RAEM
REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Revisión

Diabetes Mellitus tipo 1: Consideraciones y referencias del tratamiento actual

JUAN CARLOS LIZARZABURU-ROBLES[1-2], MIGUEL ARIZA[2-3], RICARDO CORREA[4]

[1]Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú. Lima, Perú.
[2]Asociación para la Prevención, Educación e Investigación en Diabetes (Aprediab) Lima, Perú.
[3]Lowell General Hospital. Lowell, Massachusetts, EE.UU.
[4]University of Arizona College of Medicine Phoenix and Phoenix VAMC. Arizona, EE.UU.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido: 26 de noviembre de 2020
Revisión: 18 de diciembre de 2020
Aceptado: 02 de enero de 2021

Palabras clave:
Diabetes Mellitus tipo 1
Tratamiento
Insulina
Monitoreo continuo de glucosa

RESUMEN

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 evoluciona continuamente y sigue siendo un reto. Tras el descubrimiento y desarrollo de la insulina, se ha reducido significativamente la mortalidad y complicaciones derivadas de esta enfermedad. El uso de dispositivos como los lapiceros y el desarrollo de la bomba de insulina logran influir en un mejor control glucémico de los pacientes. Otros fármacos inyectables y orales están siendo evaluados como alternativas de terapia conjunta. Sin embargo, hasta el momento, la insulina sigue siendo la piedra angular del tratamiento. Diferentes clases de insulina se han desarrollado en busca de un perfil más fisiológico. El automonitoreo de glucosa capilar a través del uso del glucómetro ayuda a detectar hipoglucemias y a corregir dosis de insulina según los registros de glucosa. El monitoreo continuo de glucosa (MCG) brinda información más precisa sobre el control glicémico e hipoglucemias las 24 horas del día. Los cambios en el estilo de vida complementan el tratamiento farmacológico y promueven un mejor control glicémico.

Keywords:
Type 1 Diabetes Mellitus
Therapeutic
Insulin
Continuous glucose monitoring

ABSTRACT

Treatment of type 1 diabetes mellitus is continually developing and continues to be a challenge. After the discovery of insulin and its evolution, mortality and complications derived from this disease have been significantly reduced. Insulin pens and the insulin pump can help improve glycemic control. Other oral or injectable hypoglycemic agents are being evaluated as adjunct therapies. Insulin, however, continues to be the cornerstone of treatment. Different insulin types have been developed, seeking a more physiologic action profile. Glucose self-monitoring with a glucometer helps us modify insulin doses and alerts us to hypoglycemic events. Continuous glucose monitoring provides more accurate information on 24-hour glucose levels and hypoglycemic events. Lifestyle changes complement pharmacological treatment and promote glycemic control.

*Autor para correspondencia: juancarlosliro@yahoo.com

INTRODUCCION

El tratamiento y control de los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) es complejo. Se describe un incremento en la incidencia de hasta un 5% por año. En Latinoamérica, aunque la información es limitada, se estima que existe una población considerable y un incremento de personas con DM1[1,2]. La presentación de la DM1 es más frecuente en niños y adultos jóvenes. Sin embargo, se ha identificado una importante incidencia en individuos mayores de 40 años[3]. En las últimas décadas se ha descrito una disminución de las complicaciones de la enfermedad gracias al uso de mejores insulinas y la utilización del monitoreo de glucosa[4]. La DM1 es una enfermedad poligénica y autoinmune que lleva a una perdida completa de la secreción de insulina debido a la destrucción de las células β pancreáticas por autoanticuerpos (antiinsulina, anti-GAD65 y anti-células de islotes)[1]. Debido a ello, el tratamiento con insulina es la opción de primera línea[5]. Otros fármacos, como la metformina, han sido sugeridos como coadyuvantes del tratamiento. El automonitoreo de la glucosa capilar con glucómetro y recientemente el monitoreo continuo de glucosa se han convertido en herramientas necesarias para el seguimiento del paciente y para la prevención de eventos de hipoglucemias, lo cual contribuye en lograr los objetivos de control glucémico (CG) y hemoglobina glicosilada (HbA1c) y mejorar la calidad de vida[6]. Cada paciente requerirá una individualización de su terapia, así como un compromiso para lograr sus objetivos de control. La presente revisión hace una descripción sobre consideraciones y referencia actuales del tratamiento en pacientes con DM1, destacando el uso de insulina y de las nuevas tecnologías en el tratamiento de la enfermedad.

Tratamiento con insulina

Antes del descubrimiento de la insulina, la supervivencia de pacientes con DM1 era muy baja; el 50% de ellos fallecían dentro de los primeros 20 meses de diagnóstico y menos del 10% sobrevivía a 5 años. La introducción de la terapia con insulina en 1922 cambió significativamente la supervivencia de los pacientes, y redujo la mortalidad por cetoacidosis diabética (CAD) sustancialmente[7,8].

