

ORIGINAL

Prevalencia de hipoglucemia grave en una cohorte de pacientes con diabetes tipo 1



Pedro J. Pinés Corrales^{a,b,*}, Cristina Arias Lozano^b, Cortes Jiménez Martínez^a, Luz M. López Jiménez^a, Alejandro E. Sirvent Segovia^a, Lourdes García Blasco^a y Francisco Botella Romero^{a,b}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, Albacete, España

^b Facultad de Medicina de Albacete, Universidad de Castilla-La Mancha, Albacete, España

Recibido el 26 de julio de 2019; aceptado el 9 de enero de 2020

Disponible en Internet el 26 de abril de 2020

PALABRAS CLAVE

Hipoglucemia;
Diabetes mellitus tipo
1;
Insulina

Resumen

Introducción: La hipoglucemia es el principal factor limitante para alcanzar los objetivos de control glucémico en pacientes con diabetes tipo 1. La hipoglucemia grave conlleva riesgo de daño, e incluso de muerte. Tener hipoglucemias repetidas se relaciona con la aparición de hipoglucemias inadvertidas, las cuales incrementan el riesgo de hipoglucemias graves. Algunos metaanálisis recientes estiman una prevalencia del 35% de hipoglucemia grave en pacientes con diabetes tipo 1.

Objetivo: Conocer la prevalencia de hipoglucemia grave en una cohorte de pacientes con diabetes tipo 1 y evaluar la dependencia entre las variables hipoglucemia grave e inadvertida evaluada mediante el test de Clarke.

Pacientes y métodos: Se ha estudiado una cohorte de pacientes con diabetes tipo 1 para analizar la edad, sexo, tiempo de evolución de diabetes, tratamiento (múltiples dosis o infusión subcutánea continua de insulina), autocontrol glucémico, HbA1c, episodios de hipoglucemia grave sin pérdida de conciencia, episodios de hipoglucemia grave con pérdida de conciencia e hipoglucemias inadvertidas.

Resultados: El 39,8% de los pacientes presentaron hipoglucemias graves sin pérdida de conciencia (últimos 6 meses) y el 11,4%, con pérdida de conciencia (últimos 12 meses). El 40,9% presentaban hipoglucemias inadvertidas y se descartó la independencia entre estas y las hipoglucemias graves. La presencia de hipoglucemias graves con pérdida de conciencia se asoció a mayor edad y mayor tiempo de evolución; las hipoglucemias inadvertidas, con una mayor edad y una menor HbA1c.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pjpines@sescam.jccm.es (P.J. Pinés Corrales).

KEYWORDS

Hypoglycemia;
Diabetes mellitus
type 1;
Insulin

Conclusión: Se confirma el elevado porcentaje de pacientes con diabetes tipo 1 afectados de hipoglucemia grave e inadvertida.

© 2020 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Prevalence of severe hypoglycemia in a cohort of patients with type 1 diabetes

Abstract

Introduction: Hypoglycemia is the major limiting factor in the glycemic management of type 1 diabetes. Severe hypoglycemia puts patients at risk of injury and death. Recurrent hypoglycemia leads to impaired awareness of hypoglycemia and this increases the risk of severe hypoglycemia. Recent studies have reported rates for severe hypoglycemia of 35% in type 1 diabetic patients. **Objectives:** To assess the prevalence of severe hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus patients and to evaluate the relationship between this and impaired awareness of hypoglycemia according to the Clarke test.

Patients and methods: The following data were collected from a cohort of type 1 diabetic patients: age, gender, duration of type 1 diabetes, treatment (multiple daily insulin injection or continuous subcutaneous insulin infusion), glycemia self-control, HbA1c, episodes of severe hypoglycemia and impaired awareness of hypoglycemia.

Results: Of the participants, 39.8% had had at least one episode of severe hypoglycemia (in the previous 6 months), 11.4% with loss of consciousness (in the previous 12 months). According to the Clark test, 40.9% had impaired awareness of hypoglycemia. Older age and longer duration of diabetes were associated with a higher prevalence of severe hypoglycemia with unconsciousness; older age and a lower level of HbA1c were associated with impaired awareness of hypoglycemia.

