Av Diabetol. 2013;**29(Espec Congr):**130-136

ELSEVIER DOYMA

AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/diabetologia

PREMIO CARRASCO I FORMIGUERA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA JUNIOR

Hipoglucemia y diabetes tipo 1. Las mil caras del enemigo

Marga Giménez* e Ignacio Conget

Unidad de Diabetes, Servicio de Endocrinología y Nutrición, ICMDiM, Hospital Clínic i Universitari de Barcelona, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE
Diabetes tipo 1;
Hipoglucemia grave;
Sistemas de infusión subcutánea continua de insulina;
Sistemas de monitorización continua de la glucosa;
Función endotelial;
Grosor de íntima-media carotidea

Resumen
Los pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) e hipoglucemias graves de repetición presentan de manera generalizada una alteración en la percepción y la respuesta sintomática ante las mismas. La utilización de sistemas de infusión subcutánea continua de insulina mejora ambas alteraciones y estas mejoras se producen sin objetivarse un deterioro en el control glucémico evaluado por hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) junto con una mejoría en los parámetros de variabilidad glucémica. Asimismo, su uso se asocia a una mejoría en la calidad de vida de estos pacientes.
Inclusive en un grupo de pacientes jóvenes con DM1, la presencia de un mayor grado de aterosclerosis preclínica se asocia fundamentalmente a la edad y a la duración de la enfermedad. Las alteraciones pueden observarse en diferentes territorios vasculares y se asocian a defectos en la función endotelial. Aquellos pacientes con un mayor grado de aterosclerosis preclínica tienden a presentar peores perfiles de control metabólico y de parámetros de inflamación crónica. Los episodios repetidos de hipoglucemia confieren, además de lo ya mencionado, un peor pronóstico cardiovascular a estos pacientes.
© 2013 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Type 1 diabetes;
Severe hypoglycemia;
Continuous subcutaneous insulin infusion;
Continuous glucose monitoring systems;
Endothelial function;
Carotid intima-media thickness

Hypoglycemia and type 1 diabetes. The enemy with a thousand faces

Abstract
Type 1 diabetic (T1D) patients with repeated severe hypoglycemic episodes usually show a reduced ability to recognize hypoglycemic signs and symptoms. The use of continuous subcutaneous insulin infusion not only improves both alterations but also is associated with a non deletereous efect in metabolic control evaluated in terms of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) and with an improvement in glycemic variability. Moreover, the use of this systems is associated with an improvement in self-reported quality-of-life.
Even in a group of young adult patients with T1D, the presence of atherosclerosis is mostly related to age and disease duration. Both endothelial dysfunction and structural damage in different territories might be present in these subjects. Patients with higher degrees of atherosclerosis present worse glycemic control and alterations in different inflammation parameters. Repeated episodes of hypoglycemia are also associated with a worse cardiovascular prognosis in these subjects.
© 2013 Sociedad Española de Diabetes. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: gimenez@clinic.ub.es (M. Giménez).

1134-3230/$ - see front matter © 2013 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Introducción

A partir de los datos del estudio DCCT[1] y de los publicados posteriormente por el estudio EDIC[1,2] se afirma que el tratamiento intensivo con insulina y el estricto control glucémico deben ser el estándar en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) desde el debut de la enfermedad.

Años después se describen las primeras contrapartidas del tratamiento intensivo con insulina en estos pacientes. En primer lugar, esta modalidad terapéutica se asocia indefectiblemente con un aumento en la aparición de hipoglucemia e hipoglucemia grave (HG) del orden de tres a cuatro veces según los estudios[3]. Asimismo, las hipoglucemias de repetición condicionan en algunos pacientes la aparición de hipoglucemias desapercibidas o inadvertidas y estas multiplican el riesgo de aparición de HG en los pacientes que las sufren ante su incapacidad para responder adecuadamente ante este efecto adverso. Ambas situaciones obligan a reestructurar los objetivos del tratamiento y en algunos casos a contraindicar algunas formas de tratamiento intensificado, sin que el paciente pueda beneficiarse a largo plazo de los efectos favorables asociados al mismo.

