

# TRATAMIENTO CON MÚLTIPLES DOSIS DE INSULINA Y CONTEO DE HIDRATOS DE CARBONO. SU RELACIÓN CON EL AUMENTO DE PESO, FRECUENCIA DE HIPOGLUCEMIA Y CONTROL GLUCÉMICO EN UNA POBLACIÓN DE ADULTOS CON DIABETES TIPO 1

## EFFECT OF MULTIPLE-DOSE INSULIN THERAPY AND CARBOHYDRATE COUNTING ON WEIGHT GAIN, FREQUENCY OF HYPOGLYCEMIA AND GLYCEMIC CONTROL IN AN ADULT POPULATION WITH TYPE 1 DIABETES

DRA. NORMA FERNÁNDEZ, DRA. ANDREA SVERDLICK, LIC. MARÍA ISABEL ROSÓN,  
LIC. NATALIA PRESNER, DR. CARLOS GONZÁLEZ INFANTINO

Mail del autor principal: [norcrisfer5@hotmail.com](mailto:norcrisfer5@hotmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** La insulinoterapia intensificada con conteo de hidratos de carbono es actualmente considerada la mejor herramienta terapéutica disponible para los diabéticos tipo 1. Sin embargo, con su empleo aún es difícil alcanzar las metas de control glucémico propuestas en los consensos y se le atribuye promover tanto el aumento del peso como la prevalencia de hipoglucemias.

**Objetivo:** Describir una población de pacientes diabéticos tipo 1 con insulinoterapia intensificada.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo, de corte transversal, con pacientes diabéticos tipo 1 con insulinoterapia intensificada y diferentes niveles de aplicación del conteo de hidratos de carbono, que se atienden en la Sección Diabetes Tipo 1 de la División Nutrición del Hospital de Clínicas "José de San Martín", que hayan concurrido a la consulta por lo menos 1 vez en el período comprendido entre julio de 2011 a julio 2012 y que los datos a registrar pudieran rescatarse de la historia clínica. De la HC se obtuvieron los siguientes: sexo; edad; peso; talla; índice de masa corporal (IMC); tipo de tratamiento para la diabetes; nivel de entrenamiento en el conteo de hidratos de carbono; frecuencia de hipoglucemias; valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c), antigüedad de la enfermedad, años de seguimiento. En el análisis estadístico se obtuvo la media y el desvío estándar (DS) utilizando la versión 17.0 del programa estadístico SPSS®. También se obtuvieron los porcentajes de presentación de cada variable.

**Resultados:** Se obtuvieron datos de 34 pacientes: 7 hombres y 27 mujeres. La media de IMC de la población fue de 24.28 kg/m<sup>2</sup>. El 97,28% de las pacientes presentaron episodios de hipoglucemia entre leve y moderada. Los pacientes con los menores valores de HbA1c presentaron hipoglucemias ocasionales. Los pacientes que se encontraban en el mayor nivel de aplicación de la técnica de conteo de hidratos de carbono tuvieron, en promedio, menores valores de HbA1c.

**Conclusiones:** La insulinoterapia intensificada con conteo de hidratos de carbono constituye la mejor terapéutica disponible para la diabetes tipo 1. Su empleo no implica usar mayores dosis de insulina por kg de peso, y no conduce a aumento de peso en pacientes con educación alimentaria que llevan a cabo una alimentación saludable. La educación diabetológica también permite reducir las hipoglucemias, que continúan siendo una barrera para alcanzar un mejor control glucémico.

**Palabras clave:** insulinoterapia intensificada, conteo de hidratos de carbono, hipoglucemias, hemoglobina glicosilada, aumento de peso

English

Português

EFFECT OF MULTIPLE-DOSE INSULIN  
THERAPY AND CARBOHYDRATE COUNTING  
ON WEIGHT GAIN, FREQUENCY OF  
HYPOGLYCEMIA AND GLYCEMIC CONTROL  
IN AN ADULT POPULATION WITH  
TYPE 1 DIABETES

SUMMARY

**Introduction:** Intensive insulin therapy, together with carbohydrate counting, is currently considered the best therapeutic strategy for the management of type 1 diabetes mellitus (DM1). However, goals of glycemic control proposed by consensus are still difficult to achieve with this therapy, which has also been associated with weight gain and increased hypoglycemia.

**Objective:** To describe a population of patients with DM1, who were treated with intensive insulin therapy.

**Material and methods:** This descriptive, cross-sectional study included type 1 diabetics who underwent intensive insulin therapy and used different levels of the carbohydrate counting method. All these patients were attending the Type 1 Diabetes Section of the Nutrition Division at the "José de San Martín" Clinical Hospital and they made at least one follow-up visit between July 2011 and July 2012. Only those with complete medical records were included in the study. The following information was taken from their medical records: sex, age, weight, height, body mass index (BMI), treatment for diabetes, training level in the carbohydrate counting method, frequency of hypoglycemia, glycated hemoglobin (HbA1c) value, duration of the disease, number of follow-up years. The statistical analysis was performed using SPSS® 17.0 software, mean and standard deviation (SD) values were calculated. Also the percentages of each variable were calculated.

**Results:** Data from 34 patients were collected: 7 men and 27 women. The mean BMI of this population was 24.28 kg/m<sup>2</sup>. We found that 97.28% of the women experienced mild-to-moderate hypoglycemic events. Patients with the lowest HbA1c values had hypoglycemia occasionally. Patients using the highest level of the carbohydrate counting technique had on average a lower HbA1c value.