Desarrollo, tipos de acción y dispositivos

Las primeras insulinas utilizadas fueron las insulinas animales hechas de extractos pancreáticos bovinos o porcinos. La primera síntesis de insulina humana por tecnología ADN recombinante (ADNr) se produjo hacia fines de los años setenta, y su comercialización fue a principios de los años ochenta. Una vez establecida la tecnología ADNr, el siguiente paso fue producir análogos de insulina con capacidades superiores[7,9]. El objetivo era lograr un esquema terapéutico basal-bolo, que se acercase a la secreción fisiología de la célula beta, adaptándose a la necesidad del paciente. Las insulinas humanas disponibles no coinciden muy bien con este perfil fisiológico. Los análogos de insulina, en comparación, logran un mayor tiempo de acción (análogos basales) y un pico rápido de acción y corto tiempo de duración en el caso de los análogos insulina prepandial[10,11].

Insulinas Basales. Los análogos de insulina de acción prolongada como glargina U100 y detemir tienen un perfil de acción más plano, sin pico y un efecto más predecible. Estos análogos proporcionan un control de glucosa basal de 12 a 24 horas y mejoran el perfil farmacocinético comparado con las insulinas humanas[7,9]. Recientemente dos nuevas insulinas, glargina U300 e insulina degludec, mostraron que tienen vidas medias de más de 24 horas en ensayos clínicos[5,7]. En pacientes con DM1, con al menos un factor de riesgo para hipoglucemia, Insulina degludec U300 redujo episodios de hipoglucemia sintomática e hipoglucemia nocturna[12,13], mientras que glargina U300 disminuyo episodios de hipoglucemias severas[14].

Insulinas Preprandiales. Son generalmente administradas antes de las comidas y farmacológicamente producen un pico rápido y corto de concentración que ayuda a contrarrestar los picos rápidos de glucemia que ocurren luego de una ingesta. Comparado con insulina regular, insulinas análogas como lispro, asparta y glulisina han sido asociadas con niveles de glucosa más bajos posprandiales, menor frecuencia de hipoglucemia, así como una mejor calidad de vida del paciente[10]. Dos nuevas presentaciones son la insulina lispro U200 (concentración de 200 UI /ml en comparación con las 100 UI/ml), la cual puede ser conveniente si se requieren dosis altas y la asparta ultrarrápida, con una acción dos veces más rápida (pico de 3 minutos, duración de 3-5 horas)[9](Tabla 1).

Tabla 1. Farmacocinética de Insulinas y clasificación según su uso o aplicación funcional (Basal o Preprandial) y síntesis de producción (Humanas y Análogas).

	HUMANAS				ANALOGAS			
		Inicio Acción	Pico	Duración		Inicio Acción	Pico	Duración
BASAL	NPH	2-4 hr	4-8 hr	14-16 hr	**DETEMIR** (Levemir)	1-2 hr	No*	12-24 hr
					Glargina U100 (Lantus, Basaglar)	2-4 hr	No*	20-24 hr
					Glargina U300 (Tojeo)	6 hr	No	Hasta 42 hr
					DEGLUDEC U100˜U200 (Tresiba)	30-90 min		24-42hr
PRE PRANDIAL	REGULAR	30min	2-4 hr	6-8 hr	**LISPRO** (Humalog)	5-15 min	30-90 min	4-6 hr
					GLULISINA (Apidra)	5-15 min		4-6 hr
					ASPARTA (Novorapid/ Novolog)	5-15 min	30-90 min	4-6 hr
					ASPARTA ULTRARAPIDA (Fiasp)		30-90 min	

*Tanto la insulina Detemir como la Insulina Glargina U100 pueden producir un efecto de pico cuando se administran en dosis elevadas en algunas personas.

Dispositivos de aplicación de Insulina.

Los dispositivos tradicionales de administración subcutánea de insulina son los viales y lapiceros de insulina. Los pacientes tienden a preferir el uso de los lapiceros en función de su facilidad de uso, mejor adherencia, y un menor riesgo de hipoglucemia en comparación con los viales[15]. En pacientes hospitalizados el uso de lapiceros reduce el riesgo de errores de medicación debido a que presentan señales visuales y audibles para apoyar precisión de dosificación[16]. Sin embargo, algunos inconvenientes como olvido o duplicación de dosis han sido reportados.

Recientemente se han desarrollado los lapiceros inteligentes o "smartpens", los cuales contienen una tecnología que permite documentar cuánto y cuándo fue la última dosis de insulina administrada y pueden ayudar a calcular la dosis del bolo según conteo de carbohidratos. Utilizan una aplicación que trasmite la información, vía Bluetooth, del lapicero al teléfono celular.

Están aprobados en EE.UU. y son compatibles para cartuchos de Insulina lispro y asparta[17].