Frente a la situación que nos ocupa y ante el fracaso del tratamiento intensivo convencional con múltiples dosis de insulina (MDI), las hipoglucemias de repetición, las hipoglucemias desapercibidas y las HG suponen en nuestro medio una de las causas más frecuentes de mal control metabólico e indicación de tratamiento no convencional alternativo. Desde que se introdujo en el Servei Català de la Salut el uso de los infusores subcutáneos continuos de insulina (ISCI), el mal control metabólico asociado a la hipoglucemia de repetición ha constituido más del 60% de las indicaciones[4].

Por otro lado, son múltiples los estudios que han demostrado que los pacientes con DM1, aun aquellos asintomáticos, presentan signos de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular (ECV) precoz en mayor proporción que los pacientes control sin la enfermedad. Asimismo, y sobre todo a partir de la evaluación cardiovascular pormenorizada de pacientes candidatos al trasplante de islotes pancreáticos, sabemos que los pacientes con DM1 y control lábil (incluyendo aquellos con hipoglucemias de repetición) presentan un perfil de riesgo de ECV más desfavorable que los pacientes con DM1 control con la misma duración de la enfermedad y el mismo perfil de complicaciones microvasculares asociadas.

Sin embargo, las posibles vías fisiopatológicas a través de las cuales el mal control metabólico crónico de los pacientes con DM1 e hipoglucemias recurrentes se relaciona con ECV precoz han sido poco estudiadas.

Eficacia y seguridad de los sistemas ISCI en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Nuestro primer trabajo[5] confirma los datos reportados por otros grupos en los que se asocia el tratamiento con ISCI con una reducción en el valor de HbA_{1c}, una reducción en el número de episodios de HG e hipoglucemias no graves (HNG), así como una mejoría en la percepción de calidad de vida de los pacientes[6-8].

Aunque este trabajo es observacional, desde nuestro punto de vista incluye una de las mayores cohortes de pacientes con DM1 en tratamiento con ISCI seguidos de forma prospectiva durante 2 años completos de tratamiento. El valor de HbA_{1c} pasó de 7,9 ± 1,3% en el momento previo al inicio de ISCI a 7,3 ± 1,1% a los 2 años de tratamiento ($p < 0,001$). Se redujo, asimismo, el número de episodios de HG (0,31 ± 0,46 a 0,07 ± 0,25 HG por sujeto/año; $p < 0,001$) así como también el número de episodios de HNG (reducción de los pacientes que presentaban > 5 HNG/semana de 67 a 8; $p < 0,001$). Finalmente, la percepción de la calidad de vida evaluada por diferentes cuestionarios específicos mejoró también de forma significativa.

Mal control metabólico por hipoglucemias de repetición en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Detección y caracterización de este tipo de pacientes

Posteriormente, en un segundo trabajo[9], analizamos las características que mejor definen a los pacientes con DM1 con hipoglucemias de repetición. Diversos artículos han demostrado previamente que la hipoglucemia desapercibida predispone a presentar con mayor frecuencia episodios de HG[10]. Además, un trabajo publicado recientemente demuestra que aproximadamente un 20% de los pacientes con DM1 presentan hipoglucemia desapercibida[11], lo que sugiere que a pesar de los múltiples avances tecnológicos y en insulinoterapia, así como en programas específicos en educación diabetológica, la hipoglucemia y la hipoglucemia desapercibida siguen siendo un problema no resuelto en nuestros pacientes con DM1.

En este trabajo, analizamos la percepción ante las hipoglucemias utilizando dos cuestionarios específicos[10,12] y comparamos los resultados con el *gold standard,* definido como la consecución de síntomas que desencadena un episodio de hipoglucemia inducida de manera controlada. Cuando el test de Clarke se comparó con el porcentaje de incremento en la puntuación de síntomas (escala de Edimburgo) entre la hipoglucemia y la euglucemia[13], se observó una sensibilidad del 100% con una especificidad del 25% del cuestionario con respecto al método de referencia. Con estos resultados, consideramos que el test de Clarke podría utilizarse para identificar de forma precoz a los sujetos con DM1 con hipoglucemia desapercibida (fig. 1).