Conclusions: Our study allows us to confirm the high rate of severe hypoglycemia and impaired awareness of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes.

© 2020 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La hipoglucemia expone a los pacientes con diabetes mellitus a cierto riesgo de daño, incluso a la muerte, por lo que resulta ser una causa importante de morbilidad asociada a la enfermedad¹. Además, la hipoglucemia es el principal factor limitante para alcanzar los objetivos de control glucémico del paciente con diabetes mellitus, sobre todo en pacientes con diabetes tipo 1².

La presencia de hipoglucemias inadvertidas ocurre especialmente en pacientes con diabetes mellitus con antecedentes de hipoglucemias previas y también en pacientes con diabetes mellitus de larga evolución que presentan disfunción autonómica como complicación asociada a la enfermedad¹.

La hipoglucemia grave es aquella que requiere para su recuperación de la ayuda de otra persona que administre los hidratos de carbono, glucagón u otras medidas. Aunque no se disponga de la medida de glucemia en ese momento, la recuperación neurológica atribuible a la restauración de la concentración normal de glucosa se considera evidencia suficiente².

Las hipoglucemias iatrógenas se presentan con más frecuencia en aquellos pacientes con diabetes que tienen un déficit más grave de insulina endógena, es decir, en pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 de larga evolución^{3,4}.

Entre el 4 y el 10% de las muertes en pacientes con diabetes tipo 1 se han relacionado con la presencia de hipoglucemia⁵⁻⁸. La hipoglucemia grave también ha sido relacionada con la presencia de arritmias ventriculares⁹. Asimismo, en la mayoría de las ocasiones, la hipoglucemia suele tener otras implicaciones clínicas como son el fallo en la respuesta autonómica, el impacto en la calidad de vida de los pacientes y la limitación para alcanzar un adecuado control glucémico¹⁰.

Además del impacto clínico, los episodios de hipoglucemia grave conllevan un fuerte impacto económico tanto directo (atención urgente, ingreso hospitalario, necesidad de suministros) como indirecto (absentismo laboral y disminución de la productividad)¹¹.

Los pacientes con diabetes mellitus que presentan hipoglucemias de repetición tienen reducido el umbral de glucosa para el cual se precipita la respuesta contrarreguladora¹². En algunos pacientes, el nivel que desencadena la respuesta contrarreguladora está incluso por debajo del nivel de glucosa asociado con síntomas neuroglucopénicos, por lo que el primer signo de hipoglucemia en ellos es la confusión, bajo nivel de conciencia, etc., y, por lo tanto, estos pacientes suelen llegar a depender de terceras personas para reconocer y tratar la hipoglucemia. El desarrollo de un fallo autonómico asociado a hipoglucemia implica tener 25 veces más riesgo de hipoglucemia grave siguiendo una terapia intensiva^{13,14}.

Tanto el propio episodio de la hipoglucemia como el miedo a un nuevo episodio han demostrado tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus¹⁵.

Si el fallo autonómico asociado a hipoglucemia ya se ha detectado, la educación del paciente sobre los síntomas propios de hipoglucemia puede ayudar a revertirlo¹⁶.

El test de Clarke es una herramienta traducida y validada en nuestro idioma para evaluar la presencia de hipoglucemias inadvertidas en el paciente con diabetes mellitus^{17,18}. Para ello se formulan 8 preguntas relacionadas con la exposición a hipoglucemia y se hace una estimación subjetiva del umbral glucémico para la generación de síntomas hipoglucémicos.

Llegados a este punto, sería de gran ayuda en la práctica clínica saber con cierta exactitud cuántos pacientes con diabetes tipo 1 presentan episodios de hipoglucemia grave e inadvertida para planificar adecuadamente las medidas terapéuticas necesarias.

