicamentos (especialmente las dosis de insulina prandial). La evidencia apoya una correlación entre la mayor frecuencia AMG y el menor nivel de la HbA1C (2). Necesidades y objetivos específicos del paciente deben dictar la frecuencia de la AMG y el momento.

Optimización

La exactitud de la AMG es dependiente del instrumento y el usuario (3), por lo que es importante evaluar la técnica de monitorización de cada paciente, tanto inicialmente como a intervalos regulares. El uso óptimo de la AMG requiere revisión adecuada y la interpretación de los datos, tanto por el paciente como el proveedor de equipos de medición. Entre los pacientes que miden su glucemia por lo menos una vez al día, muchos reportan que no toman ninguna acción cuando los resultados son altos o bajos (4). En un estudio de seguimiento durante un año de los pacientes con tratamiento previo con insulina que mostraban nivel glucémico inicial subóptimo, un grupo formado por un AMG estructurado (una herramienta de trabajo se utilizó por lo menos trimestralmente para recopilar e interpretar los perfiles de la AMG de 7 puntos tomados en 3 días consecutivos) redujo su HbA1C en 0,3 puntos porcentuales más que el grupo de control (5).

A los pacientes se les debería enseñar cómo utilizar los datos de AMG para ajustar la ingesta de alimentos, hacer ejercicio, o para lograr metas específicas con la terapia farmacológica. La necesidad continua de la frecuencia y de la AMG debería ser reevaluada en cada visita de rutina al médico. La AMG es especialmente importante para los pacientes tratados con insulina para controlar y prevenir la hipoglucemia asintomática y la hiperglucemia.

Para los pacientes en tratamiento Intensivo de insulina

La mayoría de los pacientes en tratamientos intensivos de insulina (insulina en dosis múltiples o insulina administrada con bomba, incluyendo pacientes con diabetes tipo 1) deberían considerar la AMG antes de las comidas y aperitivos, de vez en cuando postprandial, al acostarse, antes del ejercicio, cuando sospechan bajo nivel de glucosa en la sangre, después de tratar niveles bajos de glucosa en la sangre hasta que sean euglucémicos, y antes de realizar tareas críticas tales como conducir. Para muchos pacientes, esto requerirá realizar pruebas de 6-10 (o más) veces al día, aunque las necesidades de cada individuo pueden variar. Un estudio de base de datos de casi 27.000 niños y adolescentes con diabetes tipo 1 mostró que, después del ajuste por múltiples factores de confusión, el aumento de frecuencia diaria de la AMG estuvo asociado significativamente con un menor nivel de HbA1C (20,2% por prueba adicional por día) y con menos complicaciones agudas (6).

Para los pacientes que usan insulina basal o medicación oral.

La evidencia es insuficiente con respecto a cuándo prescribir la AMG y con qué frecuencia realizar pruebas para los pacientes que no utilicen un régimen intensivo de insulina, tales como aquellos con diabetes tipo 2 que usan insulina basal o agentes orales. Varios ensayos aleatorios han puesto en tela de juicio la utilidad clínica y la relación costo-beneficio de la AMG de rutina en pacientes no tratados con insulina (7-9). Un metaanálisis sugirió que la AMG reduce los niveles de HbA1C en 0,25% a los 6 meses (10), pero que la reducción desaparece después de 12 meses (11). Una consideración clave es que sólo hacer la AMG no disminuye los niveles de glucosa en la sangre. Para que sea útil, la información debe ser integrada en los planes clínicos y de autogestión.

Monitoreo continuo de glucosa

La CGM en tiempo real mide la glucosa intersticial (que se correlaciona bien con la glucosa plasmática) e incluye sofisticadas alarmas para hipo e hiperglucemias, pero los dispositivos todavía no están aprobados por la Administración de Drogas y Medicamentos (FDA) de EE.UU. como un único agente para controlar los niveles de glucosa. La CGM requiere calibración con AMG, siendo esto último requerido todavía para la toma de decisiones del tratamiento agudo. Un ensayo aleatorio de 26 semanas sobre 322 pacientes diabéticos tipo 1 mostró que los adultos de ≥ 25 años, utilizando terapia intensiva de insulina y CGM experimentaron una reducción de 0,5% en la HbA1C (de 7,6% a 7,1%), en comparación con aquellos que utilizan una terapia intensiva de insulina con AMG (12). Utilizar el sensor en los menores de 25 años, (niños, adolescentes y adultos) no resultó en una baja significativa en la HbA1C, y no había diferencias significativas en la hipoglucemia entre los grupos. El mayor predictor de la disminución de la HbA1C para todos los grupos fue la frecuencia de uso del sensor, que era más alto en los de ≥ 25 años, y menor en los grupos más jóvenes. Un estudio reciente de 17.317 participantes confirmó que el uso más frecuente de CGM se asoció con HbA1C inferior (13), mientras que otro estudio demostró que un 70% de los niños que usaban el sensor, se perdieron menos días de escuela (14). Pequeños estudios controlados aleatorios en adultos y niños con HbA1C basal de entre 7,0-7,5% ha confirmado resultados favorables (menores niveles HbA1C y ocurrencia de hipoglucemia) en los grupos que utilizaban CGM, lo que sugiere que la CGM puede proporcionar más beneficios para las personas con diabetes tipo 1 que ya tienen un estricto control (15,16). Un metanálisis sugiere que, en comparación con la AMG, la CGM se asocia con reducción de la HbA1C de un 0,26% a corto plazo (17). La eficacia a largo plazo de la CGM tiene que ser determinada. Esta tecnología puede ser especialmente útil para los pacientes que tienen episodios frecuentes de inconsciencia por hipoglucemia, aunque los estudios no muestran reducciones significativas de la hipoglucemia grave (17,18). Un dispositivo de CGM equipado para suspender en forma automática la medicación con una baja importante de la glucosa ha sido aprobado por la FDA. La automatización para simular una respuesta insulínica del páncreas fue utilizada en un ensayo de 247 pacientes en tratamiento con bomba de insulina. Redujeron significativamente la hipoglucemia nocturna, sin aumentar los niveles de HbA1C para los mayores de 16 años de la edad (19). Estos dispositivos pueden ofrecer la oportunidad para reducir la hipoglucemia grave para aquellos con un historial de hipoglucemia nocturna. Debido a una adherencia variable el uso óptimo de la CGM requiere una evaluación de la preparación individual para esta tecnología, así como un soporte inicial y permanente de la educación de los pacientes (13, 20, 21).

