

## Recomendaciones para la práctica clínica: hipoglucemia en personas con diabetes mellitus

### *Recommendations for clinical practice: hypoglycemia in people with diabetes mellitus*

Carolina Gómez Martín<sup>1</sup>, Santiago De Loredo<sup>2</sup>, Mariano Forlino<sup>3</sup>, Adriana Rodríguez<sup>4</sup>, Matías Re<sup>5</sup>, Natalia Carolina Garrido Santos<sup>6</sup>, Laura Dimov<sup>7</sup>, Susana Apoloni<sup>8</sup>, Javier Remon<sup>9</sup>, Pablo Javier Avila<sup>10</sup>, Sofía Fabregues<sup>11</sup>, María Laura Pomares<sup>12</sup>, María Lidia Ruiz<sup>13</sup>

#### RESUMEN

En la hipoglucemia secundaria, el tratamiento de la diabetes mellitus (DM) se define ante un valor de glucemia por debajo de 70 mg/dl, pudiendo manifestarse por síntomas autonómicos y neuroglucopénicos, con consecuencias a corto y largo plazo, como el deterioro de las funciones cognitivas y el aumento del riesgo cardiovascular, entre otras.

La hipoglucemia en personas con DM1 es más frecuente que en aquellas con DM2. Los factores que incrementan su riesgo son: el retraso en la ingesta de comida, el alcohol, el ejercicio intenso, el ayuno y la neuropatía autonómica. Por otro lado, las hipoglucemias inadvertidas se asocian con un mayor riesgo de hipoglucemia grave.

Los niños y adultos mayores son un grupo vulnerable a estos eventos que, en muchos casos, presentan síntomas difíciles de distinguir. A su vez, la hipoglucemia durante el embarazo se asocia con mayor riesgo de complicaciones. Otro grupo importante para detectar estos episodios son los pacientes hospitalizados a fin de disminuir la morbilidad asociada a los mismos.

La calidad de vida está claramente afectada en los pacientes que sufren episodios de hipoglucemia, por lo cual resulta esencial instaurar estrategias de prevención como la educación, el monitoreo glucémico, realizar modificaciones en la dieta y el ejercicio, y ajustar la medicación.

El tratamiento, en caso de no presentar pérdida de conciencia, será por vía oral, de lo contrario, se recurrirá a glucosa endovenosa o glucagón intramuscular.

**Palabras clave:** hipoglucemia; diabetes mellitus; tratamiento.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2022; Vol. 56 (53-59)

#### ABSTRACT

*Hypoglycemia due to treatment of diabetes mellitus (DM) is defined by a blood glucose value below 70 mg/dl, which can manifest itself by autonomic and neuroglycopenic symptoms, with short- and long-term consequences, such as impaired cognitive functions and increased cardiovascular risk, among others.*

*Hypoglycemia in people with DM1 is more frequent than in those with DM2. Factors that increase its risk are: delayed food intake, alcohol, intense exercise, fasting and autonomic neuropathy. On the other hand, inadvertent hypoglycemia is associated with an increased risk of severe hypoglycemia.*

*Children and older adults are a vulnerable group to these events that, in many cases, present symptoms that are difficult to distinguish. Hypoglycemia during pregnancy is associated with an increased risk of complications. Another important group to detect these episodes are hospitalized patients in order to reduce the morbidity associated with them.*

*Quality of life is clearly affected in patients who suffer episodes of hypoglycemia, so it is essential to implement prevention strategies such as education, glycemic monitoring, dietary and exercise modifications, and medication adjustment.*

*Treatment, if there is no loss of consciousness, will be oral, otherwise, intravenous glucose or intramuscular glucagon will be used.*

**Key words:** hypoglycemia; diabetes mellitus; treatment.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2022; Vol. 56 (53-59)

<sup>1</sup> Médica especialista en Medicina Interna, Universidad de Buenos Aires (UBA), especializada en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Codirectora del Centro Integral de Endocrinología y Diabetes (CENDIA), Concordia, Entre Ríos, Argentina

<sup>2</sup> Médico especialista en Medicina Interna, experto en Diabetes, Jefe del Servicio de Diabetes y Nutrición, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Hospital Raúl Ángel Ferrera, Córdoba, Argentina

<sup>3</sup> Médico especialista en Medicina Interna, especializado en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Secretario del Comité de Graduados de la SAD, Director Médico de IMED San Luis, San Luis, Argentina

<sup>4</sup> Médica especialista en Medicina Interna, especializada en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Unidad de Hígado, Páncreas y Vía Biliar Sur (HPB Sur), Unidad de Diabetes Clínica Roca, Río Negro, Argentina