Para la caracterización de este grupo de pacientes con hipoglucemias quisimos también valorar el perfil glucémico continuo y compararlo con la puntuación en el test de Clarke. De esta forma observamos que existía una correlación positiva entre la puntuación en el test (peor percepción) y el porcentaje de tiempo con valores < 70 mg/dl durante los 3 días de uso de un sistema de monitorización continua de la glucosa (SMCG). Asimismo, el porcentaje de tiempo en hipoglucemia se correlacionaba negativamente con el incremento de síntomas durante la hipoglucemia inducida.

Consecuencias de la diabetes mellitus tipo 1 y de la repetición de episodios de hipoglucemia en el árbol vascular

Para poder analizar qué ocurre a nivel del árbol vascular en los sujetos con DM1 e hipoglucemias de repetición necesitá-

1. Escoja la categoría que mejor le describe (solo una)
a. Siempre tengo síntomas cuando mi azúcar en sangre está bajo (A)
b. Algunas veces tengo síntomas cuando mi azúcar en sangre está bajo (R)
c. Ya no tengo síntomas cuando mi azúcar en sangre está bajo (R)

2. ¿Ha perdido alguno de los síntomas que solía presentar ante una bajada de azúcar? (hipoglucemia)
a. Sí (R)
b. No (A)

3. En los últimos 6 meses ¿con qué frecuencia ha tenido episodios de hipoglucemia grave sin pérdida de conocimiento? (episodios en los que se ha sentido confundido, desorientado, cansado y sin posibilidad de tratar usted mismo la situación de hipoglucemia)
a. Nunca (A)
b. 1/2 veces (R)
c. 1 vez cada 2 meses (R)
d. 1 vez al mes (R)
e. Más de 1 vez al mes (R)

4. En el último año ¿con qué frecuencia ha tenido episodios de hipoglucemia grave con pérdida de conocimiento? (episodios acompañados de pérdida de conciencia o convulsiones que hayan requerido la administración de glucagón o glucosa intravenosa)
a. Nunca (A)
b. 1 vez (R)
c. 2 veces (R)
d. 3 veces (R)
e. 5 veces (R)
f. 6 veces (R)
g. 7 veces (R)
h. 8 veces (R)
i. 9 veces (R)
j. 10 veces (R)
k. 11 veces (R)
l. 12 veces o más (R)

5. En el último mes ¿con qué frecuencia ha tenido lecturas inferiores a 70 mg/dl con síntomas?
a. Nunca
b. De 1 a 3 veces
c. 2 o 3 veces/semana
d. 4 o 5 veces/semana
e. Casi cada día

6. En el último mes ¿con qué frecuencia ha tenido lecturas inferiores a 70 mg/dl sin síntomas?
a. Nunca
b. De 1 a 3 veces
c. 2 o 3 veces/semana
d. 4 o 5 veces/semana
e. Casi cada día

R = respuesta pregunta 5 < respuesta pregunta 6
A = respuesta pregunta 6 < respuesta pregunta 5

7. ¿Hasta cuánto ha de bajar su azúcar en sangre para notar síntomas?
a. 60-69 mg/dl (A)
b. 50-59 mg/dl (A)
c. 40-49 mg/dl (R)
d. Inferior a 40 mg/dl (R)

8. ¿Hasta qué punto puede decir por sus síntomas que su azúcar en sangre es bajo?
a. Nunca (R)
b. Casi nunca (R)
c. Algunas veces (R)
d. Casi siempre (A)
e. Siempre (A)

Figura 1 Cuestionario de Clarke et al para la valoración de la percepción ante las hipoglucemias. Adaptado de Clarke et al. Diabetes Care. 1995;18:517-20. Versión en lengua castellana validada por Jansà M, Giménez M, Salamero M, Vidal M, Conget I, Galindo M, et al. Validación en lengua castellana del cuestionario de percepción de hipoglucemia Clarke. Ajut a la Recerca en Educació Diabetològica 2008. Associació Catalana de Diabetis (ACD). Av Diab. 2011;27:24-5.
Puntuación del cuestionario de percepción ante la hipoglucemia Clarke. Si el paciente presenta 4 o más respuestas con R, presenta una reducción de la percepción de hipoglucemia *(reduced awareness)*. Por el contrario, si presenta 2 o menos respuestas R, presenta una percepción conservada ante la hipoglucemia *(normal awareness)*. Aquellos casos con resultado de R = 3 se consideran como indeterminados.