**Conclusions:** Intensive insulin therapy, together with carbohydrate counting, is the best therapeutic strategy for treating DM1. The use of this strategy neither implies an increase in the insulin dose/kg nor leads to weight gain in educated patients making healthy food choices. Diabetic patient education also helps reduce hypoglycemia, which is still a barrier to better glycemic control.

TRATAMENTO COM MÚLTIPLAS DOSES DE  
INSULINA E CONTAGEM DE CARBOIDRATOS.  
SUA RELAÇÃO COM O AUMENTO DE PESO,  
FREQUÊNCIA DE HIPOGLICEMIA E  
CONTROLE GLICÊMICO EM UMA POPULAÇÃO  
DE ADULTOS COM DIABETES TIPO 1

RESUMO

**Introdução:** A insulino terapia intensificada com contagem de carboidratos é atualmente considerada a melhor ferramenta terapêutica disponível para os diabéticos tipo 1. No entanto, com seu emprego ainda é difícil alcançar as metas de controle glicêmico propostas nos consensos e atribui-se a tal terapia promover tanto o aumento do peso quanto a prevalência de hipoglicemias.

**Objetivo:** Descrever uma população de pacientes diabéticos tipo 1 com insulino terapia intensificada.

**Material e métodos:** Estudo descritivo, de corte transversal, com pacientes diabéticos tipo 1 com insulino terapia intensificada e diferentes níveis de aplicação de contagem de carboidratos, que são mencionados na Seção Diabetes Tipo 1 da Divisão de Nutrição do Hospital de Clínicas "José de San Martín", que tenham ido à consulta pelo menos 1 vez no período compreendido entre julho de 2011 a julho 2012 e que os dados a registrar pudessem ser resgatados da história clínica. Da HC foram obtidos o seguinte: sexo; idade; peso; altura; índice de massa corpórea (IMC); tipo de tratamento para diabetes; nível de treinamento na contagem de carboidratos; frequência de hipoglicemias; valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c), antiguidade da doença, anos de seguimento. Na análise estatística obteve-se a média e o desvio padrão (DS) utilizando a versão 17.0 do programa estatístico SPSS®. Também foram obtidas as porcentagens de apresentação de cada variável.

**Resultados:** Foram obtidos dados de 34 pacientes: 7 homens e 27 mulheres. A média de IMC da população foi de 24.28 kg/m<sup>2</sup>. 97,28% das pacientes apresentaram episódios de hipoglicemia entre leve e moderada. Os pacientes com os menores valores de HbA1c apresentaram hipoglicemias ocasionais. Os pacientes que se encontravam no maior nível de aplicação da técnica de contagem de carboidratos tiveram, em média, menores valores de HbA1c.

**Conclusões:** A insulino terapia intensificada com contagem de carboidrato constitui a melhor terapia disponível para a diabetes tipo 1. Seu emprego não implica em usar maiores doses de insulina por Kg de peso, e não leva a um aumento de peso em pacientes com educação alimentícia que fazem uma alimentação saudável. A educação diabética também permite reduzir as hipoglicemias, que continuam sendo uma barreira para alcançar um

**Keywords:** *Intensive insulin therapy, carbohydrate counting, hypoglycemia, glycated hemoglobin, weight gain*

*melhor controle glicêmico.*

**Palavras-chave:** *insulinoterapia intensificada, contagem de carboidratos, hipoglicemias, hemoglobina glicosilada, aumento de peso*

## INTRODUCCIÓN

Por medio del tratamiento optimizado o reemplazo fisiológico de insulina se trata de imitar la secreción fisiológica que poseen los sujetos no diabéticos, usando insulinas de acción intermedia o análogos lentos para las dosis basales e insulinas rápidas pre-ingestas. Cuando además se utiliza el Conteo de Hidratos de Carbono, las insulinas se administran en dosis variables de acuerdo con el cálculo de hidratos a ingerir. Esta modalidad intenta y requiere de 3 a 5 inyecciones diarias, apoyándose en un número variable de auto-monitoreos que nunca debe ser menor de dos por día, hasta un óptimo de 4-5 diarios.<sup>1,2</sup>

Desde el DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) y su prolongación, el EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*), se conocen las ventajas de la insulinoterapia optimizada vs. el tratamiento convencional sobre la aparición de las complicaciones a largo plazo. Estos avances se evidencian en una menor progresión de las mismas, sobre todo las complicaciones dependientes de la hiperglucemia, como la retinopatía y la nefropatía.<sup>1,3</sup>

Sin embargo, los estudios poblacionales muestran que las metas propuestas por los diferentes consensos<sup>1</sup> a los que adhiere la Sociedad Argentina de Diabetes, se alcanzan en un número muy reducido de pacientes. Es así, como un estudio escocés<sup>4</sup> mostró que sólo un 7% de los diabéticos tipo 1 tenían Hemoglobinas glicosiladas (HbA1c) menores de 7% y según un estudio australiano<sup>5</sup>, sólo un 13 %.

Numerosa bibliografía y la apreciación directa de los profesionales que tratan pacientes diabéticos tratados con insulina confirman que las Hba1c más cercanas al 7% aumentan la prevalencia de hipoglucemias.<sup>6</sup>

El 30 a 40% de pacientes con diabetes Tipo 1 experimenta episodios de hipoglucemia grave anualmente<sup>7</sup>, con las implicancias en la calidad de vida personal, familiar y social que estos acarrear. Para algunos autores, la hipoglucemia se ha convertido en una de las principales barreras para alcanzar los objetivos glucémicos propuestos.<sup>8</sup>

Otro aspecto a considerar con la insulinoterapia optimizada o reemplazo fisiológico de insulina es el aumento de peso descrito en los estudios precedentes (DCCT, EDIC)<sup>9</sup>, con el potencial impacto negativo que esto tiene sobre el riesgo cardiovascular.

## OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es describir una población de pacientes diabéticos tipo 1 con tratamiento de insulinoterapia intensificada, atendidos en la Sección Diabetes Tipo 1 de la División Nutrición del Hospital de Clínicas "José de San Martín".

Se correlacionan las siguientes variables: índice de masa corporal (IMC), HbA1c, grado de entrenamiento en el conteo de hidratos de carbono y frecuencia de hipoglucemias.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Características generales del estudio:** Estudio descriptivo y de corte transversal.

**Muestra:** Pacientes diabéticos tipo 1 con insulinoterapia intensificada y diferentes niveles de aplicación del conteo de hidratos de carbono, que se atienden en la Sección Diabetes Tipo 1 de la División Nutrición del Hospital de Clínicas "José de San Martín", que hayan concurrido a la consulta por lo menos 1 vez en el período comprendido entre julio de 2011 a julio 2012 y que los datos a registrar se pudieran rescatar de la historia clínica.

**Metodología:** Se revisaron las historias clínicas de los pacientes en las que se obtuvieron los siguientes datos: sexo; edad; peso; talla; IMC; tipo de tratamiento para la diabetes; nivel de entrenamiento en el conteo de hidratos de carbono; frecuencia de hipoglucemias; valor de HbA1c, antigüedad de la enfermedad, años de seguimiento.

**Criterios de inclusión:** pacientes con tratamiento optimizado de insulinoterapia y diferentes niveles de aplicación de la técnica de conteo de hidratos de carbono, con 1 año de instrumentación de ambos.

**Criterios de exclusión:** pacientes con menos de tres dosis de insulina/día (no optimizados), sin aplicar conteo de hidratos de carbono, sin concurrencia a la atención en 1 año o que no pudieran rescatarse de la historia clínica las variables descritas.

**Análisis estadístico:** se obtuvo la media y desvío estándar (DS), utilizando la versión 17.0 del programa estadístico SPSS®. También se obtuvieron los porcentajes de presentación de cada variable.

## RESULTADOS

Se obtuvieron datos de 34 pacientes: 7 hombres (20,59%) y 27 mujeres (79,41%). Tabla 1.

Los pacientes incluidos se encontraban bajo tratamiento intensificado, con un promedio de insulina/kilo de

peso/día de  $0.54 \pm 0.26$  unidades.

Respecto de la relación insulina basal/bolos, 39 % de pacientes se encontraban en 50/50; el 23 % en 60/40; el 19 % en 70/30; el 3 % en 80/20; el 10 % en 40/60 y el 6 % restante en 30/70. (Gráfico 1).

El 100 % de los pacientes de la muestra usaba análogos rápidos para los bolos.

Respecto del IMC de la población, la X obtenida se encontraba dentro de valores normales ( $24.28 \text{ kg/m}^2$ ).

La distribución de los pacientes en los distintos rangos de IMC se puede observar en el Gráfico 2.

En relación a las hipoglucemias, el 97.28% de los pacien-

tes tuvieron entre leves y moderadas y sólo una paciente, con Trastorno de la Conducta Alimentaria presentó una hipoglucemia grave, seguida de internación.

Sobre la frecuencia de las hipoglucemias, el 15 % de los pacientes las presentó en forma diaria; el 34 % en forma semanal; el 17% en forma mensual y el 34 % en forma ocasional (Gráfico 3).

El 79% de los pacientes conservó síntomas adrenérgicos de hipoglucemias (Gráfico 4), y de éstos, el 15% las tuvo en forma diaria; el 31 % en forma semanal; el 15% en forma mensual y el 39 % en forma ocasional (Gráfico 5).

TABLA 1

	Edad	Peso	Talla	IMC	Antigüedad de la enfermedad	Años de seguimiento	HbA1c
<b>X</b>	47	63,21	1,61	24,28	17,91	7,03	7,84
<b>DS</b>	14,98	9,93	0,07	3,33	11,38	4,15	1,15