Bomba de insulina

La Bomba de insulina (BI) o infusor continuo subcutáneo de insulina ha estado disponible desde hace más de 40 años. Este dispositivo administra de forma continua insulina con el objetivo de mantener niveles de glucosa estables. La mayoría utilizan un sistema de catéteres, además de una cánula insertada subcutáneamente. Algunos modelos en comparación se adhieren directamente a la piel. Estos sistemas administran una infusión de insulina a una velocidad predeterminada, mientras que el paciente periódicamente proporciona información al dispositivo incluyendo medidas de glucosa y cantidad de carbohidratos antes de comer. Basado en parámetros predeterminados, el sistema puede suspender la infusión de insulina o administrar una cantidad extra o bolo de insulina, ya sea para corrección de una hiperglucemia y/o en anticipación de una comida (Imagen 1). La BI permite la administración de distintos perfiles de bolos de insulina dependiendo de las circunstancias. Esto está basado en la composición relativa de carbohidratos, grasas y proteínas. La decisión de iniciar BI debe basarse en características individuales del paciente[18,19](Tabla2).

Imagen 1. Representación gráfica de un sistema de infusión de insulina (a) y su expresión gráfica de la curva de glucosa (b) durante 24 horas.

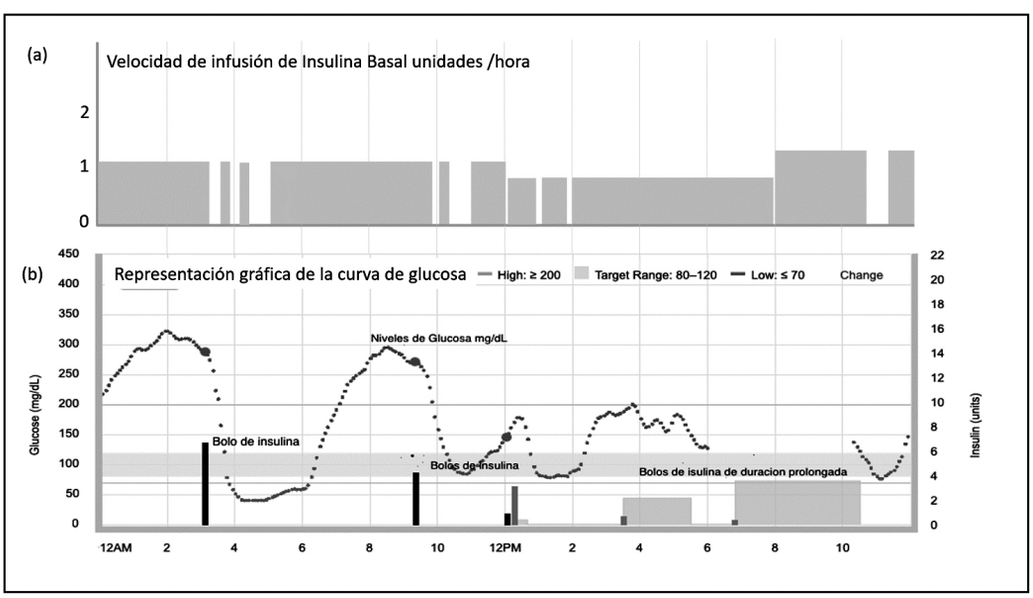


Tabla 2. Características de pacientes candidatos para el uso de bomba de insulina.

• Adherencia al tratamiento previo
• Eficiencia en el conteo de carbohidratos
• Motivación para aprender
• Conocimiento sobre uso de tecnología
• Comodidad y aceptación de un sistema que tiene que permanecer insertado subcutáneamente
• Costos y cobertura de seguro médico

Fuente: The Evidence Base for Diabetes Technology: Appropriate and Inappropriate Meta-Analysis(18) / Diabetes Technology—Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy and Continuous Glucose Monitoring in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline(19).

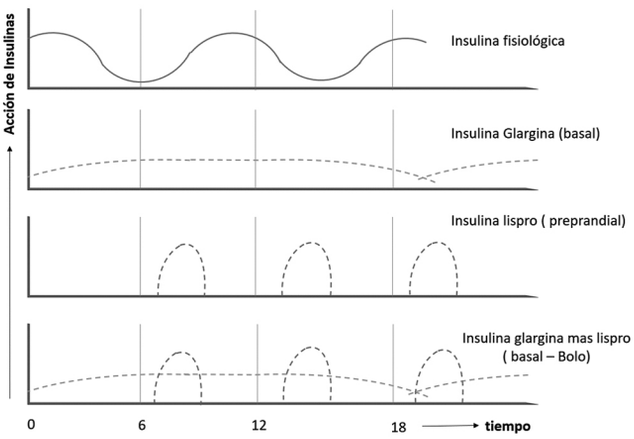
La mayoría de los estudios, comparando el uso de BI con inyecciones múltiples, han sido relativamente pequeños y de corta duración. En general, y en base a la literatura, el uso de BI reduce la HbA1c aproximadamente 0,30%, disminuye significativamente episodios de hipoglucemia severos, y mejora la calidad de vida y satisfacción con el tratamiento[20–22]. En pacientes pediátricos, algunos estudios sugieren que la BI se debe utilizar para reducir más el riesgo de CAD, retinopatía y neuropatía[23,24].