Cantidad de pruebas de HbA1C

Recomendaciones

Realizar la prueba de HbA1C por lo menos dos veces al año en pacientes que dan cumplimiento a los objetivos del tratamiento (y que tengan un control glucémico estable).

Realizar la prueba de HbA1C trimestral en pacientes cuya terapia haya cambiado o que no están cumpliendo con los objetivos glucémicos.

El uso de las pruebas deslocalizadas para HbA1C proporciona la oportunidad para cambios en el tratamiento que sean más oportunos.

La HbA1C refleja la glucemia media durante varios meses (3) y tiene un fuerte valor predictivo de complicaciones de la diabetes (22,23). Por lo tanto, se debe realizar la prueba de HbA1C en forma rutinaria en todos los pacientes con diabetes. La valoración aproximadamente cada 3 meses determina si los objetivos glucémicos de los pacientes han sido alcanzados y mantenidos. La frecuencia de medición de la HbA1C debe depender de la situación clínica, el régimen de tratamiento, y el criterio clínico.

Algunos pacientes con glucemia estable dentro de la meta se pueden controlar con las pruebas sólo dos veces por año. Si fuera inestable o se trate de pacientes con tratamientos intensivos (por ejemplo, las mujeres embarazadas con diabetes tipo 1), pueden requerir pruebas con mayor frecuencia que cada 3 meses (24).

Limitaciones de la HbA1C

La prueba HbA1C está sujeta a ciertas limitaciones. Las condiciones que afectan el recambio de los glóbulos rojos (hemólisis, pérdida de sangre) y deben ser consideradas variantes de hemoglobina, particularmente cuando el resultado de HbA1C no se correlaciona con el nivel de la glucosa en sangre del paciente (3). Para los pacientes en los que la HbA1C y el valor promedio estimado de glucosa (GAE) y de glucosa en sangre medido aparezcan discrepantes, los médicos deben considerar la posibilidad de una hemoglobinopatía o una renovación alterada de las células rojas de la sangre y pensar en controlar en forma más frecuente y diferentes de la AMG o el uso de la CGM. Si bien otras medidas de hiperglucemia crónica tales como la fructosamina están disponibles, su vinculación con la glucemia promedio y su importancia pronóstica no son tan claras como para la HbA1C.

La HbA1C no proporciona una medida de la variabilidad de la glucemia o hipoglucemia.

Para los pacientes propensos a una gran variabilidad de la glucemia, especialmente pacientes diabéticos tipo 1 o pacientes diabéticos tipo 2 con deficiencia severa de insulina, el control glucémico es mejor evaluarlo por la combinación de los resultados del autocontrol y la HbA1C.

La HbA1C también puede confirmar la exactitud del método y la adecuada educación del paciente.

HbA1C y medición de glucemia

La Tabla 6.1 muestra la correlación entre los niveles de HbA1C y niveles medios de glucosa en base a dos estudios: uno internacional que relaciona la HbA1C derivada de la glucosa promedio (ADAG) que basó la correlación con la HbA1C en la AMG frecuente y la CGM en 507 adultos (83% de blancos no hispanos) con diabetes tipo 1, de tipo 2 y sin diabetes (25), y un estudio empírico los niveles de la glucosa en sangre promedio antes de la comida, posprandial, y a la hora de acostarse asociado con los niveles de la HbA1C utilizando datos del ensayo ADAG (21). La asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Americana de Química Clínica han determinado que la correlación ($r = 0,92$) en el ensayo ADAG es fuerte y suficiente para justificar la presentación de informes tanto de la HbA1C y el resultado de la glucemia promedio cuando un médico ordena la prueba HbA1C. Los médicos deben considerar que los niveles medios de glucosa en plasma en la tabla se basan en 2800 mediciones de la HA1C en la prueba ADAG

Tabla 6-1. Niveles medios de glucemia según niveles de HbA1C

	Glucemia plasmática media (mg%)	Glucemia media ayunas (mg%)	Glucemia media pre prandial (mg%)	Glucemia media pos prandial (mg %)	Glucemia media antes de acostarse (mg%)
HbA1C	126				
%					
6		122	118	144	136
< 6,5		142	139	164	153
6.5-6.99					
7	154	152	152	176	177
7.0-7.49		167	155	189	175
7.5-7.99					
8	183				
8-8.55		178	179	206	222
9	212				
10	240				
11	269				
12	298				

La correlación entre la glucemia promedio y la HbA1C fue de 0.92

Diferencias de HbA1C en diferentes etnias y en niños

En el estudio ADAG, no hubieron diferencias significativas entre grupos étnicos en las rectas de regresión entre HbA1C y la media de glucosa, aunque hay una tendencia hacia una diferencia entre grupos de cohorte de África / afroamericano y blancos no hispanos. Un pequeño estudio comparando la HbA1C con datos de la CGM en niños con diabetes tipo 1 encontraron una correlación estadísticamente significativa entre HbA1C y la media de glucosa en la sangre, aunque la correlación ($r = 0,7$) fue significativamente menor que en el ensayo ADAG (26). Si existen diferencias significativas en cómo o en diferentes etnias es un área para su posterior estudio

(27,28). Por el momento, el problema no ha llevado a diferentes recomendaciones sobre la prueba HbA1C en esas poblaciones. La HbA1C se refiere a la glucosa promedio en los niños

Objetivos de HbA1C

Para los objetivos glucémicos en los niños, por favor consulte la Sección 11. Niños, Niñas y Adolescentes. Para objetivos glucémicos en mujeres embarazadas, por favor consulte la Sección 12. Gestión de la Diabetes en el embarazo.

