

Avaliação da Sensibilidade à Hipoglicemia Numa População Pediátrica com Diabetes *Mellitus* Tipo 1

Impaired Awareness of Hypoglycaemia in a Diabetic Paediatric Population

Silvia Neto¹, Carolina Faria², Virgínia Machado³, Carla Pereira⁴, Brígida Robalo⁴, Lurdes Sampaio⁴

1. Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal

2. Serviço de Endocrinologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

3. Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Setúbal, Setúbal, Portugal

4. Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Serviço de Pediatria Médica, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Acta Pediatr Port 2017;48:319-24

Resumo

Introdução: A diminuição da sensibilidade à hipoglicemia em doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 compromete a identificação precoce e o tratamento atempado da hipoglicemia, levando ao aumento do risco de ocorrência de eventos graves. A sua prevalência é desconhecida em idade pediátrica. Avaliou-se o estado de sensibilidade à hipoglicemia num grupo de crianças e adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 1 em seguimento numa unidade de endocrinologia pediátrica.

Métodos: Estudo transversal descritivo analítico. Inclusão de conveniência de doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 há pelo menos seis meses e com idades entre os 6 e os 18 anos. Aplicação de um questionário validado para idade pediátrica.

Resultados: Os questionários foram completados por 60 doentes com uma idade média de 13,2 anos. A diminuição da sensibilidade à hipoglicemia foi verificada em 83,3%. Os doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 tiveram um início da doença numa idade mais precoce ($p < 0,05$), maior duração de doença ($p < 0,05$) e médias de hemoglobina glicosilada mais baixas nas duas consultas prévias ($p < 0,05$). Registaram-se 21 episódios de hipoglicemia grave / severa que foram mais frequentes no grupo com diabetes *mellitus* tipo 1, embora sem diferença estatisticamente significativa. Não foram encontradas diferenças da sensibilidade à hipoglicemia entre os doentes com administração contínua e aqueles com esquema de múltiplas administrações de insulina.

Discussão: A percentagem de doentes com diminuição da sensibilidade à hipoglicemia foi superior ao descrito na literatura. A aplicação deste questionário permitiu a identificação dos doentes em risco. Apesar das novas modalidades terapêuticas, da intensificação dos regimes de insulina e da formação proporcionada aos doentes, há ainda um importante caminho a percorrer na prevenção da hipoglicemia.

Palavras-chave: Consciência; Criança; Diabetes Mellitus Tipo 1; Hipoglicemia/complicações; Inquéritos e Questionários

Abstract

Introduction: Hypoglycaemia unawareness in type 1 diabetes patients compromises the early identification and treatment of hypoglycaemia, leading to increased risk of serious events. Its prevalence in the paediatric population is unknown. Hypoglycaemia unawareness was assessed in a paediatric group with type 1 diabetes attending an endocrinology outpatient unit.

Methods: In this analytical descriptive cross-sectional study with convenience inclusion of type 1 diabetes patients aged between 6 and 18 years, and diabetes duration of at least six months, a validated questionnaire adjusted for paediatric population was applied.

Results: A total of 60 patients completed the questionnaire. Mean age was 13.2 years. Hypoglycaemia unawareness was present in 83.3%. Patients with hypoglycaemia unawareness had earlier onset of diabetes ($p < 0.05$), more years of disease ($p < 0.05$), and lower mean glycosylated haemoglobin on the two previous visits ($p < 0.05$). Twenty-one events of serious or severe hy-

poglycaemia were identified, which were more frequent in the hypoglycaemia unawareness group, although without statistical significance. There was no difference in hypoglycaemia unawareness scores between patients receiving continuous insulin infusion therapy and those receiving multiple daily injections.

Discussion: We found a higher proportion of patients with hypoglycaemia unawareness than described in the literature. The application of this questionnaire allowed the identification of patients at increased risk. Despite new therapeutic approaches, intensification of insulin regimens and the education provided to patients, there is still a long way to go in the prevention of hypoglycaemia.