Regímenes o esquemas de Insulinización

El desarrollo de nuevas insulinas y la búsqueda de un perfil más fisiológico han llevado al uso de diferentes regímenes de insulinización. La secreción fisiológica consta de dos componentes: Una constante baja liberación de insulina para mantener niveles basales de glucosa dentro de un rango estrecho entre comidas y otras descargas rápidas de secreción de insulina secretadas en respuesta a las comidas para controlar y limitar las excursiones posprandiales de glucosa. Con las insulinas humanas tratamos de imitar estas acciones biológicas de la insulina endógena[10]. Sin embargo, los productos de insulina humana disponibles (insulina NPH e insulina Regular) no logran que se coincida muy bien con este perfil. Las insulinas análogas por su parte han logrado brindar un mejor perfil fisiológico[10,11].

No existe una evidencia solida sobre la superioridad de insulinas o de esquemas sobre otro; variaciones en la dosis suelen ocurrir dependiendo de la ingesta de comidas o actividad física del paciente. Siempre debemos considerar la individualización del tratamiento[11,25]. El esquema basal-bolo es el más utilizado en adultos con DM1 y debe iniciarse desde el momento de diagnóstico. Este régimen consiste en 1 o 2 inyecciones insulina basales más 3 inyecciones de insulina preprandial por día[25] (Imagen 2). Para cumplir la función de insulina basal puede utilizarse una insulina humana (NPH), de acción intermedia por su tiempo de duración, o una insulina análoga de acción prolongada como glargina, detemir o degludec (Tabla 1). Para el uso de insulina NPH se recomienda adaptar la dosis utilizando 2 o hasta 3 dosis (en el caso de niños y adolescentes) distribuyéndolas en tiempos separados de inyección para igualar la necesidad de insulina basal[26]. La dosis de insulina basal depende del peso corporal y la sensibilidad a la insulina[11]. Con los bolos de insulina prepandial buscamos corregir las excursiones de glucosa que se generan con las comidas. Hoy en día, la insulina humana regular o a los análogos de acción rápida son opciones para este fin y pueden flexibilizarse según las comidas (principalmente carbohidratos y en menor medida grasa y proteínas), horarios y actividades del paciente. En general una unidad de insulina rápida se dispondrá por cada 12-15 gr de carbohidratos[25,26]. En comparación a la insulina humana, los análogos de insulina de acción rápida logran obtener una acción más rápida y mayor precisión con las comidas[9].

Imagen 2. Representación gráfica sobre la acción de insulina basal y prepandial más régimen de insulinización basal- bolo.



La dosis diaria total de insulina generalmente va desde 0,4 a 1,0 unidades por kilogramo de peso corporal[11]. Aunque después del diagnóstico de DM1, algunas personas experimentan un "Período de luna de miel", durante el cual los requerimientos de insulina pueden ser más bajos; este período es transitorio (semanas a meses)[27]. En general, la mitad (40–60%) de la dosis diaria total se administra como insulina basal. El porcentaje restante se administra como insulina prepandial dividiendo la dosis según las comidas diarias. La mejor dosis de insulina se alcanzará por una titulación continua[11].

Fármacos no insulínicos

Diversos medicamentos, algunos aún en evaluación, han sido sugeridos como tratamiento adjunto a la insulina en pacientes con DM1[19,20] (Tabla 3).

Tabla 3. Agentes farmacológicos no insulínicos.

Fármaco	Vía de administración	Efecto y consideraciones descritas
Pralimtide*	Subcutánea	Disminuye producción de glucagón y vaciamiento gástrico
		Reducción de HbA1c (entre 0-0,3%) y del peso corporal (1-2 kg).
Metformina	Oral	Sugerido en obesidad y en pacientes con resistencia a la insulina. Reducción modesta en peso y niveles de colesterol.
		Disminuye gluconeogénesis.
		Ningún efecto en reducción de la HbA1c.
		Utilización sugerida en pacientes con IMC ≥25 kg / m^2.
Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (aGLP-1)	Subcutánea	Reducción de HbA1c aproximadamente 0,2% y del peso corporal de 3 Kg.
Inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2)	Oral	Reducción de HbA1c y del peso corporal de 3 Kg. Riesgo más alto de Cetoacidosis diabética (2-4 veces) comparado con pacientes Diabetes Tipo 2

* Único medicamente oficialmente aprobado en EE.UU.
Adaptado de la Guía de la Asociación Americana de Diabetes[11].