RECOMENDACIONES

- A. Reducir la HbA1C aproximadamente a 7% o menos, ha demostrado reducir complicaciones microvasculares de la diabetes, y, en caso de aplicarse poco después el diagnóstico de la diabetes, es asociado a la reducción a largo plazo en la enfermedad macrovascular. Por lo tanto, un objetivo de la HbA1C razonable para muchos adultos es 7% (no incluye embarazadas).
- B. Los médicos tratantes podrían sugerir razonablemente metas de HbA1C más estrictas (tales como, 6,5%) para individuos seleccionados si esto puede lograrse sin hipoglucemias importantes u otros efectos adversos. Es adecuado para pacientes recientemente diagnosticados, diabetes tipo II en tratamiento sólo con metformina sin enfermedad cardiovascular.
- C. Metas de HbA1C menos estrictas (como 8%) puede ser apropiada para los pacientes con una historia de hipoglucemia grave, esperanza de vida limitada, complicaciones microvasculares o macrovasculares avanzadas, extensas condiciones de comorbilidades, o diabetes tipo 1 de larga data en los que el objetivo general es difícil de alcanzar a pesar de la educación para el autocuidado, apropiada monitorización de la glucosa, y dosis eficaces de múltiples agentes hipoglucemiantes incluidos insulina

HbA1C y complicaciones microvasculares

La hiperglucemia define a la diabetes, y el control de la glucemia es fundamental para el manejo de la diabetes. La prueba para el control y complicaciones de la diabetes (DCCT) (1), un estudio prospectivo aleatorizado y controlado comparó una prueba de control intensivo de la glucemia con controles estándar en pacientes con diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico. Demostró definitivamente que la mejora del control de la glucemia está asociada a una disminución significativa de las tasas de afectación microvascular (retinopatía y la nefropatía diabética) y complicaciones neuropáticas. Un seguimiento de cohorte del grupo DCCT en un estudio denominado epidemiología de la intervención y complicaciones de la diabetes (EDIC) demostró la persistencia de la eficacia de los beneficios microvasculares en sujetos tratados intensivamente previamente (29, 30) El Estudio de Kumamoto (31) y el Prospective Diabetes Study del Reino Unido (UKPDS) (32,33) confirmó que el control intensivo de la glucemia se asoció significativamente con disminución de las tasas de complicaciones microvasculares y neuropáticas en pacientes

diabéticos tipo 2. A largo plazo el seguimiento de las cohortes del estudio UKPDS muestra efectos perdurables en la mayoría de las complicaciones microvasculares (34). Tres estudios de referencia (Acción para el Control Riesgo Cardiovascular en la Diabetes [ACCORD], Acción en Red de Diabetes y Enfermedades Vasculares: Preterax y Diamicron MR Evaluación controlada [AVANCE], y Trial Veterans Affairs Diabetes [VADT]) mostraron que los niveles de HbA1C menores se asociaron con una reducción de la aparición o progresión de las complicaciones microvasculares (35-37). Análisis epidemiológicos del DCCT (1) y UKPDS (38) demostraron una relación curvilínea entre HbA1C y complicaciones microvasculares. Estos análisis indican que, en una población diabética, el mayor número de complicaciones serán evitadas tomando pacientes muy mal controlados y pasándolos a un buen control. Estos análisis también sugieren que una mayor disminución de la HbA1C de 7% a 6% se asocia con una mayor reducción en el riesgo de complicaciones microvasculares, aunque la absoluta reducción del riesgo se vuelve mucho más pequeña. Dado el riesgo sustancialmente mayor de hipoglucemia en diabetes tipo 1 y en los últimos ensayos también puede ocurrir para la diabetes tipo 2, los riesgos de los objetivos glucémicos bajos pueden pesar más que los beneficios potenciales en las complicaciones microvasculares. Los hallazgos de mortalidad relativos en el ensayo ACCORD, se discuten a continuación (39), y los relativamente intensos esfuerzos requeridos para alcanzar niveles cercanos a una euglucemia también se deben considerar al establecer los objetivos glucémicos. Sin embargo, sobre la base de pacientes seleccionados por el médico, especialmente aquellos con poca comorbilidad y una esperanza de vida larga, pueden beneficiarse de la adopción de objetivos glucémicos más estrictos (HbA1C < 6.5 %) mientras que la hipoglucemia no se convierta en una barrera.