- <sup>5</sup> Médico especialista en Medicina Interna, especializado en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Unidad de Diabetes, San Juan de Dios La Plata, Unidad de Diabetes Hospital Italiano, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- <sup>6</sup> Médica especialista en Medicina Interna y en Medicina de Familia, especializada en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), *medical scientific liaison* en Novo Nordisk Argentina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>7</sup> Médica especialista en Medicina Interna, especializada en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Servicio de Consultorios Externos, Hospital Lencinas, Mendoza, Argentina
- <sup>8</sup> Médica especialista en Medicina Interna, especializada en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Coordinadora del Comité de Graduados de la SAD, Servicio de Diabetes, Hospital Universitario Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- <sup>9</sup> Médico especialista en Medicina Interna, especializado en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Unidad de Diabetes, Clínica Pueyrredón, Mar del Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- <sup>10</sup> Médico especialista en Medicina Interna, especializado en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Programa Atención de Pacientes Crónicos, Obra Social de Empleados Públicos, San Rafael, Mendoza, Argentina
- <sup>11</sup> Médica especialista en Medicina General, especializada en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Centro de Salud y Acción Comunitaria (CeSAC 11), Servicio de Clínica Médica, Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, Clínica San Camilo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>12</sup> Médica especialista en Nutrición, especializada en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Servicio de Endocrinología y Diabetes, Hospital Juan Pablo II, Centro Médico CEGYM, Unidad Diabetológica, Corrientes, Argentina
- <sup>13</sup> Médica especialista en Medicina de Familia, especializada en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Centro CODIME (Consultores en Diabetes y Enfermedades Metabólicas), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Autor responsable: Pablo Javier Avila  
 E-mail: drpabloavila@gmail.com  
 Fecha de trabajo recibido: 11/03/22  
 Fecha de trabajo aceptado: 26/06/22

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## ¿Cómo prevenir, diagnosticar y tratar correctamente episodios de hipoglucemias secundarias al tratamiento en personas con diabetes mellitus?

### Definición

La hipoglucemia es un efecto secundario del tratamiento de la diabetes mellitus (DM) que puede manifestarse con una variedad de síntomas autonómicos y neuroglucopénicos. Se han propuesto pautas para definir utilizando valores de glucemia según la *American Diabetes Association* (ADA) y la *European Medicines Agency* (EMA) por debajo de 70 mg/dl (3,9 mmol/L), aunque otras asociaciones proponen valores más bajos<sup>1</sup>. Los umbrales no son iguales para todas las personas ni en todas las situaciones clínicas<sup>2</sup>.

Síntomas autonómicos	Síntomas neuroglucopénicos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temblores</li> <li>• Palpitaciones</li> <li>• Sudoración</li> <li>• Hambre</li> <li>• Palidez</li> <li>• Fatiga</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor de cabeza</li> <li>• Falta de atención</li> <li>• Hablar lento y entrecortado</li> <li>• Incoordinación en los movimientos</li> <li>• Cambios de humor</li> <li>• Alteración del estado de sensorio</li> <li>• Convulsiones</li> <li>• Coma</li> </ul>

**Tabla 1:** Síntomas de la hipoglucemia.

Según los niveles de glucemia alcanzados, la hipoglucemia se clasifica en<sup>3</sup>:

- Nivel 1: glucemia 70 mg/dl o menos (valor de alerta para persona con DM y equipo de salud).

- Nivel 2: glucemia 54 mg/dl o menos (indica un evento serio, clínicamente importante).

- Nivel 3: hipoglucemia severa (denota deterioro cognitivo severo y requiere asistencia externa para la recuperación).

### Implicancias

#### A corto plazo

El cerebro es el órgano que más se afecta ante episodios de hipoglucemias. La neuroglucopenia aguda causa un rápido deterioro de las funciones cognitivas<sup>4</sup> y puede ocasionar daño cerebral agudo, isquemia cerebral y convulsiones<sup>5,6</sup>. También se afecta la memoria de trabajo, y la memoria a corto y largo plazo por compromiso a nivel del lóbulo temporal por isquemia y muerte neuronal<sup>7</sup>.

A nivel cardiovascular, la hipoglucemia produce una prolongación del intervalo QT<sup>8</sup>, mayor respuesta contrarreguladora simpático-adrenal, aumento de la contractilidad miocárdica, mayor consumo de O<sub>2</sub> y sobrecarga cardíaca con incremento del riesgo de arritmia cardíaca (taquicardia ventricular y muerte por anomalías en la repolarización ventricular)<sup>9</sup>. También existen alteraciones en la coagulación, como mayor activación plaquetaria, aumento del factor VII y activación de neutrófilos que pueden producir eventos tromboticos<sup>9</sup>.

#### A largo plazo

Se muestra asociación entre las hipoglucemias recurrentes y el deterioro crónico de las funciones cognitivas (deterioro de la función verbal, eficiencia psicomotriz y en la capacidad de resolución de

problemas), particularmente en pacientes que padecieron episodios a edades inferiores a 10 años (hipoglucemia temprana), lo que implica que los cambios cerebrales inducidos por la hipoglucemia en el cerebro podrían ser más severos en el cerebro en desarrollo<sup>10,11,12,13,14</sup>.