bamos saber, en primer lugar, cómo se comportan nuestros pacientes con DM1 en general respecto a una cohorte global sin DM. Para ello, analizamos el c-IMT de un grupo de pacientes jóvenes con DM1 de nuestras consultas que no presentaban otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y lo comparamos con su grupo etario, obtenido de una población de referencia[14]. Nuestro trabajo no es el primero en mostrar un mayor c-IMT de los pacientes con DM1 comparados con un grupo control[15-17].

Nuestro grupo de pacientes con DM1 presentaba un c-IMT medio que correspondía al del percentil 75 del mismo grupo en la población control. En el caso de la valoración de la presencia de placas de aterosclerosis, las diferencias aún fueron mayores. El porcentaje de pacientes con placas de nuestro estudio era similar al obtenido en el grupo de edad 10-15 años mayor en la población de referencia. Estos datos apuntan a la relevancia de implementar estrategias de prevención de ECV en los pacientes con DM1 en general y en aquellas subpoblaciones de alto riesgo en particular[18].

Avanzando un paso más en el estudio de ECV precoz, nos propusimos estudiar a un grupo de pacientes con DM1 de nuestras consultas sin otros FRCV y sin complicaciones asociadas a su DM y compararlo con un grupo de controles sanos, esta vez apareados por edad y sexo. El trabajo abarcó

no solo la evaluación estructural mediante la cuantificación de c-IMT, sino que se completó con la inclusión de la valoración del territorio femoral (f-IMT), el estudio funcional precoz mediante *flow-mediated dilatation* (FMD) y la evaluación del perfil glucémico continuo mediante un SMCG[19].

Nuestros hallazgos pusieron en evidencia que los pacientes con DM1 presentan signos de aterosclerosis subclínica en términos tanto estructurales como funcionales cuando se les compara con un grupo control y que estas alteraciones estructurales presentan una correlación positiva con la edad y los años de evolución de la DM1. Además, nuestros resultados sugieren que estas alteraciones se asocian con una mayor variabilidad glucémica obtenida a partir de los registros de un SMCG.

Estos resultados son similares a los publicados por otros grupos previamente[20-22]. Además, existen trabajos recientes que demuestran disfunción endotelial (con reducción de FMD) y engrosamiento de c-IMT en pacientes jóvenes con DM1 sin ECV ni microalbuminuria[23]. Por otro lado, en este trabajo describimos una correlación negativa entre la variabilidad glucémica (representada por el indicador MAGE obtenido a partir de 72 h de un SMCG) y la función endotelial (FMD) y una correlación positiva entre el MAGE y el valor del c-IMT en nuestro grupo de pacientes con DM1.

Posteriormente, desarrollamos el trabajo central para responder a nuestra hipótesis[24]. Pretendíamos dilucidar si la repetición de episodios de hipoglucemia condicionaba en un grupo de pacientes con DM1 un peor pronóstico desde el punto de vista vascular. Para ello seleccionamos dos grupos diferentes de pacientes con DM1: un grupo de pacientes sin otros FRCV ni complicaciones crónicas, caracterizados por presentar antecedentes de HG de repetición y una elevada frecuencia de HNG junto con hipoglucemia desapercibida y un segundo grupo de pacientes con DM1 comparables en edad, sexo, años de evolución de la DM, IMC, HbA_{1c} y perfil lipídico, y que se caracterizaban por presentar una baja frecuencia de HNG y una ausencia de antecedentes de HG.

Los resultados de este trabajo demostraron que los pacientes con DM1 e HG de repetición presentaban peor perfil de aterosclerosis preclínica respecto al grupo de pacientes con DM1 control en términos no solo funcionales, sino también estructurales (tabla 1).

Los pacientes con hipoglucemias de repetición presentaban mayor IMT en ambos territorios (carotídeo y femoral) respecto a los pacientes con DM1 control. Se realizó, posteriormente, una regresión linear múltiple que confirmó la asociación entre la hipoglucemia de repetición y el valor compuesto de IMT en todo el territorio carotídeo (c-IMTcomp) de forma independiente de los otros FRCV estudiados.