Keywords: Awareness; Child; Diabetes Mellitus, Type 1; Hypoglycaemia/complications; Surveys and Questionnaires

Introdução

Em Portugal, a diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença que atinge cerca de 3365 crianças e jovens com idades entre os 0-19 anos, o que corresponde a 0,16% da população portuguesa neste escalão etário, número que se tem mantido estável nos últimos anos. Em 2014 foram diagnosticados 17,5 novos casos de DM1 por cada 100 000 jovens com idades compreendidas entre os 0-14 anos.¹

A hipoglicemia é a complicação mais frequente da insulino-terapia e uma consequência da intensificação do controlo metabólico. A hipoglicemia interfere com as atividades diárias e pode implicar elevada morbidade nas crianças e jovens com DM1.²⁻⁴

Os sinais e sintomas de hipoglicemia podem ser classificados em neuroglicopénicos ou autonómicos. Os primeiros são resultado da disfunção provocada no sistema nervoso central pela redução da concentração de glicose e incluem irritabilidade, confusão mental, dificuldades de concentração, alterações visuais, parestesias, cefaleias, convulsões e coma, podendo mesmo levar à morte. Os sintomas autonómicos incluem tremores, ansiedade, palpitações, sudorese, sensação de fome, boca seca, palidez e midríase. Os sinais autonómicos habitualmente precedem os neuroglicopénicos.⁵

Com o aumento do tempo da insulino-terapia, muitas crianças e jovens com DM1 experimentam uma alteração do padrão de sensibilidade à hipoglicemia, passando a apresentar sinais de neuroglicopenia antes dos sintomas autonómicos de alarme, que se tornam menos intensos e frequentes. Este fenómeno é designado de diminuição da sensibilidade à hipoglicemia.^{6,7}

A diminuição da sensibilidade à hipoglicemia afeta cerca de 25% dos adultos com DM1.⁸ Em idade pediátrica, a sua prevalência não está estabelecida,⁴ facto possivelmente relacionado com a dificuldade na interpretação dos seus sintomas, nomeadamente nos grupos etários mais baixos.

De acordo com a literatura, os mecanismos envolvidos na diminuição da sensibilidade à hipoglicemia são multifatoriais e incluem episódios recorrentes de hipoglicemia que alteram os mecanismos contra regulatórios hormonais.⁵⁻⁷

A diminuição da sensibilidade à hipoglicemia atrasa o tratamento e compromete a capacidade de procurar ajuda podendo culminar em hipoglicemia severa, com perda de conhecimento ou convulsões e coma.⁹ O risco de hipoglicemia severa está inversamente relacionado com a idade e controlo glicémico.⁴

Os principais fatores de risco para a diminuição da sensibilidade à hipoglicemia são o sexo feminino, a duração

da diabetes, a insulino-terapia intensiva, o melhor controlo metabólico, traduzido por valores mais baixos de hemoglobina glicosilada (Hb A1c), e a maior frequência e gravidade das hipoglicemias.¹⁰

Pensava-se que os episódios recorrentes de hipoglicemia podiam conduzir a sequelas neurocognitivas, particularmente em crianças mais jovens e quando associados a quadros convulsivos, embora estudos mais recentes não o confirmem.^{11,12}

A hipoglicemia severa constitui também uma fonte importante de ansiedade familiar e tem um impacto negativo na qualidade de vida destes doentes.¹³

A diminuição da sensibilidade à hipoglicemia pode ser revertida na maioria dos doentes mediante a evicção da hipoglicemia por um período de semanas a meses. Neste sentido, deverão ser estabelecidos objetivos e valores alvo de glicemia menos exigentes, deve ser estimulada e melhorada a contagem de hidratos de carbono, os períodos de exercício, de *stress* e de doença devem merecer especial atenção e as doses de insulina ajustadas, não devem ser efetuados aumentos amplos e abruptos das doses de insulina, a glicemia capilar deve ser medida o mais frequentemente possível e, caso se justifique e estejam disponíveis, podem ser utilizados sistemas de monitorização contínua da glucose que emitem um alarme quando o valor de glucose está abaixo do limite definido.¹⁴

Foi objetivo do presente estudo a avaliação do estado de sensibilidade à hipoglicemia num grupo de crianças e jovens com o diagnóstico de DM1 em seguimento na consulta de endocrinologia pediátrica de um hospital terciário.