HbA1C y la Enfermedad Cardiovascular (ECV)

Resultados

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más común de muerte de las complicaciones microvasculares en poblaciones con diabetes. Hay evidencia de un beneficio cardiovascular de un control estricto de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. En el DCCT, hubo una tendencia hacia un menor riesgo de eventos cardiovasculares con control intensivo de la glucemia. En el seguimiento durante 9 años del grupo de estudio post DCCT, los participantes previamente asignados al azar al grupo de control estricto de la glucemia, tuvo un efecto significativo en la reducción de un 57% en el riesgo de infarto de miocardio no mortal (IM), ictus (trastorno brusco de la circulación cerebral) o muerte en comparación con los del grupo estándar (40). El beneficio del control intensivo de la glucemia en este tipo cohorte diabética ha sido recientemente demostrado que persiste durante varias décadas (41). En la diabetes de tipo 2, existe evidencia de que un tratamiento más intensivo de la glucemia en pacientes recién diagnosticados puede reducir las tasas de ECV a largo plazo. Durante el estudio UKPDS, había un 16% de reducción de los eventos cardiovasculares (infarto fatal o no fatal) y muerte súbita pero sin significación estadística ($P=0,052$) Sin embargo, después de 10 años de seguimiento, los que originalmente fueron asignados en forma aleatoria al control intensivo de la glucemia tuvieron una reducción significativa a largo plazo en MI (15% con sulfonilurea o insulina como farmacoterapia inicial, 33% con metformina como farmacoterapia inicial) y en mortalidad por todas las causas (13% y 27%, respectivamente) (34). Los estudios El ACCORD, ADVANCE y VADT no mostraron disminución de ECV en los participantes con diabetes de más larga data (duración media 8-11 años) y, o bien ECV conocida o múltiples factores de riesgo cardiovascular. El objetivo buscado para la HbA1C entre los sujetos de control intensivo fue de, 6% en ACCORD, 6,5% en ADVANCE, y una reducción del 1,5% en la HbA1C en comparación con los sujetos control en VADT. Los detalles de estos

estudios son revisados exhaustivamente en la declaración de la ADA en el informe “El control glucémico y la Prevención de eventos cardiovasculares: Implicancias de los ensayos ACCORD, ADVANCE y VADT para la diabetes: una declaración de posición de la Asociación Americana de la Diabetes y una declaración científica del American College of Cardiology Foundation y la American Heart Asociación ”(42).

La comparación de control de la glucemia en ACCORD se detuvo antes de tiempo debido a un aumento de la tasa de mortalidad en el control intensivo en comparación con el grupo estándar (1,41% frente a 1,14% anual; riesgo relativo de 1,22 [IC del 95% 1,01 a 1,46]), con un aumento similar en muertes por etiología cardiovascular.

No se observó ninguna reducción significativa en los resultados de ECV con control intensivo de la glucemia de los participantes seguidos durante 3.5 a 5.6 años que tenían diabetes tipo 2 más avanzada que los participantes del estudio UKPDS.

Puntos clave

1. El análisis de los datos no pudo identificar una explicación clara para el exceso de mortalidad en el grupo de control intensivo (39).
2. Un metanálisis a nivel de grupo de los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT sugieren que la reducción de la glucosa produjo una modesta (9%) pero estadísticamente significativa reducción de eventos cardiovasculares mayores, principalmente infarto de miocardio no fatal, con ningún efecto significativo sobre la mortalidad.
3. Se observó heterogeneidad de los efectos de la mortalidad a través de los estudios.
4. Un análisis de subgrupos predefinidos sugirió que la reducción de las principales enfermedades cardiovasculares se produjeron en los pacientes sin ECV conocida al inicio del estudio (cociente de riesgo 0,84 [IC del 95% 0,74 a 0,94]) (43).
5. Hallazgos de mortalidad en el estudio ACCORD (39) y los análisis de subgrupos del VADT (44) sugirieron que el riesgo potencial del control intensivo de la glucemia podría ser mayor que sus beneficios en algunos pacientes.
6. Las personas con diabetes de larga duración, antecedentes de hipoglucemia grave, aterosclerosis avanzada, o fragilidad asociada a edad avanzada pueden beneficiarse utilizando objetivos menos agresivos del control de su glucemia.
7. La hipoglucemia severa fue significativamente más probable en los participantes en los tres ensayos aleatorios que usaron el control intensivo de su glucemia.

Los profesionales deben estar atentos en prevenir la hipoglucemia severa en pacientes con enfermedad avanzada y no debe intentar agresivamente alcanzar niveles casi normales de HbA1C en pacientes en los que dichos objetivos no pueden ser alcanzados de forma segura. La hipoglucemia grave o frecuente es una indicación para la modificación de los regímenes de tratamiento, incluyendo un ajuste más alto de los objetivos glucémicos. Muchos factores, incluyendo las preferencias del paciente, deben tenerse en cuenta en la prescripción de metas personalizadas (ver Tabla 6.2).

Tabla 6.2 Resumen de las recomendaciones para el control de la glucemia para adultos con diabetes (no incluye embarazadas)

HbA1C	< 7.0% *
Glucosa en plasma capilar preprandial	80-130 mg / dL
Glucosa en plasma capilar Pico postprandial † ,.....	< 180 mg / dL

*Las metas glucémicas deben ser personalizadas basadas en la duración de la diabetes, esperanza de edad / vida, condiciones comórbidas, ECV conocida o complicaciones microvasculares avanzadas, hipoglucemia asintomática, y consideraciones individuales del paciente.

† glucosa postprandial se puede reformular si las metas de HbA1C no se cumplen a pesar de llegar a objetivos de glucosa antes de las comidas. Mediciones de glucosa postprandial se deben hacer 1-2 horas después del comienzo de la comida, en general, cuando se alcanzan los niveles pico en pacientes con diabetes.

HbA1C y los objetivos glucémicos

Numerosos aspectos deben ser considerados a la hora de establecer los objetivos glucémicos. La ADA propone objetivos óptimos, pero cada objetivo debe ser individualizado para las necesidades de cada paciente y sus factores de enfermedad. Cuando sea posible, tales las decisiones deben tomarse con el paciente, lo que refleja sus preferencias, necesidades y valores. La Figura 6.1 no fue diseñada para ser aplicada rígidamente pero utiliza como un concepto amplio para guiar clínicamente la toma de decisiones (45), tanto en diabetes tipo 1 como tipo 2.