Desde el punto de vista fisiopatológico, los estudios muestran que las hipoglucemias moderadas recurrentes aumentarían las alteraciones mnésico-cognitivas provocadas por la hiperglucemia crónica, y esto podría relacionarse con la disfunción endotelial por disminución de la secreción del óxido nítrico y la liberación de factores proinflamatorios (proteína C reactiva -PCR-, IL-6 y factor de crecimiento del endotelio vascular -VEGF-), pudiendo producir desprendimiento de retina en pacientes con retinopatía proliferativa<sup>10,15</sup>.

Asimismo, las hipoglucemias aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad cardiovascular<sup>16,17,18</sup>.

### Hipoglucemia no percibida

Una característica distintiva es la pérdida de síntomas simpáticos y de respuestas contrarreguladoras<sup>19</sup>. Se asocia con un riesgo seis veces mayor de hipoglucemia grave en pacientes con DM1 y 9-17 veces mayor en DM2 tratados con insulina. Aproximadamente el 25-40% de los pacientes con DM1 tienen hipoglucemias no percibidas (HNP) y el 6-17% de los DM2 insulinotratados.

La principal causa son episodios recurrentes de hipoglucemia (episodio de hipoglucemia severa en los últimos 6 meses y 30% de glucemias <70 mg/dl en el día previo). Puede ser inducida por el sueño, el estrés psicológico y el alcohol<sup>20</sup>.

El *gold standard* diagnóstico es el *clamp* hipoglucémico hiperinsulinémico, aunque en el ámbito ambulatorio se utilizan cuestionarios como el de Clarke.

Las intervenciones que mejoran la percepción son: evitar la hipoglucemia, el monitoreo continuo de glucosa (MCG, mejoró 40% la percepción de la hipoglucemia) y el sistema *flash* de control de glucemia.

### Falla autonómica asociada a la hipoglucemia

La neuropatía autonómica se asocia de forma independiente con la hipoglucemia en pacientes con DM.

La hipoglucemia reduce la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la sensibilidad barorrefleja. Además, conduce a la degeneración axonal del nervio periférico, posiblemente a través de alteraciones en la captación de glucosa, depleción de sustratos energéticos y cambios en el metabolismo de las células de Schwann que afectan particularmente a las fibras mielinizadas grandes<sup>21</sup>.

### Hipoglucemia en DM1

La hipoglucemia en pacientes con DM1 es de dos a tres veces más frecuente que en la DM2. Las tasas de eventos de hipoglucemia severa para pacientes con DM1 varían de 115 a 320 por 100 pacientes-año<sup>22,23</sup>.

La mayoría de los DM1 experimenta varios episodios de hipoglucemias nivel 1 por semana. El nivel 2 ocurre con más frecuencia de lo que se pensaba, y el nivel 3 en el 12% aproximadamente<sup>24,25</sup>.

Del 4 al 10% de las muertes de pacientes con DM1 se deben a la hipoglucemia<sup>26,27</sup>. El mecanismo es complejo e incluye arritmias cardíacas, trastornos de la coagulación, aumento de la inflamación y disfunción endotelial<sup>28</sup>.

Se ha demostrado que los adultos con DM1 parecen requerir mayor volumen del cerebro para realizar una tarea de memoria durante la hipoglucemia debiendo reclutar más regiones para preservar la función cognitiva<sup>29</sup>.

### Hipoglucemia en DM2

En la evaluación prospectiva del *Hypoglycaemia Assessment Tool* (HAT), la incidencia anual de hipoglucemia en DM2 en Argentina fue de 24,6 eventos/paciente/año. Según dicha encuesta, esta influyó en la calidad de vida, el desempeño cotidiano, laboral y académico, y en el consumo de recursos de salud<sup>30</sup>.

La edad avanzada, la raza afroamericana, el mal control glucémico, el uso de insulina y/o secretagogos, la albuminuria y el deterioro de la función cognitiva son reconocidos factores de riesgo. En cada consulta deben investigarse el antecedente de eventos y los factores de riesgo de hipoglucemia. Los pacientes deberían poder reconocer aquellas situaciones que incrementan el riesgo de hipoglucemia, como el retraso de las comidas, la ingesta de alcohol, el ejercicio intenso o el ayuno por procedimientos, para tomar las medidas preventivas adecuadas.

Aquellos pacientes con uno o más episodios de hipoglucemia clínicamente significativa, podrían beneficiarse de un control metabólico más laxo por algunas semanas para evitar episodios recurrentes<sup>31</sup>.