Los objetivos de nuestro estudio han sido dos: conocer la prevalencia de hipoglucemia grave en una cohorte de pacientes con diabetes tipo 1 y evaluar la dependencia entre las variables hipoglucemia grave e hipoglucemia inadvertida detectada mediante el uso del test de Clarke.

Pacientes y métodos

Estudio observacional, transversal, unicéntrico con aprobación por el Comité de Ética e Investigación Clínica de nuestro hospital para conocer la prevalencia de pacientes afectados de hipoglucemia grave sin pérdida de conciencia en los últimos 6 meses o con pérdida de conciencia en los últimos 12 meses.

Cálculo del tamaño muestral

Para una prevalencia esperada del 35% de hipoglucemia grave con o sin pérdida de conciencia, con un nivel de confianza del 95% y una precisión igual a 10 puntos porcentuales, se necesitará estudiar a 81 participantes. Los datos de la prevalencia se han extraído del estudio de Pedersen-Bjergaard de 2017¹⁹.

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 que acudan a consulta de manera consecutiva, con 18 años o más en el momento de la valoración, con al menos un año de evolución de la enfermedad y que se encuentren en tratamiento con insulina en pauta completa de tratamiento (múltiples dosis de insulina [MDI] o infusión subcutánea continua de insulina [ISCI]).

Criterios de exclusión

Incapacidad física o mental para realizar autocontrol de glucemia capilar o intersticial, gestación actual o dominio insuficiente del idioma.

Variables del estudio

Edad actual; tiempo de evolución; sexo; tratamiento actual (MDI o ISCI); autocontrol de glucemia (capilar o intersticial sin alarmas o intersticial continua con alarmas); HbA1c ponderada de los últimos 12 meses, calculada como: $[(\text{HbA1c1} \times \text{meses}) + (\text{HbA1c2} \times \text{meses}) + (\text{HbA1cX} \times \text{meses})] / \text{meses}$; hipoglucemia grave sin pérdida de conciencia en los últimos 6 meses (sí o no); hipoglucemia grave con pérdida de conciencia en los últimos 12 meses (sí o no); hipoglucemia inadvertida detectada mediante el test de Clarke. Todos los cuestionarios fueron evaluados a través de la página de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición considerando como positivo el resultado ≥ 4 ; el resultado dudoso fue considerado como ausencia de hipoglucemia inadvertida²⁰.

La presencia de hipoglucemia grave se evaluó a través de las 2 preguntas específicas del test de Clarke: 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*). 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*).

Los datos fueron recogidos durante la entrevista médica habitual, tras la firma del consentimiento informado por el paciente.

Métodos estadísticos

Se ha utilizado la calculadora de tamaño muestral GRANMO, versión 7.12, abril de 2012 (*software* libre) para estimar el número de pacientes necesarios para el estudio. Para el análisis estadístico de los datos se ha utilizado el programa G-Stat 2.0 (*software* libre). Las variables cualitativas han sido expresadas como porcentaje y las variables cuantitativas como media y desviación estándar (DE). Las prevalencias de hipoglucemia grave con y sin pérdida de conciencia e inadvertida han sido expresadas con su intervalo de confianza del 95% para la proporción. El contraste de la Z-proporción se calculó a partir del valor esperado para la hipótesis nula del 35% estimada a partir del estudio de Pedersen-Bjergaard de 2017¹⁹. La dependencia entre las variables hipoglucemia grave e inadvertida ha sido evaluada mediante el test de la χ^2 . Se utilizó el test de la t de Student para la comparación de las medias entre 2 grupos independientes, previa evaluación de la igualdad de las varianzas (test F de Snedecor). Se consideraron con significación estadística los valores de $p < 0,05$.

Resultados

Se han incluido datos de 88 pacientes atendidos de manera consecutiva, que cumplían todos los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión.

La edad media era de 40,7 años (DE: 13,4) y el tiempo de evolución era de 18,6 años (DE: 10,5). El 57,9% de los pacientes (51) eran hombres y el 42,1% (37) eran mujeres.