As autoras pretenderam identificar os doentes com diminuição da sensibilidade à hipoglicemia de forma a implementar medidas preventivas e assim minimizar o risco e a ocorrência de hipoglicemias graves (necessidade de ajuda externa) e severas (com perda de conhecimento ou convulsões).

Métodos

Estudo transversal descritivo analítico, desenvolvido durante três meses no ano de 2015. Foram incluídos no estudo crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e os 18 anos, com o diagnóstico de DM1 há pelo menos seis meses e em seguimento na consulta de endocrinologia pediátrica de um hospital terciário, com periodicidade trimestral. Foram excluídas as crianças ou adolescentes com atraso de desenvolvimento psicomotor ou défice cognitivo.

Todos receberam, após o diagnóstico e regularmente

durante o seguimento em ambulatório, as mesmas indicações relativamente à prevenção, deteção e tratamento das hipoglicemias de acordo com as orientações da International Diabetes Federation / International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes.¹⁵ Todos os doentes possuíam glucagon, e os seus cuidadores tinham sido instruídos acerca do seu uso.

Os regimes de tratamento utilizados incluíam o esquema de múltiplas administrações diárias de insulina e a infusão contínua subcutânea de insulina.

Aplicou-se a estas crianças e adolescentes uma adaptação de um questionário validado em idade pediátrica,⁹ baseado numa ferramenta desenvolvida por Clarke e colaboradores.¹⁶ Trata-se de um questionário relativo aos episódios de hipoglicemia nos 12 meses precedentes, da sua frequência, dos sintomas acompanhantes e da sensibilidade a esses sintomas. O questionário foi aplicado pelo médico assistente durante uma consulta, com o consentimento verbal dos doentes e seus representantes legais. Neste trabalho, os doentes com uma pontuação igual ou inferior a três foram considerados como tendo uma sensibilidade normal à hipoglicemia e os que obtiveram uma pontuação igual ou superior a quatro foram classificados como tendo diminuição da sensibilidade à hipoglicemia. À semelhança do questionário original, foram também recolhidos dados relativos à frequência de hipoglicemia grave ou severa nos seis meses prévios.

O processo clínico individual foi consultado para a obtenção dos dois últimos valores de Hb A1c.

Considerou-se:

- Hipoglicemia: Glicemia capilar < 70 mg/dL.
- Hipoglicemia grave: Episódio de hipoglicemia com desorientação, confusão ou cansaço e com necessidade de ajuda para resolução.
- Hipoglicemia severa: Episódio de hipoglicemia acompanhado de perda do conhecimento ou convulsões e que tenha requerido a administração de glucagon ou glicose intravenosa.

Para a análise estatística dos dados foi utilizada a versão 19.0 do programa estatístico SPSS (Chicago, IL, EUA). Nas comparações entre grupos, foram utilizados os testes de qui-quadrado e Mann Whitney U, considerando-se um nível de significância de 0,05.

Resultados

Durante os três meses de estudo, 60 doentes responderam ao questionário (40,3% do total de doentes em seguimento). A média de idades foi $13,2 \pm 3,4$ anos e 55% eram do sexo feminino. A Hb A1c média das duas consultas anteriores foi $8,8 \pm 1,5\%$.

As características clínicas do total da amostra e dos dois grupos (sensibilidade normal à hipoglicemia e diminuição da sensibilidade à hipoglicemia) são apresentadas na Tabela 1. A diminuição da sensibilidade à hipoglicemia estava presente em 83,3% dos doentes. Não foram encontradas diferenças no que diz respeito ao sexo ou duração da doença. No entanto, os doentes com diminuição da sensibilidade à hipoglicemia tiveram um início da doença numa idade mais precoce ($p < 0,05$), mais anos de doença ($p < 0,05$) e tiveram médias de Hb A1C mais baixas nas duas consultas prévias ($p < 0,05$). Não houve diferença da sensibilidade à hipoglicemia entre os doentes com infusão contínua subcutânea e os com esquema de múltiplas administrações de insulina ($p = 0,263$).