A día de hoy desconocemos cuáles son los determinantes específicos de daño vascular en la DM1, la interrelación entre ellos y el tiempo de exposición necesario para presentar una alteración cardiovascular preclínica. Nuestros resultados apuntan a que deberíamos considerar la hipoglucemia de repetición como un nuevo potencial factor de riesgo. La exposición a hipoglucemia de repetición durante años en pacientes jóvenes desencadenaría la presencia de aterosclerosis subclínica, la cual potencialmente podría transformarse en eventos cardiovasculares en la edad adulta.

Por último, algunos trabajos han intentado analizar los efectos de la hipoglucemia aguda diseñando complejos estudios que finalmente han confirmado el efecto proinflamatorio y protrombótico de esta situación[25,26]. En nuestro caso, detectamos la elevación de algunos de estos marcadores de inflamación o de alteración de la función endotelial (leucocitos, ICAM-1, factor vW y fibrinógeno) ya desde el momento basal en los sujetos con hipoglucemia de repetición respecto a los sujetos con DM1 controles (fig. 2).

Tabla 1 Resultados respecto a marcadores funcionales y estructurales de daño vascular precoz entre pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) con hipoglucemias de repetición y pacientes con DM1 controles

	Grupo DM1 con hipoglucemias	Grupo DM1 control	Valor p
	N = 25	N = 20	
Medidas en la arteria braquial			
Diámetro arterial braquial basal (mm)	4,13 ± 0,76	3,80 ± 0,74	NS
FMD máximo (%)	6,52 ± 2,92	8,62 ± 3,13	< 0,05
Medidas en la arteria carótida			
Media en carótida común (cIMT, mm)	0,53 ± 0,09	0,47 ± 0,08	< 0,05
Media en bifurcación carotídea (mm)	0,67 ± 0,18	0,50 ± 0,07	< 0,02
Media en carótida interna (mm)	0,58 ± 0,20	0,45 ± 0,09	< 0,02
Media de todo territorio carotídeo (cIMTcomp, mm)	0,59 ± 0,13	0,47 ± 0,07	< 0,01
Sujetos con placas carotídeas (%)	8/25	0	
Medidas en la arteria femoral			
Media en femoral común (fIMT, mm)	0,51 ± 0,17	0,39 ± 0,09	< 0,05
Sujetos con placas femorales (%)	5/25	0	
Sujetos con placas en área carotídea o femoral	10/25	0	

Comparación entre ambos grupos de pacientes con DM1 estudiados. Se valora la función endotelial mediante FMD y las alteraciones estructurales vasculares mediante la medida de IMT en territorio carotídeo y femoral. Resultados del grupo de pacientes con DM1 con hipoglucemias de repetición respecto al grupo control de pacientes con DM1 sin hipoglucemias.