Tabla 1 Relación entre hipoglucemia inadvertida e hipoglucemia grave con y sin pérdida de conciencia

		Pacientes con hipoglucemia grave SIN pérdida de conciencia		Pacientes con hipoglucemia grave CON pérdida de conciencia	
		Sí (%)	No (%)	Sí (%)	No (%)
Pacientes con hipoglucemia inadvertida	Sí	22 (62,9)	14 (26,4)	10 (100)	26 (33,3)
	No	13 (37,1)	39 (73,6)	0 (0)	52 (66,7)
<i>p</i>		<0,05		<0,05	

El 72,7% (64) estaban en tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) y el 27,3% (24) estaban en tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). El 79,6% (70) utilizaban controles de glucemia capilar, el 4,6% (4) monitorización sin alarmas (sistema *flash*) y el 15,9% (14) monitorización continua de glucosa (MCG) con alarmas (sistema integrado ISCI+MCG con suspensión en predicción de hipoglucemia). La HbA1c era de 7,5% (DE: 0,9) en el conjunto de los pacientes.

El 39,8% (IC 95%: 29,5-50,1) de los pacientes habían presentado algún episodio de hipoglucemia grave sin pérdida de conciencia durante los últimos 6 meses, sin diferencias estadísticamente significativas respecto al valor esperado del 35% ($p=0,35$). El 11,4% (IC 95%: 5,6-19,9) de los pacientes habían presentado algún episodio de hipoglucemia grave con pérdida de conciencia durante los últimos 12 meses. El 40,9% (IC 95%: 30,6-51,9) de los pacientes presentaban hipoglucemias inadvertidas en el test de Clarke.

Se descartó la independencia ($p < 0,05$) entre las variables hipoglucemia inadvertida e hipoglucemia grave con pérdida de conciencia y entre las variables hipoglucemia inadvertida e hipoglucemia grave sin pérdida de conciencia (tabla 1) mediante el test de la χ^2 .

La presencia de hipoglucemia grave con pérdida de conciencia se asociaba con una mayor edad y un mayor tiempo de evolución (tabla 2). La presencia de hipoglucemias inadvertidas se asociaba con una mayor edad y con un menor valor de HbA1c (tabla 2). No se objetivó asociación estadísticamente significativa entre hipoglucemia grave sin pérdida de conciencia y edad, tiempo de evolución o HbA1c (tabla 2).

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de hipoglucemia grave con o sin pérdida de conciencia o hipoglucemia inadvertida en función del tipo de tratamiento ni del método de monitorización de la glucemia.

Discusión

En nuestro trabajo, hemos tratado de poner en evidencia la magnitud de 2 graves problemas asociados al tratamiento de la diabetes tipo 1: la hipoglucemia inadvertida y la hipoglucemia grave con y sin pérdida de conciencia.

Las tasas de incidencia y prevalencia de hipoglucemia grave pueden llegar a ser ampliamente variables entre los distintos estudios de pacientes con diabetes tipo 1 por diferentes motivos¹⁹: si consideramos la hipoglucemia grave como la hemos definido anteriormente, la incidencia será mucho mayor que si solo consideramos una hipoglucemia grave cuando se requiere atención urgente en un hospital para la administración de glucagón o glucosa por vía intravenosa. Saber si un paciente ha presentado una hipoglucemia grave es complicado. La opinión de un familiar o acompañante puede desvelarnos episodios de hipoglucemia no referidos por el paciente. Otro de los factores que afectan a los resultados es el número de hipoglucemias que presenta el paciente, ya que suelen minimizarse cuando se presentan episodios repetidos^{21,22}. Muchos de los estudios que reflejan las tasas de hipoglucemia grave han sido hechos en el contexto de ensayos controlados y aleatorizados para evaluar nuevos fármacos. En estos casos el rigor metodológico es exhaustivo, pero los criterios de inclusión y exclusión pueden hacer que la población final del estudio no sea representativa de los pacientes atendidos en la vida real²³.