Nos seis meses prévios, foram identificados 18 episódios de hipoglicemia grave correspondentes a 10 doentes (16,7%), não se encontrando diferenças entre os dois grupos relativamente à frequência destes episódios. Relativamente às hipoglicemias severas, foram registados três episódios, originando uma incidência global de cinco episódios por 100 doentes-ano. Todos os casos de hipoglicemia severa tinham diminuição da sensibilidade à hipoglicemia e eram rapazes, apresentavam idades compreendidas entre os 9 e os 17 anos, e um caso tinha diabetes com mais de cinco anos de evolução.

Tabela 1. Características das crianças e adolescentes da amostra de acordo com a sua sensibilidade à hipoglicemia

	Total	NSH	DSH	p
n (%)	60	10 (16,7%)	50 (83,3%)	--
Sexo (masculino / feminino)	27 / 33	7/3	20 / 30	0,097
Idade no diagnóstico (anos) (média ± DP)	$7,2 \pm 3,8$	$9,5 \pm 2,4$	$6,7 \pm 3,9$	< 0,05
Idade no questionário (anos) (média ± DP)	$13,2 \pm 3,4$	$13,4 \pm 3,0$	$13,2 \pm 3,5$	0,937
Duração da doença (anos) (média ± DP)	$6,0 \pm 3,3$	$3,8 \pm 2,2$	$6,4 \pm 3,3$	< 0,05
Hb A1c (duas últimas consultas) (%) (média ± DP)	$8,8 \pm 1,5$	$9,5 \pm 1,1$	$8,6 \pm 1,5$	< 0,05
Episódios de hipoglicemia grave nos últimos seis meses (nº)	18	5	13	0,690
Infusão contínua insulina subcutânea / múltiplas administrações	16 / 44	1 / 9	15 / 35	0,263

Hb A1c - hemoglobina glicosilada; nº - numero; NSH - normal sensibilidade à hipoglicemia; DP - desvio padrão; DSH - diminuição da sensibilidade à hipoglicemia.

A Tabela 2 apresenta as diferenças entre os diabéticos de acordo com o tempo de evolução da doença. A diminuição da sensibilidade à hipoglicemia foi mais frequente no grupo com mais de cinco anos de evolução de doença ($p < 0,05$), o que está de acordo com o maior número de hipoglicemias graves nos últimos seis meses neste grupo.

Na amostra em estudo, e segundo os critérios supra-citados, 83,3% dos doentes apresentavam diminuição da sensibilidade à hipoglicemia, um valor superior ao referido na maioria dos estudos,^{2,9} embora não sejam conhecidos estudos na população portuguesa. A média de Hb A1c foi de 8,8%, superior aos 7,5% (limite superior) recomendados para esta faixa etária.

Tabela 2. Características das crianças e adolescentes de acordo com o tempo de evolução da diabetes

	≤ 5 anos	> 5 anos	<i>p</i>
n (%)	27 (45%)	33 (55%)	--
Sexo (masculino / feminino)	15 / 12	12 / 21	0,193
Idade no diagnóstico (anos) (média ± DP)	9,7 ± 3,5	5,2 ± 2,8	< 0,05
Idade no questionário (anos) (média ± DP)	12,8 ± 3,3	13,5 ± 3,4	0,418
Hb A1c (duas últimas consultas) (%) (média ± DP)	9,1 ± 1,7	8,5 ± 1,2	0,152
Episódios de hipoglicemia grave nos últimos seis meses (%)	6	12	0,324
Diminuição da sensibilidade à hipoglicémia (%)	19	31	< 0,05

DP - desvio padrão; Hb A1c - hemoglobina glicosilada; n^o - número.

Discussão

Três quartos dos casos de DM1 são diagnosticados em crianças e adolescentes com menos de 18 anos. A hipoglicemia, causada por excesso de insulina ou associada a outros fatores, é um fenómeno inerente e praticamente inevitável associado ao tratamento da DM1. A idade pediátrica representa um desafio importante; os padrões de alimentação e de atividade física são variáveis, o que torna difícil o doseamento adequado da insulina, a capacidade de detetar os sinais e sintomas de hipoglicemia é limitada e a apresentação é, muitas vezes, atípica.¹⁷ O medo da hipoglicemia, sentido pela própria criança, mas sobretudo pelos pais e familiares, limita a adesão à terapêutica e dificulta o controlo glicémico.¹⁸ Aproximadamente 40% dos diabéticos tipo 1 terão diminuição da sensibilidade à hipoglicemia durante o curso da sua doença.¹⁰