GRÁFICO 1

Distribución porcentual de pacientes según relación basal/bolos de insulina

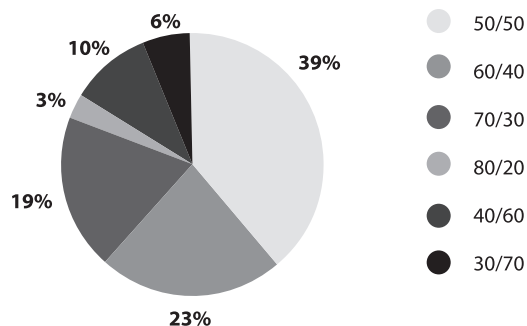


GRÁFICO 2

Distribución porcentual de pacientes según IMC

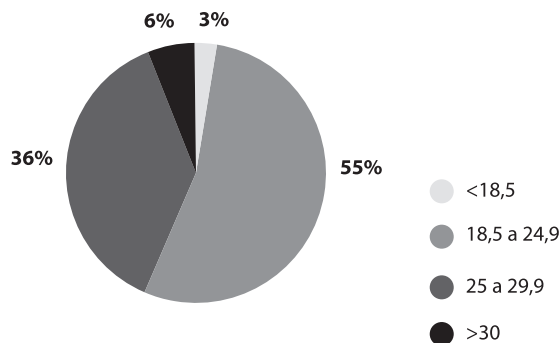


GRÁFICO 3

Distribución porcentual de pacientes según frecuencia de hipoglucemias

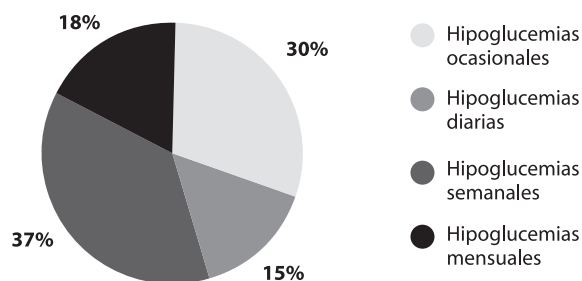
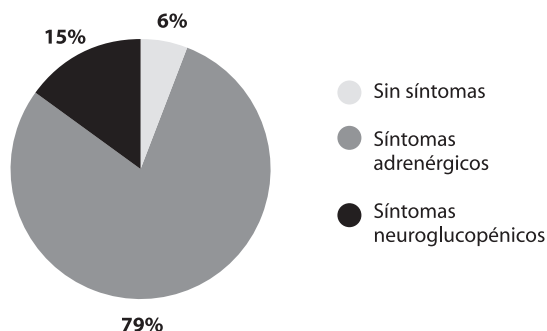


GRÁFICO 4

Distribución porcentual de pacientes según síntomas de hipoglucemia



Entre los pacientes sin síntomas de hipoglucemias, el 50% las presentó en forma semanal; y el otro 50 % en forma ocasional.

Los pacientes que tenían niveles más bajos de hemoglobina glicosilada sólo presentaron hipoglucemias en forma ocasional (Gráfico 6).

En cuanto a los niveles de la técnica de conteo de hidratos de carbono, el 6 % no contaba hidratos; el 21 % fue capaz de reconocerlos y contabilizarlos; el 26% los distribuía adecuadamente y el 47 % aplicaba la relación HC/Insulina (Gráfico 7).

Al analizar el nivel de entrenamiento en el conteo de hidratos de carbono y su relación con la HbA1c, se observó que los mejores valores glucémicos se encontraron entre aquellos que estaban en el mayor nivel de aplicación de la técnica (Gráfico 8).

Se observó que entre quienes se encontraban en el Nivel 3 de entrenamiento en el conteo de hidratos de carbono, no hubo pacientes con frecuencia diaria de hipoglucemias.

GRÁFICO 5  
**Distribución porcentual de pacientes con síntomas adrenérgicos de hipoglucemia, según frecuencia de las mismas**

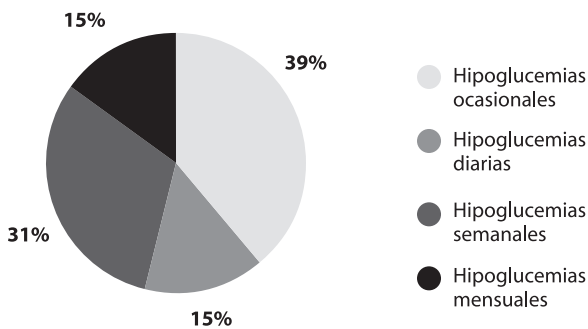
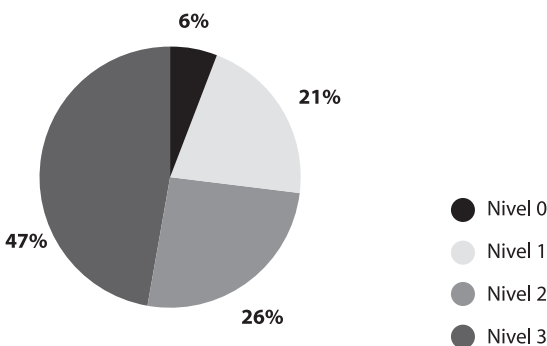


GRÁFICO 7  
**Distribución porcentual de pacientes según Nivel de Conteo de Hidratos de Carbono**



## DISCUSIÓN PESO

El DCCT mostró un aumento del peso significativo (Promedio:+4,8kg) en el grupo que recibió insulino-terapia en múltiples dosis, hecho que se interpretó como una acción anabólica directa de la insulina, ya que el aumento global, medido por bioimpedancia, también reflejó un aumento de la masa magra. El otro factor fue que el mayor grado de normoglucemia obtenido evitaba la pérdida calórica por glucosuria.

El normopeso debe ser, también, un objetivo del tratamiento integral de la diabetes tipo1. El *EURODIAB (Prospective Complications Group)* demostró que el aumento de peso modifica negativamente el perfil lipídico y la presión arterial de la misma forma que la diabetes tipo 2.<sup>10</sup>

Es también conocida la mayor incidencia de hipoglucemias en el grupo intensificado. Este hecho conduce a respuestas compensatorias con mayor ingesta de hidratos de carbono que contribuyen directamente a

GRÁFICO 6  
**Relación entre HbA1c y frecuencia de hipoglucemias**

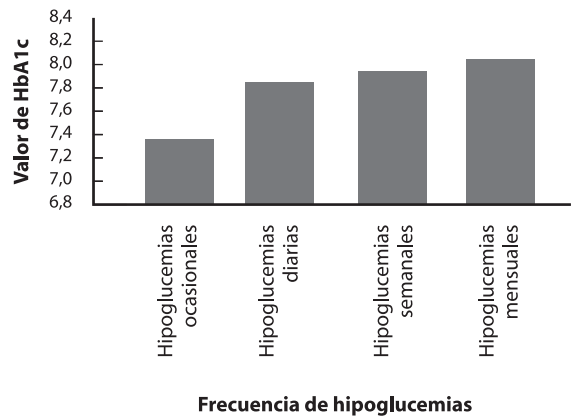
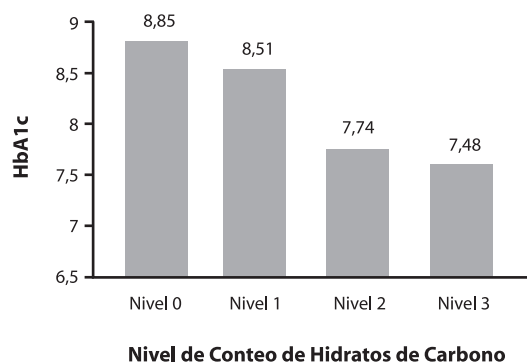