Los objetivos glucémicos recomendados para muchos adultos se muestran en la Tabla 6.2. Las recomendaciones incluyen los niveles de glucosa en sangre para correlacionar con el objetivo de una HbA1C de 7%. El tema de la glucemia preprandial frente a los objetivos de la AMG postprandial es complejo (46). En algunos estudios epidemiológicos, después de niveles elevados a las 2-horas en una prueba de tolerancia oral a la glucosa, los valores de glucosa se han asociado con el aumento del riesgo cardiovascular. En sujetos con diabetes, se observa que la patología vascular, tal como la disfunción endotelial, son afectados negativamente por la hiperglucemia postprandial (47). Está claro que tanto la hiperglucemia postprandial, como preprandial, contribuyen a niveles de HbA1C elevadas, con una contribución que es mayor en los niveles de HbA1C que están más cercanos a 7%.

Sin embargo, los resultados de los estudios han demostrado claramente que la HbA1C es el principal predictor de complicaciones, y estudios de referencia de control glucémico tal como se el DCCT y UKPDS demostraron abrumadoramente el efecto de la AMG preprandial. Además, un ensayo controlado en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, no encontró ningún beneficio sobre la ECV de los regímenes de insulina orientados al estudio de los niveles de la glucosa postprandial en comparación con los dirigidos hacia la glucemia preprandial (48). Por lo tanto, es razonable para la prueba postprandial que se recomiende para las personas que tienen valores de glucosa preprandiales dentro de la meta, pero tienen valores de HbA1C elevados. Tomando mediciones de glucosa en plasma postprandial, 1-2 h después del comienzo de una comida y usando tratamientos destinados a reducir valores de glucosa en plasma postprandial a 180 mg / dl puede ayudar a bajar la HbA1C. Un análisis de los datos de 470 participantes del estudio ADAG (237 con diabetes tipo 1 y 147 con diabetes tipo 2) encontró que realmente los niveles medios de

glucosa asociados con metas de HbA1C convencionales eran mayores que los objetivos de la DCCT y ADA (Cuadro 6.1) (21,25). Estos hallazgos apoyan que los objetivos de la glucosa antes de las comidas pueden estar relajados sin socavar el control glucémico general medido por HbA1C. Estos datos apoyan una revisión de las recomendaciones de la ADA para alcanzar como objetivo antes de las comidas de 80-130 mg / dl.

La hipoglucemia es el principal factor limitante en la gestión de la glucemia en la diabetes de tipo 1 y diabetes tipo 2 tratados con insulina (49). La hipoglucemia leve puede ser un inconveniente o preocupar a los pacientes con diabetes. La hipoglucemia severa puede causar daño grave a la persona con diabetes u otras personas, especialmente si causa caídas, accidentes de tráfico, u otro tipo de lesión. Un gran estudio de cohorte sugirió que entre los adultos mayores con diabetes tipo 2, antecedentes de hipoglucemia grave se asociaron con un mayor riesgo de demencia (50).

Por el contrario, en un subestudio del ensayo ACCORD, el deterioro cognitivo al inicio del estudio o el declive cognitivo durante la prueba fue significativamente asociado con episodios posteriores de hipoglucemia grave (51). La evidencia de que el DCCT / EDIC, que involucró a más jóvenes adultos y adolescentes con diabetes tipo 1, no encontró ninguna asociación entre la frecuencia de hipoglucemia grave y el deterioro cognitivo (52), como se discute en Sección 11. Niños, Niñas y Adolescentes. La hipoglucemia severa se asoció con la mortalidad en los participantes tanto en el grupo estándar como de control intensivo del ensayo ACCORD, pero no fue sencillo asociar las relaciones entre hipoglucemia, las metas de HbA1C alcanzadas, y la intensidad del tratamiento. Una asociación de graves hipoglucemias con la mortalidad también se encontró en el estudio ADVANCE (53). Una asociación entre hipoglucemia severa manifestada por el mismo paciente y la mortalidad a los 5 años también se ha informado en la práctica clínica (54).

En 2013, la ADA y la Sociedad Endocrinológica publicó el informe de consenso "La hipoglucemia y diabetes: Un Informe de un grupo de trabajo de la Asociación Americana de Diabetes y de la Sociedad de Endocrinología " (55) sobre el efecto y el tratamiento de hipoglucemia en pacientes con diabetes. La hipoglucemia severa se definió como un evento que requiere la ayuda de otra persona. Se mencionan como particularmente vulnerables los niños pequeños con Diabetes tipo 1 y los ancianos, debido a su capacidad limitada para reconocer un estado hipoglucémico y comunicar de manera efectiva sus necesidades. Se observó el nivel de educación del paciente, la intervención dietética (por ejemplo, merienda antes de acostarse para prevenir hipoglucemia durante la noche), manejo del ejercicio, ajuste de la medicación, monitorización de la glucosa, y la vigilancia clínica, pueden mejorar los resultados de sus controles.

Tratamiento de la hipoglucemia

El tratamiento de la hipoglucemia aguda requiere la ingestión de glucosa o alimentos con carbohidratos. La respuesta se correlaciona mejor con el contenido de glucosa de alimentos que con el hidrato de carbono contenido en alimentos. La glucosa pura es el tratamiento de elección, pero cualquier forma de hidratos de carbono que contenga glucosa elevará la glucosa en sangre. La grasa contenida en el alimento puede retardar la respuesta y prolongar la hipoglucemia. La actividad de la insulina existente en el mercado o secretagogos de insulina pueden dar lugar a hipoglucemias recurrentes a menos que se ingieran más alimentos ricos en carbohidratos.