Medidores de glucosa

Automonitoreo de glucosa capilar (AMG)

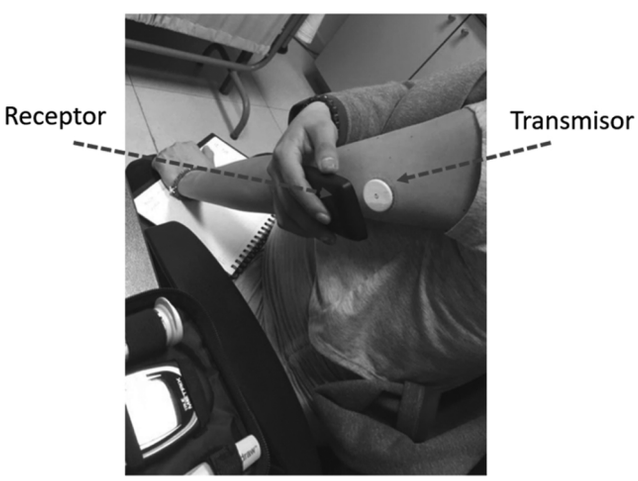
Una parte integral en el tratamiento de la DM1 es el AMG con glucómetro. Este dispositivo solo requiere una gota de sangre, obtenida de una punción en el pulpejo de un dedo, para cumplir su función. Fueron introducidos en la práctica clínica en 1978 y su utilización fue reforzada por la publicación del ensayo clínico DCCT en 1993[7,28].

En pacientes con DM1 está recomendado realizar un control de AMG, idealmente, hasta 6-10 veces/día en niños y adolescentes, incluyendo controles antes de las comidas, al acostarse y en situaciones específicas como el ejercicio o ante la presencia de síntomas de hipoglucemia[29]. El AMG contribuye a un mejor control glucémico, regulación de dosis de insulina, evitar hipoglucemias y a guiar las decisiones de tratamiento y/o autocontrol en pacientes con múltiples dosis de insulina[28,30].

Monitoreo Continuo de Glucosa (MCG)

El MCG es una tecnología que ha surgido en los últimos 10 años como una forma eficaz y práctica para ejercer automonitoreo de glucosa. El sistema MCG tiene tres componentes. El primer componente es un sensor que se inserta subcutáneamente (ubicado en la parte interna del transmisor) y que mide los niveles intersticiales de glucosa. El sensor envía esta información a un transmisor (segundo componente) y el transmisor se comunica con el receptor (tercer componente) para conferir esta información (Imagen 3).

Imagen 3: Sistema de Monitoreo continuo de glucosa (MCG). Se muestra la ubicación del transmisor (brazo izquierdo de paciente) y receptor sostenido en la mano derecha de un paciente.



El receptor en este sistema puede ser un teléfono móvil, una bomba de insulina, o un dispositivo por separado. En general, un sensor se cambia cada 14 días, mientras que un transmisor debe remplazarse cada 6 meses[28]. La mayoría de los sistemas actuales de MCG no requieren calibración utilizando un glucómetro. El uso de estos sistemas es bien tolerado, pero a veces se pude desarrollar una dermatitis en el punto de contacto con la piel[31].

Hay dos clases principales de sistemas MCG. El sistema MCG en tiempo real, mide los niveles de glucosa continuamente y posee la capacidad de alertar al usuario a ciertos preespecificados niveles de glucosa o cuando ocurren ciertas fluctuaciones en los niveles de glucosa. La segunda clase es el sistema MCG escaneado intermitentemente. Este sistema también mide los niveles de glucosa continuamente, pero solo proporciona esta información cuando el usuario escanea el sensor utilizando un dispositivo llamado un lector. El MCG puede utilizarse para uso personal o para uso profesional (también llamado "ciego" en Clínica u hospital). En este último, el paciente no tiene la capacidad de ver las medidas de glucosa[28]. El uso profesional puede ayudar a identificar patrones de hipoglucemia e hiperglicemia y ayudar con ajustes en la dosificación de insulina.

Varios estudios han evaluado el uso de MCG en pacientes con DM1. El enfoque principal ha sido en determinar si el MCG como tratamiento adjunto mejora el CG y reduce la frecuencia de hipoglucemia. Estudios utilizando el sistema MCG en tiempo real, han demostrado una reducción pequeña, pero significativa en la HbA1c entre 0,37 y 0,6%[32–35]. Pacientes utilizando una bomba de insulina, la reducción en la HbA1c fue de aproximadamente 0,53%[28]. Algunos estudios en pacientes pediátricos no han podido demostrar diferencias en su CG, probablemente debido a la pobre adherencia del paciente al sistema[36,37]. En cuanto a reducción en frecuencia de hipoglucemia, el uso de MCG en tiempo real parece beneficiar a pacientes utilizando inyecciones múltiples diarias y BI[38]. Desafortunadamente hay menos estudios en cuanto al sistema MCG escaneado intermitentemente, pero se demuestra un beneficio potencial en términos de menos tiempo en hipoglucemia, mejorías en el CG y calidad de vida[39].