La cohorte estudiada nos ha permitido confirmar que la prevalencia de hipoglucemia grave sin pérdida de conciencia (el 39,8% de nuestros pacientes han presentado, al menos, un episodio de hipoglucemia grave sin pérdida de conciencia durante los últimos 6 meses) y de hipoglucemia grave con pérdida de conciencia (el 11,4% de los pacientes han presentado, al menos, un episodio de hipoglucemia grave con pérdida de conciencia durante el último año) son muy

Tabla 2 Características clínicas en relación con la presencia de hipoglucemia grave con o sin pérdida de conciencia e hipoglucemia inadvertida

		Hipoglucemia grave CON pérdida de conciencia		Hipoglucemia grave SIN pérdida de conciencia		Hipoglucemia inadvertida	
		Sí	No	Sí	No	Sí	No
Edad actual (media/DE)		51,9/9,2	39,3/13,2	41,5/13,4	40,2/13,4	47,5/12,0	36/12,3
	<i>p</i>	<0,05		0,6420		<0,05	
Tiempo de evolución (media/DE)		26,8/9,2	17,5/10,2	20,3/9,0	17,4/11,4	20/11,4	18/10,0
	<i>p</i>	<0,05		0,2040		0,2963	
HbA1c (media/DE)		7,0/0,5	7,5/0,9	7,4/1,0	7,5/0,9	7,1/0,7	7,7/0,9
	<i>p</i>	0,1439		0,5858		<0,05	

elevadas y no difieren de una manera significativa de los resultados previamente expuestos por otros autores¹⁹.

Los resultados del estudio DCCT demostraron que un tratamiento más fisiológico basado en el uso de múltiples dosis de insulina o de terapia con infusión subcutánea continua de insulina junto a un programa de educación diabetológica con el objetivo de conseguir mejores valores de HbA1c se asociaba con una reducción en el riesgo de aparición o progresión de las complicaciones asociadas a la hiperglucemia. Sin embargo, este mismo estudio puso de manifiesto que la consecución de unos objetivos más estrictos de HbA1c se asociaba con un riesgo 3 veces mayor de episodio de hipoglucemia grave²⁴.

La presencia de hipoglucemias de repetición secundarias al tratamiento con insulina en los pacientes con diabetes tipo 1 se ha relacionado con un mecanismo adaptativo que permite a los pacientes seguir manteniendo su actividad cerebral a pesar de encontrarse en una situación de franca hipoglucemia bioquímica¹². Este mecanismo, *a priori* protector, se acompaña, sin embargo, de una disminución e incluso pérdida de la capacidad del paciente para percibir la situación de hipoglucemia, lo que lo convierte en un mecanismo desadaptativo, ya que incrementa de una manera notable el riesgo de episodio de hipoglucemia grave¹.

En nuestro trabajo, la prevalencia de pacientes con hipoglucemia inadvertida (el 40,9% de los pacientes analizados presentaron hipoglucemias inadvertidas en el test de Clarke) resultó superior a lo esperado, si bien comparable a la descrita en una población con una metodología de estudio claramente diferentes (pacientes con diabetes tipo 1 que registraban sus respuestas a través de una plataforma online)²⁵.

Los pacientes con hipoglucemias inadvertidas presentaban en nuestro trabajo un valor de HbA1c clínica y estadísticamente inferior a los pacientes sin hipoglucemias inadvertidas y se confirma la dependencia entre las variables hipoglucemia inadvertida e hipoglucemia grave con y sin pérdida de conciencia.

En la actualidad, existen diferentes alternativas terapéuticas dirigidas a recuperar la capacidad del paciente de identificar la situación de hipoglucemia y, de esta manera, reducir el riesgo de hipoglucemia grave. Estas opciones terapéuticas siempre pasan por evitar, en la medida de lo posible, los episodios de hipoglucemia repetidos mediante el uso de programas educativos específicos que ayuden al paciente a reconocer las hipoglucemias¹⁶, el uso de insulinas asociadas a un menor riesgo de hipoglucemias, la MCG intersticial o los sistemas integrados con suspensión de la infusión de insulina en predicción de hipoglucemia.