El glucagón

Los que están en estrecho contacto con personas con hipoglucemia ocasionada por la diabetes (miembros de la familia, compañeros, personal de la escuela, personal de la institución correccional, o compañeros de trabajo) deben ser instruidos en el uso de equipos de glucagón. Un individuo no necesita ser un profesional de la salud para administrar de forma segura glucagón. Un equipo de glucagón requiere receta médica. Controlar la fecha de caducidad.

Prevención de La hipoglucemia

La prevención de la hipoglucemia es un componente crítico de la gestión de la diabetes. La AMG y, para algunos pacientes, la CGM son herramientas esenciales para controlar la terapia y detectar hipoglucemia incipiente. Los pacientes deben comprender las situaciones que aumentan el riesgo de hipoglucemia, como el ayuno, durante o después del ejercicio intenso, y durante el sueño. La hipoglucemia puede aumentar el riesgo de daño a sí mismo o a los demás, como puede ser la conducción de automóviles. Enseñar a la gente con diabetes a equilibrar el uso de insulina y la ingesta de hidratos de carbono y el ejercicio son necesarios, pero estas estrategias no son siempre suficientes para la prevención. La diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 con deficiencia severa de insulina, la hipoglucemia con pérdida del conocimiento (o hipoglucemia asociada con falla autonómica) puede comprometer gravemente el control y la calidad de vida. Este síndrome se caracteriza por deficiente liberación de la hormona contrarreguladora, especialmente en los adultos mayores, y una disminución de la respuesta autonómica, que son factores de riesgo. Un corolario de este " ciclo vicioso " es que se necesitan varias semanas de evasión de las hipoglucemias para mejorar la contrarregulación y los niveles de conciencia de muchos pacientes (56). Por lo tanto, los pacientes con uno o más episodios de hipoglucemia severa pueden beneficiarse, al menos, con una corta relajación de los objetivos glucémicos.

Las enfermedades intercurrentes

Para más información sobre la gestión de los pacientes con hiperglucemia hospitalaria, por favor consulte la sección de la diabetes 13. La atención en el Hospital y los eventos estresantes (por ejemplo, enfermedad, trauma, cirugía, etc.) con frecuencia agravan el control glucémico y puede precipitar cetoacidosis diabética o estados hiperosmolares no cetóticos, condiciones peligrosas para la vida que requieren inmediato cuidado médico para evitar complicaciones y muerte.

Cualquier condición que conduzca a un deterioro del control de la glucemia requiere seguimientos más frecuentes de la glucosa en sangre; pacientes propensos a la cetosis también requieren monitoreo de cetonas en sangre y orina. Si se acompaña por cetosis, vómitos o alteración en nivel de conciencia, la hiperglucemia marcada requiere un ajuste temporal del régimen de tratamiento e inmediata interacción con el equipo para cuidado de la diabetes. El paciente tratado con terapias no insulínicas o terapia de nutrición controlada por el médico, solo puede requerir temporalmente insulina. Un balance adecuado de líquidos y la ingesta de calorías debe garantizarse. La infección o deshidratación es más probable que necesite hospitalización de la persona con diabetes que de la persona sin diabetes

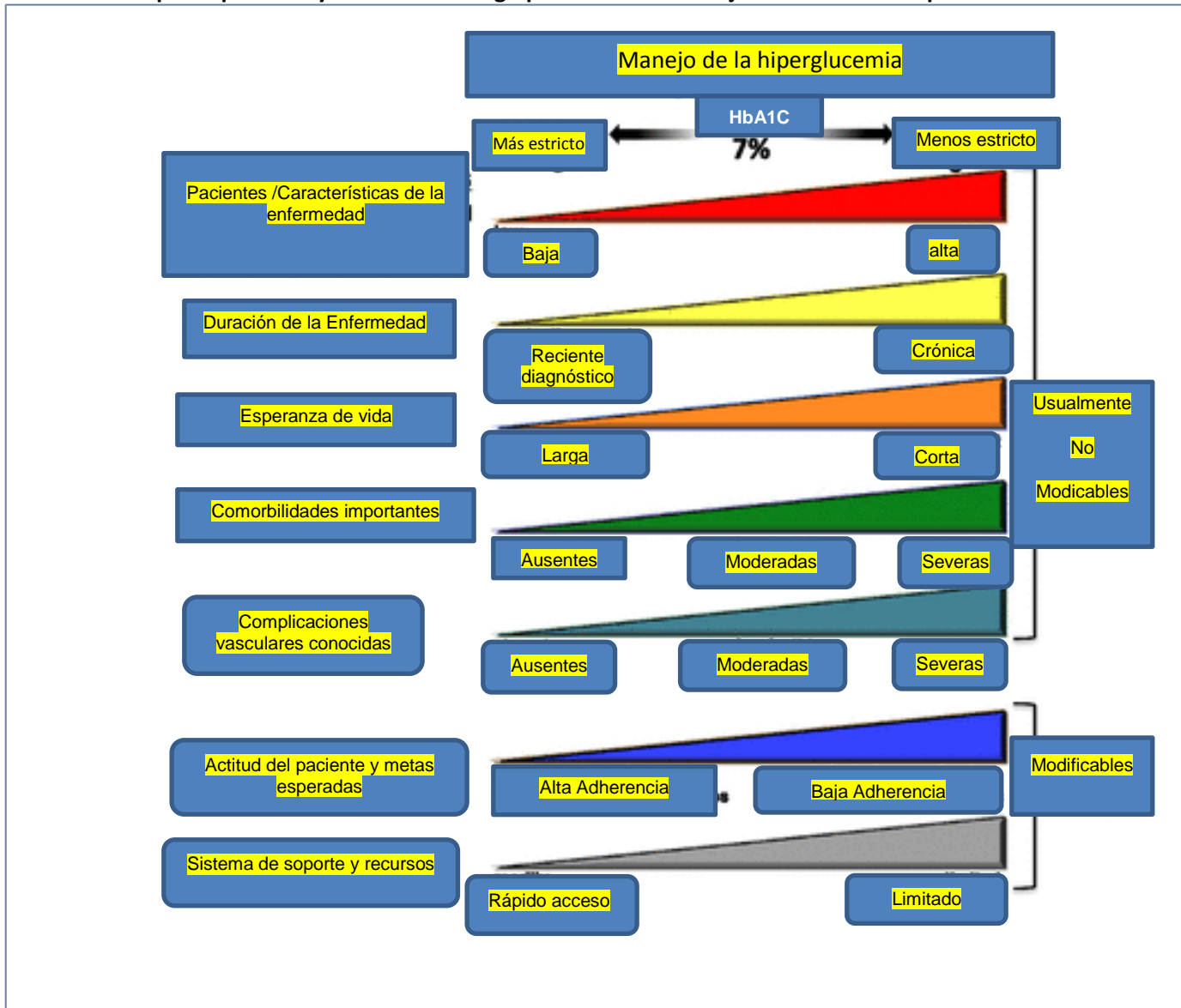
Un médico con experiencia en diabetes debe tratar la hospitalización del paciente. Para más información sobre la gestión de la cetoacidosis diabética o hiperglucemia con estado hiperosmolar no cetótico, consulte la declaración de ADA "Crisis hiperglucémicas en pacientes adultos con Diabetes "(57).