GRÁFICO 8  
**Relación entre HbA1c y Nivel de Conteo de Hidratos de Carbono**



un aumento del valor calórico.<sup>11</sup>

Estudios más actuales que incluyen en su totalidad pacientes con conteo de hidratos de carbono tuvieron resultados más auspiciosos al relacionar directamente un mejor control glucémico con una menor incidencia de hipoglucemias y sin consiguiente ganancia de peso.<sup>12</sup> La interpretación de estos hallazgos obedece en parte a que el uso de bolos de insulina pre-prandiales según conteo, disminuye el porcentaje de las dosis basales, por lo cual la intensificación no es sinónimo de sobre-insulinización.<sup>13</sup>

La necesidad del registro alimentario frecuente, como elemento indispensable para implementar el conteo de hidratos de carbono, hace más factible la educación alimentaria continua, que contempla otros elementos como el consumo de grasas y proteínas, de gran influencia en el valor calórico total.

El presente reporte corresponde a un corte transversal, en donde no se consideró el aumento de peso inicial al debut de la enfermedad, que obedecería a un reestablecimiento del peso perdido como consecuencia de la descompensación metabólica.

Si bien el promedio de la población estudiada tenía peso normal y el desvío estándar fue pequeño, en la descripción del peso no fueron contemplados factores confundidores para esta variable como la edad, el sexo, los antecedentes familiares de obesidad, la postmenopausia, el sedentarismo y/o la práctica de una actividad física regular.

Otra observación es que el estado nutricional fue descrito a través del Índice de Masa Corporal y no se usó otro recurso de evaluación antropométrica que evalúe la masa magra.

El promedio de insulina utilizada fue de  $0.54 \pm 0.26$  unidades/kg/día, cifras coincidentes con las que aportan otros estudios sobre el reemplazo fisiológico de la insulina.<sup>14</sup>

## INSULINOTERAPIA

Las insulinas disponibles han mostrado igual eficacia, evaluada de acuerdo con los niveles de HbA1c, aunque los análogos demostraron ser más convenientes para evitar hipoglucemias. Los estudios actuales no muestran diferencias significativas entre las insulinas basales actuales (NPH, Glargina, Detemir).<sup>15,16,17</sup>

La elección de una u otra insulina basal se basa en diferencias individuales como son: planificación de un embarazo, tendencia al sobrepeso u obesidad, frecuencia de hipoglucemias, distribución horaria de mayor o menor requerimiento.<sup>18</sup>

La insulina Detemir muestra menor acción inhibitoria de la lipólisis periférica, por lo cual es más utilizada en pacientes con tendencia al sobrepeso y a la obesidad. Otra indicación es cuando existe una gran amplitud entre los requerimientos basales diurnos y nocturnos.

En estos pacientes, la distribución en dos dosis, con menor porcentaje al acostarse, evita con mayor facilidad la hipoglucemia nocturna.<sup>19</sup>

En cuanto a las insulinas prandiales, los análogos tienen tiempos de acción más fisiológicos que la insulina regular, con la consecuente menor incidencia de hipoglucemias. Tampoco hay diferencias sustanciales entre las tres insulinas disponibles en el mercado (lispro, aspártica y glulisina).<sup>20</sup>

## CONTEO DE HIDRATOS DE CARBONO

Es un método o modo de planificar las comidas teniendo en cuenta su contenido de hidratos de carbono, que permite a las personas con diabetes tipo 1 ajustar la dosis de insulina según la cantidad que vaya a consumir de éstos en cada comida y según la actividad física.

El método de conteo de hidratos de carbono fue empleado en algunos centros de Estados Unidos desde 1935. Resurge su interés en 1993 al ser empleado en uno de los grupos de pacientes estudiados en el DCCT.<sup>21</sup>

En el DCCT, estudio en el que participaron 1441 pacientes con diabetes tipo 1, el conteo fue uno de los 4 planes de alimentación que utilizaron los pacientes que recibieron un esquema de insulinoterapia optimizada, y demostró ser una efectiva ayuda para el control glucémico al permitir flexibilidad en la selección de alimentos.

La Asociación Americana de Diabetes presenta la implementación del Método de Conteo con un esquema en niveles<sup>22</sup> donde el Nivel 1 contempla la determinación de la ingesta habitual de alimentos, la cantidad de hidratos de carbono que contienen y el total de hidratos consumidos en el día. En el Nivel 2 se estudian los registros alimentarios que el paciente realiza, interpretando los valores de glucemia y planteando metas a lograr en relación con los valores del auto-monitoreo. El nivel 3 se centra en determinar la relación hidratos de carbono/insulina.