São conhecidos vários fatores de risco para a diminuição da sensibilidade à hipoglicemia, incluindo o sexo feminino, uma maior duração da doença, esquemas de insulina intensivos e agressivos com objetivos exigentes, um melhor controlo metabólico com níveis mais baixos de hemoglobina glicosilada, episódios frequentes de hipoglicemia e hipoglicemias graves.^{10,19} Entre os mecanismos que explicam a diminuição da sensibilidade à hipoglicemia, destaca-se o défice de secreção de hormonas contra regulatórias, fenómeno conhecido como insuficiência autonómica associada à hipoglicemia (IAAH). Contrariamente ao que acontece nos doentes com normal sensibilidade à hipoglicémia, há diminuição da produção de catecolaminas, cortisol e glicagina em resposta à hipoglicemia.²⁰

Embora não se tenha verificado uma diferença estatisticamente significativa quanto ao sexo, comparativamente aos doentes com sensibilidade normal à hipoglicemia os doentes com diminuição da sensibilidade à hipoglicemia foram diagnosticados numa idade mais precoce, tinham mais anos de doença, uma média de Hb A1c mais baixa e um maior número de hipoglicemias graves nos últimos seis meses.

Destacam-se ainda os 16 episódios de hipoglicemia grave, mais frequentes nos doentes com mais de cinco anos de doença e com diminuição da sensibilidade à hipoglicemia, e os três episódios de hipoglicemia severa, isto é, episódios de hipoglicemia acompanhados de perda do conhecimento ou convulsões. Embora anteriormente se pensasse que crianças expostas a estes episódios pudessem estar em risco de danos neurológicos permanentes, os estudos atuais não o confirmam,^{11,12} não sendo, contudo, de menosprezar o impacto na qualidade de vida, psicológico, económico e social que estes episódios acarretam.

Apesar de na literatura ser referido que os sistemas de infusão subcutânea contínua de insulina são uma forma de prevenir as hipoglicemias e a diminuição da sensibilidade à hipoglicemia,^{21,22} sendo essa uma das suas indicações, nesta população não se verificou diferença estatisticamente significativa, no que concerne à sensibilidade à insulina, entre os doentes sob sistemas de infusão subcutânea contínua de insulina e aqueles sob esquema intensivo com múltiplas administrações de insulina. Para este fenómeno, pode contribuir o facto de apenas 16 indivíduos (26,6%) estarem sob sistemas de infusão subcutânea contínua de insulina.

Contudo, embora não se tenha verificado particular diferença nesta população entre as duas formas terapêuticas consideradas, os sistemas de infusão subcutânea contínua de insulina continuam a ser recomendados nos doentes com hipoglicemias frequentes.⁶

Os sistemas de monitorização contínua da glucose constituem um importante avanço tecnológico na tentativa de detetar e tratar as hipoglicemias o mais precocemente possível, sobretudo durante o período noturno. Infelizmente, estes sistemas não estão amplamente disponíveis e são pouco utilizados em Portugal.

Apesar da importância que atribuem a este estudo (ausência de conhecimento doutro estudo semelhante realizado em Portugal) as autoras consideram que existem algumas limitações, nomeadamente o tamanho reduzido da amostra e o facto de refletir a experiência passada e se basear naquilo que o doente é capaz de reportar, podendo conduzir a um viés da informação fornecida.

A melhor forma de prevenir a diminuição da sensibilidade à hipoglicemia e as suas consequências é prevenir as hipoglicemias. Assim, o tratamento da diabetes deve ser personalizado e os objetivos de glicemia ajustados a cada doente, tendo em conta o seu perfil glicémico, hábitos alimentares e atividade física, sem menosprezar a importância de um bom controlo metabólico. A utilização de questionários para identificação dos doentes com diminuição da sensibilidade à hipoglicemia pode constituir uma importante ferramenta preventiva, sobretudo nos grupos de maior risco (sexo feminino, maior duração de doença, valores de Hb A1c mais baixos, episódios frequentes de hipoglicemia, especialmente se grave ou severa). Nos doentes com diminuição da sensibilidade à hipoglicemia será importante rever alvos glicémicos e de Hb A1c, tolerando valores mais elevados. A autovigilância da glicemia deve ser estimulada e os doentes incentivados a tratar a hipoglicemia o mais precocemente possível e sobretudo, investir na

formação proporcionada aos doentes e cuidadores de forma a reconhecerem e tratarem de forma precoce e adequada a hipoglicemia.