HIPOGLICEMIA

Recomendaciones

1. Los individuos con riesgo de hipoglucemia deben interrogarse sobre la aparición de hipoglucemia sintomática o asintomática en cada encuentro.
2. La glucosa (15-20 g) es el tratamiento preferido para el individuo consciente de su hipoglucemia, aunque cualquier forma de hidratos de carbono que contenga glucosa puede ser utilizada. Quince minutos después del tratamiento, si la AMG muestra continua hipoglucemia, el tratamiento debe repetirse. Una vez que regresa de a su estado de normalidad, el individuo debe consumir una comida o merienda para prevenir recurrencia de la hipoglucemia.
3. El glucagón debe ser prescrito para todos los individuos en un mayor riesgo de hipoglucemia severa, y los cuidadores o familiares de estos individuos deben ser instruidos sobre cómo administrarlo. La administración de glucagón no se limita a los profesionales de atención de la salud.
4. Uno o más episodios de hipoglucemia grave deben dar lugar a la reevaluación del régimen de tratamiento.
5. Los pacientes tratados con insulina con hipoglucemia con pérdida del conocimiento o un episodio de hipoglucemia severa, se debe recomendar elevar sus objetivos glucémicos para evitar hipoglucemias durante al menos varias semanas. Para revertir parcialmente la hipoglucemia falta de conciencia y reducir el riesgo de episodios futuros.
6. Se sugiere la evaluación continua de la función cognitiva con el aumento de la vigilancia para la hipoglucemia por el médico, parientes o cuidadores cercanos para verificar una disminución de la cognición.

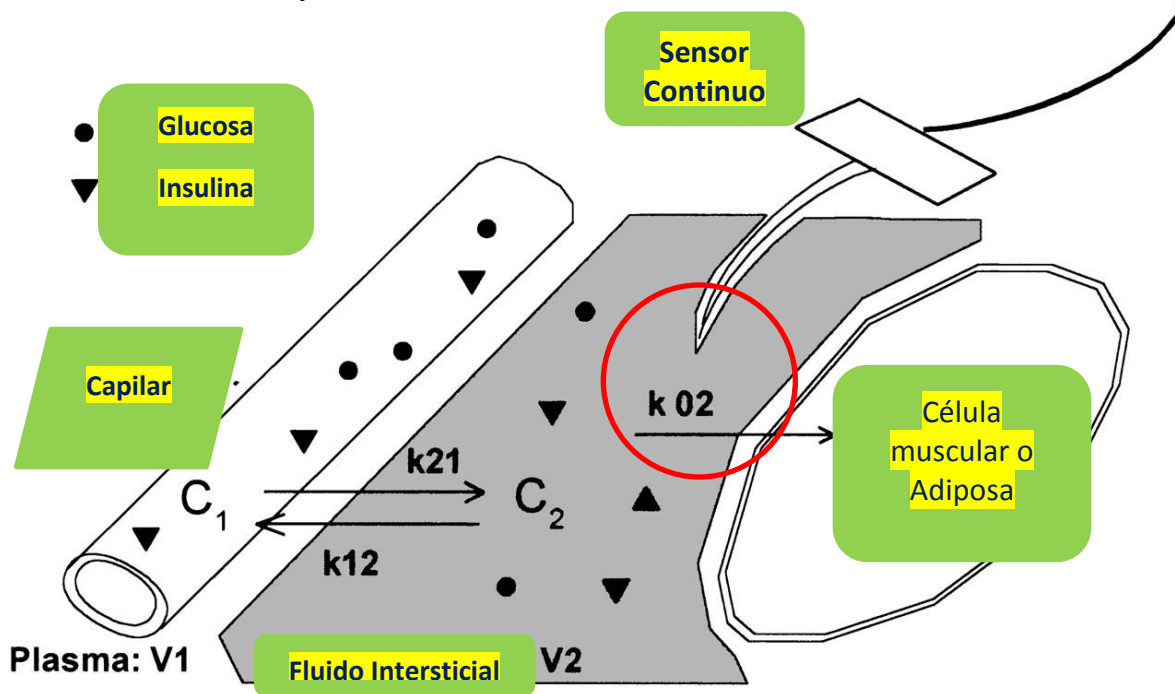
FIGURA 6-1. Tipo de paciente y factores de riesgo para determinar objetivos de HbA1C óptimos.