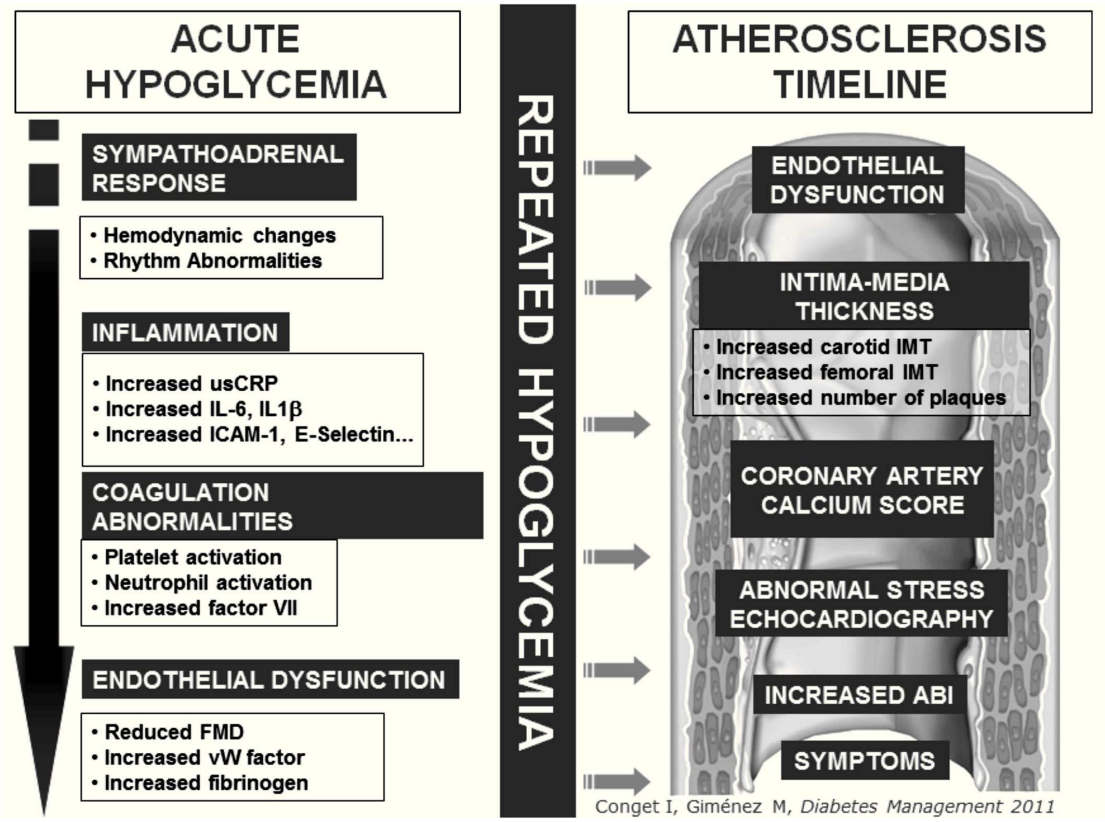

Figura 2 Posibles efectos de la hipoglucemia aguda y de la hipoglucemia de repetición a nivel vascular. Adaptado de Conget y Giménez. Diabetes Management. 2011;1:291-7.
A partir de los posibles efectos a nivel vascular de la hipoglucemia aguda, se sugiere que la repetición de este fenómeno podría desencadenar alteraciones funcionales y estructurales a nivel endotelial que podrían preceder a eventos clínicos posteriormente.

Utilidad y eficacia de los sistemas ISCI en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 e hipoglucemias graves y no graves de repetición

Para finalizar, nos propusimos evaluar la eficacia del tratamiento con un sistema de tipo ISCI en un programa específicamente diseñado para pacientes cuya indicación para el tratamiento era la presencia de HG/HNG e hipoglucemia desapercibida recurrentes[27].

Tras 2 años de seguimiento de estos pacientes, demostramos una reducción en los episodios de HG, así como en los episodios de HNG. Todo ello sin observar deterioro alguno en las cifras de HbA_{1c}. Además, evaluando la percepción ante los episodios de hipoglucemia mediante la utilización del cuestionario de Clarke, también se demostró una mejoría de la puntuación en el mismo tras 2 años de seguimiento (fig. 3). Es decir, se podía conseguir una reducción de las hipoglucemias con una mejoría en su percepción sin empeorar el grado de control glucémico evaluado mediante HbA_{1c} en este subgrupo específico de pacientes.

Se ha demostrado en diversos trabajos que en los pacientes con hipoglucemia de repetición e hipoglucemia desapercibida, la prevención meticulosa de nuevos episodios de hipoglucemia puede conseguir revertir las alteraciones fisiológicas asociadas a esta condición[28-30]. La implementación de formas más fisiológicas de reemplazar la secreción de insulina e inclusive el uso de los SMCG a *"tiempo real"* se han demostrado como terapias eficaces de cara a mejorar el grado de control y el manejo clínico de estos pacientes[31-36].