O QUE ESTE ESTUDO TRAZ DE NOVO

- Foi encontrada uma elevada prevalência de diminuição da sensibilidade à hipoglicemia numa amostra de crianças com Diabetes *mellitus* tipo 1.
- Foram identificados grupos de risco para a diminuição da sensibilidade à hipoglicemia: início de doença em idades mais precoces, maior duração de doença e médias de hemoglobina A1C mais baixas.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Correspondência

Sílvia Neto
silvia7neto@hotmail.com
Avenida 25 de Abril, nº29, 2025-301 Amiais de Baixo, Portugal

Recebido: 16/03/2017

Aceite: 13/06/2017

Referências

1. Observatório da Diabetes. Diabetes: Factos e números. O ano de 2014. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 2015.
2. Barkai L, Vámosi I, Lukács K. Prospective assessment of severe hypoglycaemia in diabetic children and adolescents with impaired and normal awareness of hypoglycaemia. *Diabetologia* 1998;41:898-903.
3. Gonder-Frederick LA, Zrebiec JF, Bauchowitz AU, Ritterband LM, Magee JC, Cox DJ, et al. Cognitive function is disrupted by both hypo- and hyperglycemia in school-aged children with type 1 diabetes: A field study. *Diabetes Care* 2009;32:1001-6.
4. Graveling AJ, Noyes KJ, Allerhand MH, Wright RJ, Bath LE,

Deary IJ, et al. Prevalence of impaired awareness of hypoglycemia and identification of predictive symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014;15:206-13.

5. Nery M. Hipoglicemia como fator complicador no tratamento da diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:288-98.

6. Martín-Timón I, Del Cañizo-Gomez FJ. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes* 2015;6:912-26.

7. Ogundipe OO, Geddes J, Leckie AM, Frier BM. Impaired hypoglycaemia awareness and employment in people with

- type 1 diabetes. *Occup Med* 2011;61:241-6.
8. 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.
 9. Ly TT, Gallego PH, Davis EA, Jones TW. Impaired awareness of hypoglycemia in a population-based sample of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1802-6.
 10. Czyzewska K, Czerniawska E, Szadkowska A. Prevalence of hypoglycemia unawareness in patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2012;13:77.
 11. Blasetti A, Chiuri RM, Tocco AM, Di Giulio C, Mattei PA, Ballone E, et al. The effect of recurrent severe hypoglycemia on cognitive performance in children with type 1 diabetes: A meta-analysis. *J Child Neurol* 2011;26:1383-91.
 12. 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.
 13. Anderbro T, Gonder-Frederick L, Bolinder J, Lins PE, Wredling R, Moberg E, et al. Fear of hypoglycemia: Relationship to hypoglycemic risk and psychological factors. *Acta Diabetol* 2015;52:581-9.
 14. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005;28:1245-9.
 15. Ogle G, Middlehurst A, Silink M, Hanas R. Pocketbook for management of diabetes in childhood and adolescence. Watermael-Boitsfort: International Diabetes Federation; 2013.
 16. 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.
 17. Seaquist E, 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1845-59.
 18. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37:2034-54.
 19. Pambianco GL, Costacou T, Orchard TJ. Does hypoglycemia unawareness (HU) differ by gender in type 1 diabetes (T1D)? *Diabetes* 2009;58:A544.
 20. Reno CM, Litvin M, Clark AL, Fisher SJ. Defective counterregulation and hypoglycemia unawareness in diabetes: Mechanisms and emerging treatments. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:15-38.
 21. Jones TW, Davis EA. Hypoglycemia in children with type 1 diabetes: Current issues and controversies. *Pediatr Diabetes* 2003;4:143-50.
 22. Alemzadeh R, Palma-Sisto P, Holzum M, Parton E, Kicher J. Continuous subcutaneous insulin infusion attenuated glycemic instability in preschool children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:339-47.