Combinación BI y MCG: Hacia el Páncreas Artificial

Una gran aplicación del sistema MCG constituye su integración con una BI. Una BI en combinación con un sensor que es un sistema que confiere la habilidad de poder suspender automáticamente la infusión de insulina cuando la glucosa esta es muy baja o predispuesta a ser baja en los próximos 30 minutos. El uso de este sistema en DM1 con hipoglucemia nocturna ha demostrado una reducción significativa en estos episodios sin necesariamente empeorar el CG[40]. Integrar el MCG también ha permitido hasta cierto punto la automatización de la velocidad de infusión de insulina, basado en los niveles de glucosa detectados por el sensor. Utilizando un algoritmo predeterminado, con ayuda del sensor, la velocidad de infusión de insulina se pude suspender, aumentar o disminuir. Denominado "páncreas artificial" o sistemas "hybrid-closed loop", estudios preliminares sugieren que esta combinación de sistemas disminuye el riesgo de hipoglucemia asociada con el ejercicio[41] y confieren beneficios psicológicos[42]. Actualmente, esta automatización no es 100% completa. El usuario aún debe notificar al sistema cuando se va a comer, e información relacionada con el conteo de carbohidratos se debe proporcionar para calcular y administrar el bolo de insulina[43]. En el futuro muy probablemente se logrará una completa automatización.

Modificaciones en el estilo de vida

Nutrición.

Pacientes con DM1 que reciben instrucción en nutrición, proporcionada por una nutricionista con experiencia en diabetes, experimentan una reducción en HbA1c entre 1,0 y 1,9%[44]. Toda persona con diabetes debe recibir educación en nutrición, y de una forma colaborativa con el equipo tratante, se debe diseñar un plan de comidas individualizado[45,46]. Este plan individualizado debe enfatizar el consumo de vegetales, minimizar el uso de las azucares y granos refinados, y disminuir el uso de comidas procesadas. Este plan debe ser revisado periódicamente[45]. No hay consenso en cuál es la cantidad ideal de consumo de carbohidratos para pacientes con diabetes, pero está establecido que el monitoreo de carbohidratos y su reducción en consumo es crítico para el manejo de glucosas posprandial[45]. En cuanto a consumo de grasas y proteína, los estudios son más limitados[47,48]. Se recomienda limitar el consumo de sodio a 2.300 mg/día. El alcohol debe ser bebido con moderación, teniendo en cuenta riesgos asociados con hipoglucemia[45].

Actividad física

Se recomienda que todo paciente con DM1 haga ejercicio por lo menos 150 minutos a la semana de una actividad moderada, o 75 minutos de una actividad vigorosa (caminata intensa, trote o baile), repartidas 3 días a la semana sin tener más de 2 días consecutivos sin ejercitar. Este tipo de programas de ejercicio han mostrado disminuciones en mortalidad cardiovascular[49] así como mejorías en lípidos, índice de masa corporal, y circunferencia de la cintura[50]. De igual forma, programas de ejercicio estructurados han demostrado una reducción en HbA1c de aproximadamente 0,66%[51]. Recomendaciones específicas en cuanto a la clase de ejercicio e intensidad deben ser adaptadas al estado de salud y las circunstancias del paciente[52].

Hipoglucemia

El tratamiento con insulina conlleva un riesgo de hipoglucemia. Hipoglucemia, en pacientes con diabetes, se define cuando la glucosa en sanguínea es menor de 70 mg/dl e hipoglucemia severa cuando es menor de 50 mg/dl, según la Asociación Americana de Diabetes[53]. La insulina administrada exógenamente no está sujeta a los mismos mecanismos fisiológicos de contra regulación que cuando es producida por las células β. El paciente con DM1 experimenta en promedio dos episodios de hipoglucemia sintomática no severa por semana. Desafortunadamente, esta cifra no ha cambiado mucho en los últimos 20 años. La prevalencia anual de hipoglucemia severa (episodios que requieren asistencia) oscila entre el 30 y 40% del total de hipoglucemias registradas en EE.UU.[54]. La duración de la enfermedad, rigor del tratamiento con insulina, y edad avanzada son factores que aumentan este riesgo[55,56].

La hipoglucemia afecta la función cognitiva, aumenta el riesgo de demencia y mortalidad[57,58], y crea un estado crónico de poca energía y aumento en stress[59]. La hipoglucemia crónica inhibe los mecanismos que permiten detectar episodios posteriores[60]. Muchos pacientes con DM1 desarrollan miedo a la hipoglucemia, lo cual limita un tratamiento optimo con insulina y crea una barrera para lograr un buen control de glucosa[58]. Todo paciente con DM1 que ha presentado hipoglucemia debe ser monitorizado. La insulinoterapia debe ser ajustada para prevenir estos episodios. Todo paciente debe recibir una educación comprensiva en síntomas y tratamiento de hipoglucemia[61].

CONCLUSIONES

La DM1 sigue siendo una de las principales causas de ceguera, insuficiencia renal y accidente cerebrovascular. Las nuevas insulinas han contribuido a mejorar la calidad de vida y a reducir el riesgo de complicaciones. De igual forma, las nuevas tecnologías nos ayudan a mantener un control adecuado sin episodios frecuentes de hipoglucemia logrando un progreso del tratamiento. Los estilos de vida saludables también contribuirán a un adecuado control.