### Situaciones especiales

#### Niños y ancianos

Niños y adultos mayores son vulnerables a episodios de hipoglucemia por su menor capacidad para reconocer los síntomas y expresar sus necesidades<sup>32,33</sup>. Los pequeños pueden presentar síntomas como irritabilidad, agitación, tranquilidad o berrinches. Los síntomas de hipoglucemia en ellos pueden ocurrir con niveles de glucemia más altos<sup>34</sup>. Se demostró que las hipoglucemias nocturnas fueron más prolongadas en niños que en adultos<sup>35</sup>. En el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), el mayor riesgo se asoció a la presencia de un episodio previo de hipoglucemia severa, la mayor duración de la enfermedad, la ausencia de péptido C residual, la edad joven (adolescentes vs adultos) y la dosis de insulina basal elevada<sup>36</sup>.

En los adolescentes, la ingesta de alcohol y la menor reacción a las alarmas son factores de riesgo para hipoglucemia<sup>34,37</sup>.

El MCG resulta útil para prevenir hipoglucemias en DM1. Podría ser una opción para adultos mayores con DM2 susceptibles, aunque con evidencia controversial. En la tercera edad se debe tener en cuenta que las infecciones, la depresión y la desnutrición favorecen la hipoglucemia. En los adultos mayores con DM2 y alto riesgo de hipoglucemia, se recomiendan los fármacos con menos riesgo de hipoglucemia, simplificación y/o menor intensificación del tratamiento<sup>38,39,40,41</sup>.

### Embarazadas

Los niveles de glucemia durante el embarazo son 20% más bajos que en no embarazadas lo cual dificulta la definición y detección de la hipoglucemia. Si la glucemia en ayunas promedio durante el embarazo es de  $75 \pm 12$  mg/dl, valores inferiores a la media más 1 DS (63 mg/dl) corresponderían a hipoglucemia. La exposición prolongada a la hipoglucemia durante el embarazo se asocia con mayor riesgo de tener un recién nacido con bajo peso para su edad gestacional<sup>42</sup>.

Mujeres con DM1 pregestacional presentan de tres a cinco veces más riesgo de presentar hipoglucemia severa en el primer trimestre, el cual se incrementa ante antecedentes de hipoglucemia grave, hipertensión arterial (HTA), más de 10 años de DM, HbA1c <6,5%, elevada variabilidad glucémica, gastroparesia y dosis elevadas de insulina<sup>42,43</sup>.

En el embarazo y la lactancia los requerimientos de insulina se modifican. El tratamiento de la hipoglucemia no difiere de las no embarazadas. El glucagón no pasa la placenta y su uso en el embarazo demostró no tener riesgos<sup>42</sup>.

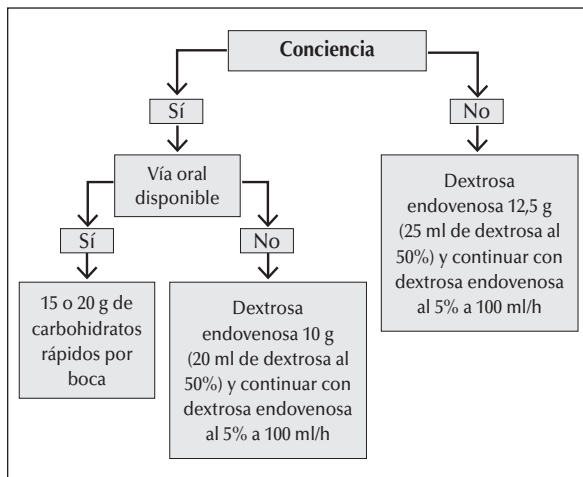
### Hospitalizados

Durante la internación, se define hipoglucemia a la glucemia menor a 70 mg/dl e hipoglucemia severa a la glucemia menor a 40 mg/dl<sup>44</sup>. Es importante identificar los factores de riesgo para prevenir episodios de hipoglucemia (Tabla 2).

El uso de calculadores de dosis, MCG, telemetría, protocolos de manejo de glucemia, *scores* de predicción y la limitación de dosis de insulina basal mayor a 0,5 u/kg solo a especialistas en DM, demostró disminuir la morbilidad relacionada a hipoglucemias en pacientes internados<sup>45,46,47</sup>.

Factores del paciente	Factores de dosis y administración de Insulina
Edad avanzada	Hiperinsulinización en domicilio
Insuficiencia renal y hepática	Esquema de corrección no adecuado
Disminución ingesta	Suspensión de corticoterapia o nutrición
HbA1c baja o muy alta	Uso de terapias no estándar (sulfodrogas etc.)
Larga duración de DM	Mal registro de fluidos
Antecedentes de hipoglucemias no advertidas	Mal registro de correcciones

**Tabla 2:** Factores de riesgo para desarrollar hipoglucemia<sup>48</sup>.



**Figura 1:** Tratamiento de la hipoglucemia en pacientes internados<sup>44</sup>.

### Calidad de vida y barreras en el tratamiento de la DM

La hipoglucemia genera múltiples conflictos inter e intrapersonales, con influencia negativa en los sentimientos de autonomía y autocontrol<sup>49</sup>.