En la actualidad, el Método de Conteo está extendido en todo el mundo como lo demuestra la publicación de trabajos sobre el tema proveniente de distintos países<sup>23</sup>, y su empleo en los planes de educación nutricional como el DAFNE o el *Kick off* para adolescentes.<sup>24,25</sup>

En la práctica habitual, se ha comprobado que en la primera consulta con el Licenciado en Nutrición, es efectivo realizar una anamnesis alimentaria para conocer el consumo real de hidratos de carbono que realiza el paciente, entregarle un listado con el contenido de éstos en los alimentos de consumo más frecuente junto con las planillas de registro alimentario y una breve explicación sobre el modo de contabilizarlos. En la segunda consulta se comprueba cómo el paciente ha incorporado estos conocimientos a través del análisis de los registros alimentarios. Se van realizando los

ajustes necesarios y proponiendo metas que faciliten hallar la relación hidratos de carbono/insulina que no es la misma para todos los pacientes. La determinación de esta relación se puede llevar a cabo cuando se van logrando buenos controles glucémicos con valores preprandiales entre 80 y 120 mg/dL y post-prandiales menores a 140 mg/dL (se toleran hasta menores de 180 mg/dL).<sup>26</sup>

Es de gran utilidad la extensión de la consulta individual a la participación en talleres grupales con el uso de la Pirámide alimentaria o la gráfica de la alimentación saludable, explicando especialmente lo referido a los hidratos de carbono, el reconocimiento del rotulado de los alimentos con el contenido de hidratos, y el cálculo de preparaciones sencillas, desayunos, meriendas, almuerzos y cenas.

Entre las ventajas del conteo de hidratos de carbono se puede destacar que permite mayor flexibilidad en la elección de los alimentos, mejora el control de las glucemias, y el plan alimentario se adapta mejor a los horarios cambiantes de trabajo u otras actividades, lo que aporta una mejor calidad de vida.<sup>27</sup> En algunos casos se puede presentar como desventaja un indeseable incremento de peso que en parte se produce por la falta de atención a la selección de grasas; como también a que este método requiere habilidades matemáticas y un compromiso de tiempo adicional por parte del paciente. También se puede presentar el riesgo de hipoglucemias si no se maneja correctamente la cantidad de hidratos de carbono o las dosis de insulina, en relación también con la actividad física.

## HIPOGLUCEMIAS

Al abordar este ítem se debe aceptar la premisa de que el 100% de los pacientes con diabetes tipo 1 experimenta hipoglucemias sea cual fuere su tratamiento y grado de control.<sup>28</sup>

Entre las muchas dificultades que se presentan para establecer las cifras de prevalencia de hipoglucemia se encuentra el hecho de que los puntos de corte que se usaron en los diferentes estudios fueron distintos en muchos casos. En 2005 se unifica el punto de corte en 70 mg por considerarlo más fisiológico, dado que es este nivel glucémico el que en la vena porta desencadena la respuesta contrarregulatoria del glucagon hepático.<sup>29</sup>

Otro punto a considerar es que con los métodos convencionales de monitoreo, muchas de las hipoglucemias pasan inadvertidas.<sup>30</sup>

Estudios que usaron el monitoreo continuo de glucosa encuentran cifras alarmantes de episodios nocturnos inadvertidos en el 65% de los casos.<sup>31</sup>

Según Cryer, los niveles de glucemia menores de 70 mg ocurren durante un promedio de 1,5 hs diarias (6,3% del día) cuando son estudiados con sistemas de

auto-monitoreo continuo. Según la misma fuente, los pacientes con diabetes tipo 1 sufren una media de 2 hipoglucemias sintomáticas semanales y un episodio severo anualmente.<sup>32,33</sup>

En el DCCT, un 65% de los pacientes tuvieron hipoglucemias severas en el brazo intensivo, comparado con un 35% que las presentó en el grupo con tratamiento convencional.<sup>34</sup>

La relevancia del problema no se debe sólo al deterioro de la calidad de vida del paciente y su medio familiar y laboral, sino que involucra mecanismos que aumentan el riesgo cardiovascular.<sup>35</sup>

Durante el evento de hipoglucemia se ponen en marcha mecanismos inflamatorios que inducen el aumento de la proteína c reactiva, la interleuquina 6 y de factores de crecimiento endotelial, así como la activación plaquetaria y la activación de neutrofilos. Asimismo, la descarga adrenérgica que se produce puede desencadenar arritmias.<sup>36</sup>

La prevalencia de hipoglucemia se ve influenciada por factores que forman parte de la evolución natural de la enfermedad y otros que dependen del grado de control y de la frecuencia del fenómeno en sí mismo.

Estos factores de riesgo deben ser considerados cuidadosamente cuando la hipoglucemia es frecuente. Sin embargo, ellos explican sólo una minoría de los episodios de hipoglucemia.

La necesidad de mayores cantidades de insulina exógena aumenta la frecuencia de hipoglucemias. El pobre rendimiento de la célula beta se acentúa con los años de antigüedad del diagnóstico, y cuando el control glucémico previo expuso a ésta a una mayor glucotoxicidad. En forma independiente, se debe considerar la frecuencia de episodios de hipoglucemia en sí misma como predictor de futuros eventos.

El HAAF (*Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure*) es un fenómeno que se puede instalar independientemente de la antigüedad del diagnóstico, como respuesta sobreadaptativa a la frecuencia de episodios de hipoglucemia. La relevancia de este fenómeno ha hecho descender el punto de corte a 70mg, considerando aspectos más fisiológicos que sintomáticos, ya que es este valor, el que a nivel portal, desencadena la respuesta de hormonas de contrarregulación.<sup>37</sup>

Los factores de riesgo indicativos de HAAF incluyen: el grado de deficiencia absoluta o relativa de insulina; una historia de hipoglucemia severa; inadvertencia de hipoglucemia o ambos, también como la relación entre hipoglucemia y antecedentes recientes de hipoglucemia; previo ejercicio o sueño y bajas metas glucémicas.