Conclusiones

- La hipoglucemia de repetición se asocia con mayor c-IMT, peor función endotelial (FMD) y con la elevación de marcadores de inflamación y de disfunción endotelial. Podría considerarse, pues, un factor potencialmente agravante de la presencia de aterosclerosis subclínica en los pacientes con DM1. Los mecanismos específicos mediante los cuales se produce esta asociación son, hoy en día, poco conocidos.
- El tratamiento con sistemas de tipo ISCI bajo un programa específico diseñado para este subgrupo de pacientes se asocia con una reducción del número de episodios de HG y de HNG, así como con una mejoría en la percepción ante las hipoglucemias. Todo ello se consigue, además, sin pro-

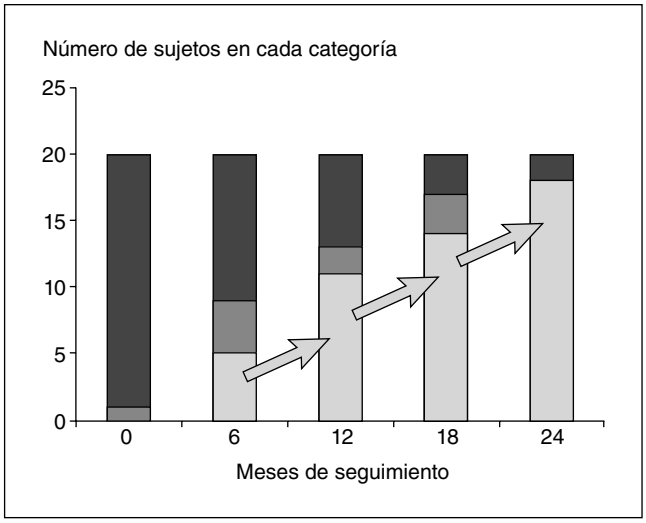

Figura 3 Número de sujetos en cada una de las categorías establecidas por el test de Clarke a lo largo del seguimiento prospectivo del grupo de pacientes con hipoglucemias de repetición. Según la clasificación en el test de Clarke, agrupamos a los pacientes en tres categorías en función de la puntuación obtenida en el cuestionario: en negro, los sujetos clasificados como con hipoglucemia desapercibida (puntuación del test con R > 3, patológica), en gris oscuro los sujetos con percepción indeterminada (puntuación con R = 3) y, finalmente, en gris los pacientes con percepción conservada ante las hipoglucemias según el test de Clarke (R < 3, normal). Se observa cómo los pacientes van mejorando progresivamente la percepción a lo largo del seguimiento. De esta manera, a los 24 meses del inicio de la ISCI, solo 3/20 sujetos presentaban hipoglucemia desapercibida.

ducir un deterioro en el valor de HbA_{1c} en estos sujetos. Asimismo, esta mejoría también se asocia con una mejor percepción en la calidad de vida de los pacientes.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por PI060250 del Ministerio de Sanidad y Consumo y por la Ayuda a proyectos de investigación post residencia "Josep Font" 2006-2009 del Hospital Clínic de Barcelona.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy. JAMA. 2003;290:2159-67.
2. Implications of the diabetes control and complications trial. Diabetes Care. 2003;26 Suppl 1:S25-S27.
3. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. Diabetes Care. 1995;18:1415-27.
4. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2002;25:593-8.
5. Giménez M, Conget I, Jansa M, Vidal M, Chiganer G, Levy I. Efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion in Type 1 diabetes: a 2-year perspective using the established criteria for funding from a National Health Service. Diabet Med. 2007;24:1419-23.
6. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, Kerr D, Bruttomesso D, Bouter KP, et al. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. Diabet Med. 2006;23:141-7.
7. Rodrigues IA, Reid HA, Ismail K, Amiel SA. Indications and efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in Type 1 diabetes mellitus: a clinical audit in a specialist service. Diabet Med. 2005;22:842-9.
8. Linkeschova R, Raoul M, Bott U, Berger M, Spraul M. Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. Diabet Med. 2002;19:746-51.
9. Giménez M, Lara M, Jiménez A, Conget I. Glycaemic profile characteristics and frequency of impaired awareness of hypoglycaemia in subjects with T1D and repeated hypoglycaemic events. Acta Diabetol. 2009;46:291-3.
10. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. Diabetes Care. 1994;17:697-703.
11. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. Diabet Med. 2008;25:501-4.
12. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. Diabetes Care. 1995;18:517-22.
13. McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. Diabet Med. 2001;18:690-705.
14. Giménez M, Gilabert R, Conget I. Preclinical atherosclerosis in a group of young subjects with type 1 diabetes from a Mediterranean area. Med Clin (Barc). 2009;132:740-2.
15. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2003;348:2294-303.
16. Rabago Rodriguez R, Gómez-Díaz RA, Tanus Haj J, Avelar Garnica FJ, Ramirez Soriano E, Nishimura Meguro E, et al. Carotid intima-media thickness in pediatric type 1 diabetic patients. Diabetes Care. 2007;30:2599-602.
17. Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, Gamba PL, Paleari F, Mancia G. Progression of large artery structural and functional alterations in Type I diabetes. Diabetologia. 2001;44:203-8.
18. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med. 2005;353:2643-53.
19. Giménez M, Gilabert R, Lara M, Conget I. Preclinical arterial disease in patients with type 1 diabetes without other major cardiovascular risk factors or micro-/ macrovascular disease. Diab Vasc Dis Res. 2011;8:5-11.
20. Pomilio M, Mohn A, Verrotti A, Chiarelli F. Endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002;15:343-61.
21. Bellien J, Costentin A, Dutheil-Maillochaud B, Iacob M, Kuhn JM, Thuillez C, et al. Early stage detection of conduit artery endothelial dysfunction in patients with type 1 diabetes. Diab Vasc Dis Res. 2010;7:158-66.