Existe asociación entre la hipoglucemia y los aspectos psicológicos negativos en pacientes con DM1, mayor en obesidad. La hipoglucemia severa se asoció a mayor temor a futuros episodios<sup>50,51</sup>; también en personas con DM2, con impacto potencialmente grave<sup>52</sup>.

La educación avanzada, el ejercicio, el tratamiento insulínico exclusivo y las complicaciones crónicas de la DM empeoran la percepción de la hipoglucemia y la calidad de vida<sup>53</sup>.

La adherencia al tratamiento se encuentra afectada por el temor a la hipoglucemia, por lo cual los esfuerzos se deben orientar en atender esas consecuencias psicosociales. Un recurso muy interesante es realizar el cuestionario de miedo a la hipoglucemia que puede aportar información para la estrategia preventiva y educativa<sup>54,55,56</sup>.

### Estrategias de prevención

Los enfoques para reducir el riesgo de hipoglucemia incluyen: educación del paciente, modificaciones en la dieta y el ejercicio, ajustes en la medicación, un monitoreo glucémico cuidadoso y una vigilancia médica meticulosa<sup>43</sup>.

Se recomienda indagar sobre los episodios y factores de riesgo para desarrollar hipoglucemia, e individualizar objetivos y tratamientos<sup>57</sup>.

El monitoreo glucémico es esencial para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hipoglucemia, pudiendo ser muy útiles el MCG y las alarmas<sup>58,59,60</sup>.

Es necesario que los pacientes reconozcan qué alimentos contienen hidratos de carbono (HC) y cómo afectan su glucemia<sup>61</sup>.