Lograr valores glucémicos cercanos al rango no diabético sin riesgo de hipoglucemia es un desafío difícil de alcanzar actualmente.<sup>38</sup>

El glucagon es la principal y más eficiente hormona

contrarreguladora. Su producción pancreática es regulada por factores de transcripción producidos por la misma célula beta. En consecuencia, la pérdida progresiva de células productoras de insulina lleva, con el tiempo, a una menor secreción de glucagon.<sup>39</sup>

En la cadena de defensa contrarreguladora sigue la epinefrina, principal responsable de la respuesta a la hipoglucemia nocturna. Numerosos estudios demostraron una caída de la respuesta en diabéticos tipo 1 en función del número de hipoglucemias pre-existentes.<sup>40</sup>

La consecuencia clínica de estos fenómenos es la pérdida progresiva de las respuestas de alarma, que se presenta con valores cada vez más bajos de glucemia. Cuando se llega a estas instancias, resulta muy difícil mantener los niveles de HbA1c sugeridos por los consensos. La optimización del tratamiento y el conteo de hidratos dejan de ser electivos y, en ocasiones, deben indicarse sistemas de infusión subcutánea continua (Bombas de insulina).<sup>40,41</sup>

La única estrategia posible actualmente para recuperar algún síntoma es mantener valores glucémicos más elevados y evitar nuevos episodios de hipoglucemia, sin cetosis. Habitualmente se mantiene esta conducta durante un lapso de tres semanas a un mes, con un entrenamiento simultáneo del paciente.<sup>35</sup>

Como respuesta más cercana a las dificultades que existen en la práctica diaria, son útiles los resultados del "Diabetes Treatment and Teaching Programs" (DTTPs), estudio multicéntrico europeo de gran relevancia por los años de seguimiento (1992-2004) y el número de la muestra (9583 diabéticos tipo 1), con especial entrenamiento en múltiples dosis de insulina y bolos pre-prandiales flexibles según la ingesta, que

reafirmaron las ventajas del método en todos los aspectos. Un grupo particular de 341 pacientes con antecedentes de hipoglucemia severa y ausencia de síntomas también se benefició con el entrenamiento en una disminución de la HbA1c de 9,4 a 8,9% y de los episodios de hipoglucemia severa con internación, sin aumentar el riesgo de cetoacidosis.

## CONCLUSIONES

- El tratamiento de la diabetes tipo 1 con reemplazo fisiológico de insulina en múltiples dosis, utilizando el Método de Conteo de hidratos de carbono, constituye la mejor herramienta terapéutica disponible en la actualidad, ya sea utilizando análogos lentos y rápidos o bombas de infusión continua subcutánea.
- La intensificación del tratamiento no implica el uso de una mayor cantidad de unidades de insulina por kilo de peso. Dicho método no conduce necesariamente a un aumento del peso corporal si se educa al paciente con las mismas pautas de alimentación saludable que alcanzan a la población general.
- La hipoglucemia es hoy la mayor barrera para alcanzar, en casi todos los pacientes, un mejor grado de control glucémico. La educación diabetológica es la principal herramienta disponible para evitar esta complicación o reducirla a su mínima expresión.
- Los síntomas de hipoglucemia deben ser preservados como una meta más del tratamiento, ya que la pérdida de éstos obliga a mantener estándares más elevados de hemoglobina glicosilada, con el consiguiente impacto respecto de las complicaciones por todos conocido.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes -- 2012. *Diabetes Care* 2012;35:Suppl 1:S11-S63
- 2- SAD-Guías de Práctica Clínica para el manejo de la diabetes tipo 1. Año 2012.
- 3- 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.
- 4- Bryant W, Greenfield JR, Chisholm DJ, Campbell LV. Diabetes guidelines: easier to preach than practice? *Med J Aust* 2006;185:305-309.
- 5- Govan L, Wu O, Briggs A, et al. Achieved levels of HbA1c and likelihood of admission in people with type 1 diabetes in the Scottish population. *Diabetes Care* 2011;34:1992-1997.
- 6- Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:2553-
- 7- Choudhary P, Amiel SA. Hypoglycaemia: current management and controversies. *Postgrad Med J* 2011;87:298-306.
- 8- Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:87-92
- 9- Influence of Intensive Diabetes Treatment on Body Weight and Composition of Adults With Type 1 Diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, Volume 24, Number 10, 2001.