22. Hurks R, Eisinger MJ, Goovaerts I, van Gaal L, Vrints C, Weyler J, et al. Early endothelial dysfunction in young type 1 diabetics. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37:611-5.
23. Sibal L, Aldibbiat A, Agarwal SC, Mitchell G, Oates C, Razvi S, et al. Circulating endothelial progenitor cells, endothelial function, carotid intima-media thickness and circulating markers of endothelial dysfunction in people with type 1 diabetes without macrovascular disease or microalbuminuria. Diabetologia. 2009;52:1464-73.
24. Giménez M, Gilabert R, Monteagudo J, Alonso A, Casamitjana R, Paré C, et al. Repeated episodes of hypoglycemia as a potential aggravating factor for preclinical atherosclerosis in subjects with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2011;34:198-203.
25. Gogitidze Joy N, Hedrington MS, Briscoe VJ, Tate DB, Ertl AC, Davis SN. Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. Diabetes Care. 2010;33: 1529-35.
26. Wright RJ, Newby DE, Stirling D, Ludlam CA, Macdonald IA, Frier BM. Effects of acute insulin-induced hypoglycemia on indices of inflammation: putative mechanism for aggravating vascular disease in diabetes. Diabetes Care. 2010;33:1591-7.
27. Giménez M, Lara M, Conget I. Sustained efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes subjects with recurrent non-severe and severe hypoglycemia and hypoglycemia unawareness: a pilot study. Diabetes Technol Ther. 2010;12:517-21.
28. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, Pampanelli S, Di Vincenzo A, Modarelli F, et al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. Diabetes. 1993;42:1683-9.
29. Hermanns N, Kulzer B, Kubiak T, Krichbaum M, Haak T. The effect of an education programme (HyPOS) to treat hypoglycaemia problems in patients with type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2007;23:528-38.
30. Pampanelli S, Fanelli C, Lalli C, Ciofetta M, Sindaco PD, Lepore M, et al. Long-term intensive insulin therapy in IDDM: effects on HbA1c, risk for severe and mild hypoglycaemia, status of counterregulation and awareness of hypoglycaemia. Diabetologia. 1996;39:677-86.
31. Bott S, Bott U, Berger M, Mühlhauser I. Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia. Diabetologia. 1997;40:926-32.
32. Schiaffini R, Ciampalini P, Fierabracci A, Spera S, Borrelli P, Bottazzo GF, et al. The Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in type 1 diabetic children is the way to reduce hypoglycemic risk. Diabetes Metab Res Rev. 2002;18:324-9.
33. Amiel S. Reversal of unawareness of hypoglycemia. N Engl J Med. 1993;329:876-7.
34. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. Diabet Med. 2008;25:765-74.
35. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. N Engl J Med. 2008;359:1464-76.
36. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, et al. 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.