Sin embargo, el aspecto básico para reducir el riesgo de hipoglucemia grave con o sin pérdida de conciencia asociada al tratamiento de la diabetes tipo 1 será la detección de aquellos pacientes con un mayor riesgo¹.

En conclusión, los pacientes con diabetes tipo 1 e hipoglucemias de repetición tienen incrementado el riesgo de hipoglucemias inadvertidas y estas favorecen la aparición de hipoglucemia grave con o sin pérdida de conciencia. Nuestro estudio ha puesto de manifiesto la magnitud de este problema en nuestro medio y la necesidad de incorporar la evaluación de estos aspectos de manera sistemática en la

práctica clínica para planificar posibles recursos necesarios y seleccionar y priorizar las mejores estrategias de resolución adaptadas al paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Unidad de Investigación del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete por su apoyo en el diseño del trabajo.

Bibliografía

1. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36:1384–95.
2. American Diabetes Association. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42 Suppl 1:S61–70.
3. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008;57:3169–76.
4. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: Effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50:1140–7.
5. Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, Joner G, Feltbower RG, Svensson J, et al. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. *Diabetologia*. 2007;50:2439–42.
6. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med*. 2007;356:1842–52.
7. Feltbower RG, Bodansky HJ, Patterson CC, Parslow RC, Stephenson CR, Reynolds C, et al. Acute complications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1 diabetes: Results from the Yorkshire Register of diabetes in children and young adults. *Diabetes Care*. 2008;31:922–6.
8. Skrivarhaug T, Bangstad H-J, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia*. 2006;49:298–305.
9. Cryer PE. Death during intensive glycemic therapy of diabetes: Mechanisms and implications. *Am J Med*. 2011;124:993–6.
10. Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1477–83.
11. Aronson R, Galstyan G, Goldfracht M, Al Sifri S, Elliott L, Hunt K. Direct and indirect health economic impact of hypoglycaemia in a global population of patients with insulin-treated diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:35–43.
12. 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.
13. White NH, Skor DA, Cryer PE, Levandoski LA, Bier DM, Santiago JV. Identification of type I diabetic patients at increased risk for hypoglycemia during intensive therapy. *N Engl J Med*. 1983;308:485–91.
14. Bolli GB, De Feo P, De Cosmo S, Ventura MM, Benedetti MM, Santusano F, et al. A reliable and reproducible test for adequate

- glucose counterregulation in type I diabetes mellitus. *Diabetes*. 1984;33:732–7.
15. Barendse S, Singh H, Frier BM, Speight J. The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in Type 2 diabetes: A narrative review. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2012;29:293–302.
 16. Awoniyi O, Rehman R, Dagogo-Jack S. Hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: Epidemiology, pathogenesis, and prevention. *Curr Diab Rep*. 2013;13:669–78.
 17. 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.
 18. Jansa M, Quirós C, Giménez M, Vidal M, Galindo M, Conget I. Psychometric analysis of the Spanish and Catalan versions of a questionnaire for hypoglycemia awareness. *Med Clin (Barc)*. 2015;144:440–4.
 19. Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B. Reporting severe hypoglycemia in type 1 diabetes: Facts and pitfalls. *Curr Diab Rep*. 2017;17:131.
 20. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Herramientas. Test de Clarke [consultado 26 nov 2019]. Disponible en: <https://www.seen.es/herramientasClinicas/calculadoras/calculadoraClarkeHipoglucemia.aspx>.
 21. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19:232–40.
 22. Jørgensen HV, Pedersen-Bjergaard U, Rasmussen AK, Borch-Johnsen K. The impact of severe hypoglycemia and impaired awareness of hypoglycemia on relatives of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:1106–9.
 23. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, Wallace TM, Rasmussen AK, Jørgensen HV, et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: Influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20:479–86.
 24. 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;329:977–86.
 25. Conget I, Ávila D, Giménez M, Quiros C, Salaverria V, Dueñas B. Impaired awareness of hypoglycaemia in subjects with type 1 diabetes. Results of an online survey in a diabetes web site. *Endocrinol Nutr*. 2016;63:121–5.