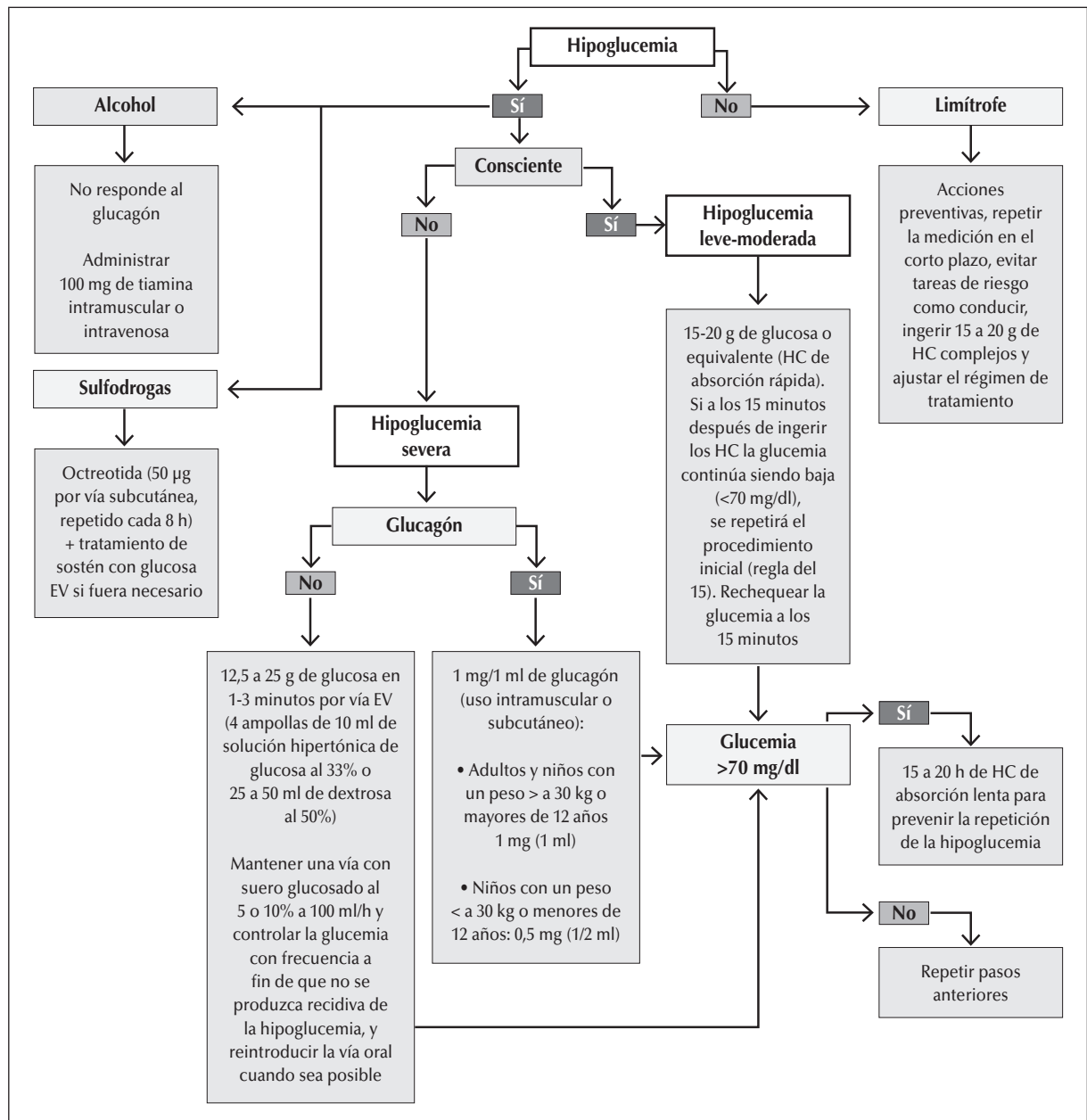
## Tratamiento

La familia y el entorno de la persona con DM deben estar informados sobre el tratamiento de la hipoglucemia (incluido el manejo del glucagón). Siempre que sea posible, debe confirmarse la hipoglucemia mediante la determinación de la glucemia capilar, aún si usa MCG. Si no puede confirmarse, tratar asumiendo una hipoglucemia<sup>61,62</sup>.

El tratamiento de elección es la glucosa de rápida absorción (15 g de glucosa o equivalente)<sup>63</sup>.

Alimentos que contienen 15 g de glucosa (HC simples):

- 15 g de glucosa (tres tabletas de 5 g o equivalente).
- Dos sobres o tres cucharitas de postre de azúcar disueltas en agua.
- 175 ml de jugo natural o refresco.
- 15 ml (1 cucharada sopera) de miel.



EV: endovenosa; HC: hidratos de carbono.

Figura 2: Tratamiento de la hipoglucemia en pacientes ambulatorios.

## RECOMENDACIONES

El Comité de Graduados recomienda buscar la presencia de hipoglucemias en las personas con DM en forma sistemática, principalmente en la población