Declaración de conflicto de intereses:
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFIA

1. **Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, Laporte R, Tuomilehto J.** Incidence of Childhood Type 1 Diabetes Worldwide. Diabetes care. 2000; 23:1516-26.
2. **Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ.** Epidemiology of Type 1 Diabetes. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2010; 39:481-97.
3. **Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT.** Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2018; 6:122-9.
4. **Miller RG, Secrest AM, Sharma RK, Songer TJ, Orchard TJ.** Improvements in the Life Expectancy of Type 1 Diabetes: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study Cohort. Diabetes. 2012; 61:2987-92.
5. **Pathak V, Pathak NM, O'Neill CL, Guduric-Fuchs J, Medina RJ.** Therapies for Type 1 Diabetes: Current Scenario and Future Perspectives. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2019; 12:117955141984452.
6. **Chamberlain JJ, Kalyani RR, Leal S, Rhinehart AS, Shubrook JH, Skolnik N, et al.** Treatment of Type 1 Diabetes: Synopsis of the 2017 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Ann Intern Med. 2017; 167:493-8.

7. **Iqbal A, Novodvorsky P, Heller SR.** Recent Updates on Type 1 Diabetes Mellitus Management for Clinicians. Diabetes Metab J. 2018; 42:3-18.
8. **Katz M, Laffel L.** Mortality in Type 1 Diabetes in the Current Era: Two Steps Forward, One Step Backward. JAMA. 2015; 313:35-6.
9. **Zaykov AN, Mayer JP, DiMarchi RD.** Pursuit of a perfect insulin. Nat Rev Drug Discov. 2016; 15:425-39.
10. **Rolla A.** Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Advantages of Insulin Analogues and Premixed Insulin Analogues Over Human Insulins: Impact on Efficacy and Safety. The Amer J Med. 2008; 121:S9-19.
11. **American Diabetes Association. 9.** Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diab Care. 2020; 43(Supplement 1):S98–110.
12. **Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, et al.** Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017; 318:33-44.
13. **Agesen RM, Alibegovic AC, Andersen HU, Beck-Nielsen H, Gustenhoff P, Hansen TK, et al.** The effect of insulin degludec on risk of symptomatic nocturnal hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes and high risk of nocturnal severe hypoglycaemia (the HypoDeg trial): study rationale and design. BMC Endocr Disord. 2019; 19:78.
14. **Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemen M, Rojeski M, Espinasse M, et al.** New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). Diab Care. 2015; 38:2217-25.
15. **Bastian MD, Wolters NE, Bright DR.** Insulin Pens vs. Vials and Syringes: Differences in Clinical and Economic Outcomes. The Consultant Pharmacist. 2011; 26:426-9.
16. **Davis EM, Foral PA, Dull RB, Smith AN.** Review of Insulin Therapy and Pen Use in Hospitalized Patients. Hospital Pharmacy. 2013; 48:396-405.
17. **Tauschmann M, Hovorka R.** Technology in the management of type 1 diabetes mellitus — current status and future prospects. Nat Rev Endocrinol. 2018; 14:464-75.
18. **Pickup JC.** The Evidence Base for Diabetes Technology: Appropriate and Inappropriate Meta-Analysis. J Diabetes Sci Technol. 2013; 7:1567-74.
19. **Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, Evert A, Hirsch IB, Murad MH, et al.** Diabetes Technology—Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy and Continuous Glucose Monitoring in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. JCEM. 2016; 101:3922-37.
20. **Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al.** Comparative Effectiveness and Safety of Methods of Insulin Delivery and Glucose Monitoring for Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2012; 157:336-47.
21. **Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G, et al.** Comparison of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Multiple Daily Injection Regimens in Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Open Crossover Trial. PEDIATRICS. 2003; 112:559-64.
22. **Opipari-Arrigan L, Fredericks EM, Burkhart N, Dale L, Hodge M, Foster C.** Continuous subcutaneous insulin infusion benefits quality of life in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes.2007; 8:377-83.
23. **Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, et al.** Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. JAMA. 2017; 318:1358-66.
24. **Maahs DM, Hermann JM, Holman N, Foster NC, Kapellen TM, Allgrove J, et al.** Rates of Diabetic Ketoacidosis: International Comparison With 49,859 Pediatric Patients With Type 1 Diabetes From England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. Diab Care. 2015; 38:1876-82.
25. **Janež A, Guja C, Mitrakou A, Lalic N, Tankova T, Czupryniak L, et al.** Insulin Therapy in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: a Narrative Review. Diabetes Ther. 2020; 11:387-409.
26. **Biester T, Kordonouri O, Danne T.** Pharmacotherapy of type1 diabetes in children and adolescents: more than insulin? Therap Adv Endocrinol. 2018; 9:157-66.
27. **McGibbon A, Adams L, Ingersoll K, Kader T, Tugwell B.** Glycemic Management in Adults With Type 1 Diabetes. Canadian J Diab. 2018; 42:S80-7.
28. **American Diabetes Association. 7**. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diab Care. 2020; 43(Supplement 1):S77-88.
29. **Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, Hood KK, Laffel LM, Weinzimer SA, et al.** Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diab Care. 2018; 41:2026-44.
30. **Sai S, Urata M, Ogawa I.** Evaluation of Linearity and Interference Effect on SMBG and POCT Devices, Showing Drastic High Values, Low Values, or Error Messages. J Diabetes Sci Technol. 2019; 13:734-43.
31. **Pleus S, Ulbrich S, Zschornack E, Kamann S, Haug C, Freckmann G.** Documentation of Skin-Related Issues Associated with Continuous Glucose Monitoring Use in the Scientific Literature. Diabetes Tech Therap 2019; 21:538-45.
32. **Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al.** Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017; 317:371-78.
33. **Riddlesworth T, Price D, Cohen N, Beck RW.** Hypoglycemic Event Frequency and the Effect of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes Using Multiple Daily Insulin Injections. Diabetes Ther. 2017; 8:947-51.
34. **Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al.** Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections:

The GOLD Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017; 317:379-87.