- 10- Ferriss JB, Webb D, Chaturvedi N, Fuller JH, Idzior-Walus B; EURODIAB Prospective Complications Group. Weight gain is associated with improved glycaemic control but with adverse changes in plasma lipids and blood pressure in Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2006 May;23(5):557-64.
- 11- Schmid SM, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Oltmanns KM, Born J, Schultes B. Short-term nocturnal hypoglycaemia increases morning food intake in healthy humans. *Diabet Med.* 2008 Feb;25(2):232-5.
- 12- Luijf YM, van Bon AC, Hoekstra JB, DeVries JH. Premeal injection of Impact of intensive nutritional education with carbohydrate counting on rapid-acting insulin reduces postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33: 2152–2155
- 13- Brown RJ, Wijewickrama RC, Harlan DM, Rother KI. Uncoupling intensive insulin therapy from weight gain and hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2011 Apr;13(4):457-60. Epub 2011 Feb 28.
- 14- DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:746-749.
- 15- Satish Garg, M.D.,1 Emily Moser, B.A.,1 Marie-Paule Dain, M.D.,2 and Anastasia Rodionova, B.A. Diabetes Clinical Experience with Insulin Glargine in Type 1. *DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS*. Volume 12, Number 11, 2010.
- 16- Vasc Health Risk Manag. 2009;5(1):121-8. Epub 2009 Apr 8. Changing basal insulin from NPH to detemir or glargine in patients with type 1 diabetes and a history of severe hypoglycemia. Johansen OE, Vanberg PJ, Kilhovd BK, Jørgensen AP.
- 17- Garg S, Moser E, Dain MP, Rodionova A. Clinical Experience with insuline glargine in type 1 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. Volume 12, Number 11, 2010.
- 18- Bumin Nuri Dündar, Nihal Dündar, Erdal Eren . Comparison of the Efficacy and Safety of Insulin Glargine and Insulin Detemir with NPH Insulin in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus Receiving Intensive Insulin Therapy. *J Clin PedEndoRes.* 2009,1(4).181/187.
- 9- Marre M, Pinget M, Gin H, Thivolet C, Hanaire H, Robert JJ, Fontaine P. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain: 52-week data from the PREDICTIVE study in a cohort of French patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2009 Dec;35(6):469-75.
- 20- YOERI M. LUIJF, ARIANNE C. VAN BON, JOOST B. HOEKSTRA, J. HANS DEVRIES. Premeal Injection of Rapid-Acting Insulin Reduces Postprandial Glycemic Excursions in Type 1 Diabetes *DIABETES CARE*, VOLUME 33, NUMBER 10, OCTOBER 2010.
- 21- James W. Albers, MD, PHD, William H. Herman, MD, MPH, Rodica Pop-Busui, MD, PHD, Eva L. Feldman, MD, PHD, Catherine L. Martin, MS, Patricia A. Cleary, MS, Barbara H. Waberski, MS, John M. Lachin, SCD, and for the DCCT/EDIC 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 May; 33(5): 1090–1096.
- 22- Daly A., Bolderman K., Franz M., and Kulkarni K. Basic Carbohydrate counting. USA. The American Diabetes Association, Inc and The American Dietetic Association, 2003.
- 23- Kuroda A, Matsuhisa M. Medical nutrition therapy using food exchange list and carbohydrate counting. *Nihon Rinsho.* 2012 May;70 Suppl 3:754-8. Diabetes Therapeutics and Research Center, The University of Tokushima.
- 24- Owen C, Woodward S. Effectiveness of dose adjustment for normal eating (DAFNE). *Br J Nurs.* 2012 Feb 23-Mar 7;21(4):224, 226-28, 230-2.
- 25- Waller H, Eiser C, Knowles J, Rogers N, Wharmby S, Heller S, Hall C, Greenhalgh S, Tinklin T, Metcalfe C, Millard E, Parkin V, Denial M, Price K. Pilot study of a novel educational programme for 11-16 year olds with type 1 diabetes mellitus: the KICK-OFF course. *Arch Dis Child.* 2008 Nov;93(11):927-31. doi: 10.1136/adc.2007.132126. Epub 2008 Aug 1.
- 26- Rosón MI. PhD. Conteo de hidratos de carbono Atención Nutricional del paciente con Diabetes Tipo 1.. Ed. Akadia. 2ª Edición. 2010
- 27- Laurenzi A, Bolla AM, Panigoni G, Doria V, Uccellatore A, Peretti E, Saibene A, Galimberti G, Bosi E, Scavini M. Effects of carbohydrate counting on glucose control and quality of life over 24 weeks in adult patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, prospective clinical trial (GIOCAR). *Diabetes Care.* 2011 Apr;34(4):823-7. Epub 2011 Mar 4.
- 28- Philip E. Cryer. Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin N Am* 39 (2010) 641–654.
- 29- American Diabetes Association. Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care:* 28(5):1245-9, 2005.
- 30- Tadej Battelino, Moshe P., Natasa B., Revital N., Per O. Jan B. Effect of Continuous Glucose Monitoring on

- Hypoglycemia in Type 1 Diabetes *Diabetes Care* April 2011 34:795-800; February 19, 2011
- 31- Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008 Aug; 52(6):994-1000.[Is silent hypoglycemia part of ideal glycemic control in DM1 patients? - hypoglycemic state by CGMS vs. glycemic average].Maia FF, Araújo LR.
- 32- Cryer, PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008; 57(12): 3169-76.
- 33- Cryer PE. Hypoglycemia in diabetes. Pathophysiology, prevalence and prevention. American Diabetes Association, 2009.
- 34- Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997;46:271-286.
- 35- Desouza C, Bolli G, Fonseca V. Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular Events. *Diabetes care*, Vol. 33, Nº 6, Junio 2010.
- 36- Philip E. Cryer. Severe Hypoglycemia Predicts Mortality in Diabetes. *Diabetes Care* September 2012 35:1814-1816;10.2337/dc12-0749
- 37- Jacqueminet S, Masseboeuf N, Rolland M, Grimaldi A, Sachon C. Limitations of the so-called "intensified" insulin therapy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2005 Sep;31(4 Pt 2):4S45-4S50.
- 38- Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:2553-2561
- 39- Cox DJ, Kovatchev B, Koev D, Koeva L, Dachev S, Tcharaktchiev D, Protopopova A, Gonder-Frederick L, Clarke W. Hypoglycemia anticipation, awareness and treatment training (HAATT) reduces occurrence of severe hypoglycemia among adults with type 1 diabetes mellitus. *Int J Behav Med.* 2004;11(4):212-8
- 40- Lassmann-Vague V, Clavel S, Guerci B, et al. When to treat a diabetic patient using an external insulin pump. *Diabetes Metab* 2010;36:79-85 .
- 41- John C. Pickup, B.M., D.Phil. N. Insulin-Pump Therapy for Type 1 Diabetes Mellitus. *Engl J Med* 2012; 366:1616-1624 April 26, 2012.