más vulnerable, a fin de instaurar estrategias para su prevención, así como educar sobre el reconocimiento y el tratamiento de las mismas, tanto a las personas con DM como a sus familias.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Balijepalli C, Druyts E, Siliman G, Joffres M, Thorlund K, Mills E. Hypoglycemia: a review of definitions used in clinical trials evaluating antihyperglycemic drugs for diabetes. *Clin Epidemiol* 2017;9:291-6. doi:10.2147/clep.s129268.
2. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: A joint position statement of the American diabetes association and the European association for the study of diabetes: Table 1. *Diabetes Care* 2017;40(1):155-7. doi: 10.2337/dc16-2215.
3. Ratner RE. Hypoglycemia: New definitions and regulatory implications. *Diabetes Technol Ther* 2018;20(S2):S2-50-S2-53. doi: 10.1089/dia.2018.0113.
4. Deary I. Effects of hypoglycaemia on cognitive function. Hypoglycaemia and diabetes: Clinical and physiological aspects. Frier BM, Fisher M, Ed. Londres, Inglaterra: Hodder Arnold; 1993.
5. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(6):1902-12. doi: 10.2337/diacare.26.6.1902.
6. Bates DW. Unexpected hypoglycemia in a critically ill patient. *Ann Intern Med* 2002;137(2):110-6. doi: 10.7326/0003-4819-137-2-200207160-00009.
7. Sommerfield AJ, Deary IJ, McAulay V, Frier BM. Short-term, delayed, and working memory are impaired during hypoglycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(2):390-6. doi: 10.2337/diacare.26.2.390.
8. Beom JW, Kim JM, Chung EJ, Kim JY, Ko SY, Na SD, et al. Corrected QT interval prolongation during severe hypoglycemia without hypokalemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab J* 2013;37(3):190-5. doi: 10.4093/dmj.2013.37.3.190.
9. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010;33(6):1389-94. doi: /10.2337/dc09-2082.
10. McCrimmon RJ. Consequences of recurrent hypoglycaemia on brain function in diabetes. *Diabetologia* 2021;64(5):971-7. doi: 10.1007/s00125-020-05369-0.
11. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet* 2012;379(9833):2291-9. doi: 10.1016/s0140-6736(12)60360-2.
12. Cameron FJ, Northam EA, Ryan CM. The effect of type 1 diabetes on the developing brain. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3(6):427-36. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30055-0.
13. Bednarik P, Moheet AA, Grohn H, Kumar AF, Eberly LE, Seaquist ER, et al. Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycemia are associated with reduced brain gray matter volumes. *Front Neurosci* 2017;11. doi: 10.3389/fnins.2017.00529.
14. Åsvold BO, Sand T, Hestad KA, Bjørgaas MR. Quantitative EEG in type 1 diabetic adults with childhood exposure to severe hypoglycaemia: a 16 year follow-up study. *Diabetologia* 2011;54(9):2404-8. doi: 10.1007/s00125-011-2208-3.
15. Zhou Y, Huang L, Zheng W, An J, Zhan Z, Wang L, et al. Recurrent nonsevere hypoglycemia exacerbates imbalance of mitochondrial homeostasis leading to synapse injury and cognitive deficit in diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2018;315(5):E973-86. doi: 10.1152/ajpendo.00133.2018.
16. International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(5):385-96. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30315-2.
17. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013;347(jul 29 3):f4533. doi: 10.1136/bmj.f4533.
18. Yeh JS, Sung S-H, Huang H-M, Yang H-L, You L-K, Chuang S-Y, et al. Hypoglycemia and risk of vascular events and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 2016;53(3):377-92. doi: 10.1007/s00592-015-0803-3.
19. Hwang JJ, Parikh L, Lacadie C, Seo D, Lam W, Hamza M, et al. Hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes suppresses brain responses to hypoglycemia. *J Clin Invest* 2018;128(4):1485-95. doi: 10.1172/jci97696.
20. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Fiallo-Scharer R, Cheng J, Beck RW, Buckingham BA, Chase HP, et al. Factors predictive of severe hypoglycemia in type 1 diabetes: analysis from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized control trial dataset. *Diabetes Care* 2011;34(3):586-90. doi: 10.2337/dc10-1111.
21. Lin YK, Fisher SJ, Pop-Busui R. Hypoglycemia unawareness and autonomic dysfunction in diabetes: Lessons learned and roles of diabetes technologies. *J Diabetes Investig* 2020;11(6):1388-402. doi: 10.1111/jdi.13290.
22. Cryer PE. Death during intensive glycemic therapy of diabetes: mechanisms and implications. *Am J Med* 2011;124(11):993-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.08.008.
23. 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(12):2439-42. doi: 10.1007/s00125-007-0824-8.
24. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391(10128):1367-77. doi: 10.1016/s0140-6736(18)30297-6.
25. Renard E, Ikegami H, Daher Vienna AG, Pozzilli P, Brette S, Bosnyak Z, et al. The SAGE study: Global observational analysis of glycaemic control, hypoglycaemia and diabetes management in T1DM. *Diabetes Metab Res Rev* 2021;37(7). doi: 10.1002/dmrr.3430.
26. 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(5):922-6. doi: 10.2337/dc07-2029.
27. Skriverhaug 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(2):298-305. doi: 10.1007/s00125-005-0082-6.
28. Gagnum V, Stene LC, Jenssen TG, Berteussen LM, Sandvik L, Joner G, et al. Causes of death in childhood-onset type 1 diabetes: long-term follow-up. *Diabet Med* 2017;34(1):56-63. doi: 10.1111/dme.13114.
29. Gubitosi-Klug RA; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: summary and future directions. *Diabetes Care* 2014;37(1):44-9. doi: 10.2337/dc13-2148.
30. Costa Gil JE, Linari MA, Pugnaloni N, Zambon FG, Pérez Manghi F, Rezzónico M; Grupo HAT. Hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 en tratamiento con insulina. Resultados del Estudio HAT en Argentina. *MEDICINA (Buenos Aires)*. 2017;77: 449-457.
31. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EAM, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association: A position statement of the American diabetes association and a scientific statement of the American college of cardiology foundation and the American heart association. *Circulation* 2009;119(2):351-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191305.

32. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301(15):1565-72. doi: 10.1001/jama.2009.460.
33. DuBose SN, Weinstock RS, Beck RW, Peters AL, Aleppo G, Bergenstal RM, et al. Hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2016;18(12):765-71. doi: 10.1089/dia.2016.0268.
34. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, Karges B, Oduwole A, Tauschmann M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19:178-92. doi: 10.1111/ pedi.12698.
35. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Prolonged nocturnal hypoglycemia is common during 12 months of continuous glucose monitoring in children and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(5):1004-8. doi: 10.2337/dc09-2081.
36. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. 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(14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
37. Buckingham B, Block J, Burdick J, Kalajian A, Kollman C, Choy M, et al. Response to nocturnal alarms using a real-time glucose sensor. *Diabetes Technol Ther* 2005;7(3):440-7. doi: 10.1089/dia.2005.7.440.
38. American Diabetes Association. 12. Older adults: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S168-79. doi: 10.2337/dc21-S012.
39. Freeman J. Management of hypoglycemia in older adults with type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2019;131(4):241-50. doi: 10.1080/00325481.2019.1578590.
40. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, et al. Treatment of diabetes in older adults: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(5):1520-74. doi: 10.1210/ jc.2019-00198.
41. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-59. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
42. Rovira MG, Jawerbaum A, Glatstein L, Sucani S, Bertona C, Argerich I, et al. Recomendaciones para el manejo de las pacientes con diabetes pregestacional. *Rev Soc Argent Diabetes* 2018;51(4):153. doi: 10.47196/diab.v51i4.43.
43. 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(5):1384-95. doi: 10.2337/dc12-2480.
44. Grosebacher LA, Puchulu F, Fretes O, Giunta J, González C, Umpierrez G. Guía de recomendaciones para el manejo de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados. Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN) 2016. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2018;55(34-40).
45. Cruz P. Inpatient hypoglycemia: The challenge remains. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14(3):560-6. doi: 10.1177/1932296820918540.
46. Kana-Kadayakkara D, Balasubramanian P, Araque K, Davis K, Javed F, Niaki P, et al. Multidisciplinary strategies to treat severe hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes mellitus reduce inpatient mortality rate: Experience from an academic community hospital. *PLoS One* 2019;14(8):e0220956. doi: 10.1371/journal.pone.0220956.
47. Singh LG, Levitt DL, Satyarengga M, Pinault L, Zhan M, Sorkin JD, et al. Continuous glucose monitoring in general wards for prevention of hypoglycemia: Results from the glucose telemetry system pilot study. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14(4):783-90. doi: 10.1177/1932296819889640.
48. Kana-Kadayakkara D, Balasubramanian P, Araque KA, Davis K, Javed F, Niaki P, et al. Correction: Multidisciplinary strategies to treat severe hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes mellitus reduce inpatient mortality rate: Experience from an academic community hospital. *PLoS One* 2019;14(9):e0222475. doi: 10.1371/journal.pone.0222475.
49. Ritholz MD, Jacobson AM. Living with hypoglycemia. *J Gen Intern Med* 1998;13(12):799-804. doi: 10.1046/j.1525-1497.1998.00243.x.
50. 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: Hypoglycaemia QoL Type 2 DM review. *Diabet Med* 2012;29(3):293-302. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03416.x.
51. Gordon J, Beresford-Hulme L, Bennett H, Tank A, Edmonds C, McEwan P. Relationship between hypoglycaemia, body mass index and quality of life among patients with type 1 diabetes: Observations from the DEPICT clinical trial programme. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(5):857-65. doi: 10.1111/dom.13972.
52. Wu C, Ge Y-L, Zhang X-Y, Liu M-C, Heng C-N, Zhang L-Y, et al. The influence of hypoglycemia on the specific quality of life in type 2 diabetes mellitus: a comparative cross-sectional study of diabetics with and without hypoglycemia in Xi'an, China. *Health Qual Life Outcomes* 2021;19(1):151. doi: 10.1186/s12955-021-01790-0.
53. Huang M-C, Hung C-H, Chen C-Y, Hung W-W, Liang H-L. Factors associated with quality of life in patients with diabetic hypoglycaemia. *J Clin Nurs* 2020;29(9-10):1704-11. doi: 10.1111/jocn.15183.
54. Yuksel M, Bektas H. Compliance with treatment and fear of hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes. *J Clin Nurs* 2021;30(11-12):1773-86. doi: 10.1111/jocn.15736.
55. Chatwin H, Broadley M, Valdersdorf Jensen M, Hendrieckx C, Carlton J, Heller S, et al. "Never again will I be carefree": a qualitative study of the impact of hypoglycemia on quality of life among adults with type 1 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021;9(1):e002322. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002322.
56. Tasende C, Rubio JA, Álvarez J. Traducción al español, adaptación y validación del Cuestionario de miedo a la hipoglucemia en adultos con diabetes tipo 1 de la Comunidad de Madrid. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018;65(5):287-96. doi: 10.1016/j.endinu.2017.12.003.
57. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S73-84. doi: 10.2337/dc21-S006.
58. Hermanns N, Heinemann L, Freckmann G, Waldenmaier D, Ehrmann D. Impact of CGM on the management of hypoglycemia problems: Overview and secondary analysis of the HypoDE study. *J Diabetes Sci Technol* 2019;13(4):636-44. doi: 10.1177/1932296819831695.
59. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388(10057):2254-63. doi: 10.1016/s0140-6736(16)31535-5.
60. Charleer S, Mathieu C, Nobels F, De Block C, Radermecker RP, Hermans MP, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control, acute admissions, and quality of life: A real-world study. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(3):1224-32. doi: 10.1210/ jc.2017-02498.
61. Mezquita-Raya P, Reyes-García R, Moreno-Pérez O, Muñoz-Torres M, Merino-Torres JF, Gorgojo-Martínez JJ, et al. *Endocrinol Nutr* 2013;60(9):517.e1-517.e18. doi: 10.1016/j.endonu.2013.04.005.
62. Bhattacharyya OK, Estey EA, Cheng AYY, Canadian Diabetes Association 2008. Update on the Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines. *Can Fam Physician*. 2009;55(1):39-43.
63. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, Oduwole A, Jones TW. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014;15(S20):180-92. doi: 10.1111/ pedi.12174.