AMPLIACIÓN

Un monitor continuo de glucosa es un dispositivo que mide los niveles de glucemia continuamente, dando lecturas cada 5 minutos (288 al día) durante las 24 horas del día. La glucosa subcutánea (intersticial) que predice la glucosa plasmática independiente de insulina, se mide empleando un sensor polarográfico insertado en el plexo vascular superficial. La sensibilidad del sensor no es afectada por los incrementos de insulina endógenos o exógenos y se calibran cada 12 horas. En el gráfico de abajo se presenta el modelo que describe el fundamento de la medición de la glucosa en el fluido intersticial (C2). La glucosa plasmática (C1) alcanza el equilibrio por difusión ($D=K21 \quad V1=K12 \quad V2$) y

es aclarado del líquido intersticial por los tejidos circundantes (aclaramiento = K_{02} , V_2) siendo V_1 y V_2 el volumen plasmático y el volumen de distribución intersticial. El sensor continuo mide este flujo.



Es importante al momento de efectuar correcciones con los equipos de autocontrol si los valores que aparecen en el visor (display) están corregidos para ser expresados en gramos de glucosa por 100 mililitros de plasma o simplemente están expresados sin corregir. Estos datos figuran en el inserto y los equipos más modernos de autocontrol refieren los datos como concentración de glucosa plasmática que es el modo recomendado de hacerlo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986
2. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, et al.; T1D Exchange Clinic Network. Evidence of a strong association between frequency of selfmonitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D Exchange clinic registry participants. *Diabetes Care* 2013;36:2009–2014
3. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al.; National Academy of Clinical Biochemistry. Position statement executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:1419–1423
4. Wang J, Zgibor J, Matthews JT, Charron Prochownik D, Sereika SM, Siminerio L. Selfmonitoring of blood glucose is associated with problem-solving skills in hyperglycemia and hypoglycemia. *Diabetes Educ* 2012;38:207–218

5. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care* 2011;34:262–267
6. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R; DPV-Wiss-Initiative. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011;12: 11–17
7. Farmer A, Wade A, Goyder E, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007;335:132
8. O’Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE; ESMON Study Group. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336: 1174–1177
9. Simon J, Gray A, Clarke P, Wade A, Neil A, Farmer A; Diabetes Glycaemic Education and Monitoring Trial Group. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ* 2008;336:1177–1180
10. Willett LR. ACP Journal Club. Meta-analysis: self-monitoring in non-insulin-treated type 2 diabetes improved HbA1c by 0.25%. *Ann Intern. Med* 2012;156:JC6–JC12
11. Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SD. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD005060
12. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al.; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1464–1476
13. Wong JC, Foster NC, Maahs DM, et al.; T1D Exchange Clinic Network. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2014;37:2702–2709
14. Hommel E, Olsen B, Battelino T, et al.; SWITCH Study Group. Impact of continuous glucose monitoring on quality of life, treatment satisfaction, and use of medical care resources: analyses from the SWITCH study. *Acta Diabetol* 2014;51:845–851
15. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:795–800
16. Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, et al.; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1378-1383
17. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 2012;157:336–347
18. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:4160–4162
19. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al.; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369:224–232
20. McQueen RB, Ellis SL, Maahs DM, Anderson HD, Nair KV, Campbell JD. Frequency of continuous glucose monitoring use and change in hemoglobin A1c for adults with type 1 diabetes in a clinical practice setting. *Endocr Pract* 2014;20: 1007–1015
21. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care* 2014;37:1048–1051

22. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *Diabetes Care* 2010;33:1090–1096
23. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321: 405–412
24. Jovanovic L, Savas H, Mehta M, Trujillo A, ~ Pettitt DJ. Frequent monitoring of A1C during pregnancy as a treatment tool to guide therapy. *Diabetes Care* 2011;34:53–54
25. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1473–1478
26. Wilson DM, Kollman; Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Relationship of A1C to glucose concentrations in children with type 1 diabetes: assessments by high-frequency glucose determinations by sensors. *Diabetes Care* 2008;31:381–385
27. Buse JB, Kaufman FR, Linder B, Hirst K, El Ghormli L, Willi S; HEALTHY Study Group. Diabetes screening with hemoglobin A(1c) versus fasting plasma glucose in a multiethnic middleschool cohort. *Diabetes Care* 2013;36:429–435
28. Kamps JL, Hempe JM, Chalew SA. Racial disparity in A1C independent of mean blood glucose in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1025–1027
29. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381–389
30. Martin CL, Albers J, Herman WH, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the Diabetes Control and Complications Trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes.Care* 2006;29:340–344
31. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103–117
32. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865
33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853
34. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589
35. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139
36. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572
37. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376: 419–430

38. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412–419
39. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559
40. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653
41. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009;169:1307–1316
42. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009;32:187–192
43. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288–2298
44. Duckworth WC, Abraira C, Moritz TE, et al.; Investigators of the VADT. The duration of diabetes affects the response to intensive glucose control in type 2 subjects: the VA Diabetes Trial. *J Diabetes Complications* 2011;25:355–361
45. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:140–149
46. American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. *Diabetes Care* 2001;24: 775–778
47. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, et al. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation* 2002;106:1211–1218
48. Raz I, Wilson PWF, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;32:381–386
49. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:937–948
50. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565–1572
51. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al.; ACCORD Group of Investigators; ACCORDMIND Investigators. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2012;35:787–793
52. 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

53. 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
54. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012;35: 1897–1901
55. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013;36:1384–1395
56. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:2272–2279
57. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32: 1335–1343