35. **Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, Bergamo K, Clements MA, Criego A, et al.** Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020; 323:2388-96.
36. Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2008; 359:1464-76.
37. **Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, et al.** the SWITCH Study Group, The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2012; 55:3155-62.
38. **van Beers CAJ, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MHH, et al.** Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. The Lancet Diab Endocrinol 2016; 4:893-902.
39. **Paris I, Henry C, Pirard F, Gérard A-C, Colin IM.** The new FreeStyle libre flash glucose monitoring system improves the glycaemic control in a cohort of people with type 1 diabetes followed in real-life conditions over a period of one year. Endocrinol Diab Metab. 2018; 1:e00023.
40. **O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, Colman PG, Ambler GR, Jones TW, et al.** Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2009; 52:1250-7.
41. **Sherr JL, Cengiz E, Palerm CC, Clark B, Kurtz N, Roy A, et al.** Reduced Hypoglycemia and Increased Time in Target Using Closed-Loop Insulin Delivery During Nights With or Without Antecedent Afternoon Exercise in Type 1 Diabetes. Diab Care. 2013; 36:2909-14.
42. **Troncone A, Bonfanti R, Iafusco D, Rabbone I, Sabbion A, Schiaffini R, et al.** Evaluating the Experience of Children With Type 1 Diabetes and Their Parents Taking Part in an Artificial Pancreas Clinical Trial Over Multiple Days in a Diabetes Camp Setting. Diab Care. 2016; 39:2158-64.
43. **Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV, et al.** Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes. JAMA. 2016; 316:1407-1408.
44. **Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, et al.** Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. J Acad Nutr Diet. 2017; 117:1659-79.
45. **Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al.** Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. Diab Care. 2019; 42:731-54.
46. **Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al.** Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diab Care. 2018; 41:2669-701.
47. **Layman DK, Clifton P, Gannon MC, Krauss RM, Nuttall FQ.** Protein in optimal health: heart disease and type 2 diabetes. The Amer J Clin Nutr. 2008; 87:1571S-1575S.
48. **Ros E.** Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. The Amer J Clin Nutr. 2003; 78:617S-625S.
49. **Tikkanen-Dolenc H, Wadén J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, Saraheimo M, et al.** Physical Activity Reduces Risk of Premature Mortality in Patients With Type 1 Diabetes With and Without Kidney Disease. Diab Care. 2017; 40:1727-32.
50. **Ostman C, Jewiss D, King N, Smart NA.** Clinical outcomes to exercise training in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diab Res Clin Pract. 2018; 139:380-91.
51. **Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ.** Effects of Exercise on Glycemic Control and Body Mass in Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Controlled Clinical Trials. JAMA. 2001; 286:1218-27.
52. **Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al.** Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. Diab Care. 2016; 39:2065-79.
53. **American Diabetes Association. 6**. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diab Care. 2020; 43(Supplement 1):S66-76.
54. **McCrimmon RJ, Sherwin RS.** Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. Diabetes. 2010; 59:2333-9.
55. **Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, et al.** Frequency of Severe Hypoglycemia Requiring Emergency Treatment in Type 1 and Type 2 Diabetes: A population-based study of health service resource use. Diab Care. 2003; 26:1176-80.
56. **Lee AK, Lee CJ, Huang ES, Sharrett AR, Coresh J, Selvin E.** Risk Factors for Severe Hypoglycemia in Black and White Adults With Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Diab Care. 2017; 40:1661-7.
57. **McCrimmon RJ, Frier BM.** Hypoglycaemia, the most feared complication of insulin therapy. Diab Metab. 1994; 20:503-12.
58. **Feinkohl I, Aung PP, Keller M, Robertson CM, Morling JR, McLachlan S, et al.** Severe Hypoglycemia and Cognitive Decline in Older People With Type 2 Diabetes: The Edinburgh Type 2 Diabetes Study. Diab Care. 2014; 37:507-15.
59. **McCrimmon RJ, Frier BM, Deary IJ.** Appraisal of Mood and Personality During Hypoglycaemia in Human Subjects. Physiol Behav. 1999; 67:27-33.
60. **Heller SR, Cryer PE.** Reduced Neuroendocrine and Symptomatic Responses to Subsequent Hypoglycemia After 1 Episode of Hypoglycemia in Nondiabetic Humans. Diabetes. 1991; 40:223-6.
61. **Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al.** Diabetes in Older Adults. Diab Care. 2012; 35:2650-64.