

Educación terapéutica en diabetes

¿Cómo cuantificar la variabilidad glucémica?

How to evaluate glycemic variability?

M.S. Ruiz de Adana, M. Domínguez-López, M.J. Tapia, M. de la Higuera, S. González, F. Soriguer

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Unidad de Diabetes. Hospital Universitario «Carlos Haya». Málaga

Resumen

La insulino terapia intensiva se asocia con fluctuaciones glucémicas que pueden tener un efecto negativo en las complicaciones agudas y crónicas y en la calidad de vida de los pacientes con diabetes, por lo que su control es un objetivo terapéutico de primer nivel. La atención diabetológica de calidad supone actualmente la incorporación al seguimiento diabetológico de medidas de variabilidad glucémica como los valores promedio (hemoglobina glicosilada [HbA_{1c}], glucemias medias, número de hipo- o hiperglucemias), las variaciones glucémicas (desviación estándar [DE] y coeficientes de variación de glucemias, valor M, MAGE [*mean amplitude of the largest glycaemic*], media de las diferencias diarias [MDD] e índice de labilidad [IL]), y el riesgo de valores extremos bajos, elevados o ambos. Para cuantificar las hipoglucemias, disponemos de procedimientos para su valoración, así como del *HYPO score* y otros *scores* específicos para las «no percibidas». Todos estos índices introducen criterios objetivos que permiten establecer categorías de pacientes en la toma de decisiones ante las nuevas y complejas propuestas terapéuticas diabetológicas (infusores de insulina, trasplantes de tejido pancreático, etc.), así como valorar el impacto metabólico de éstas.

Palabras clave: diabetes inestable, hipoglucemias graves, variabilidad glucémica.

Abstract

Intensive insulin therapy is associated with glycemic fluctuations, which may have negative effects on acute and chronic complications and quality of life of patients with diabetes, being the possibility of controlling them a first level therapeutic objective. A good diabetes care implies the incorporation of measures of the glycemic instability such as average measures (HbA_{1c} , glycemic average, number of hypo or hyperglycemic events), measures of glycemic variations (standard deviation, glycemic coefficient of variation, M-value, MAGE, MODD and lability index) and measures of risk for extreme values either low or high values, or both. To determine the number of hypoglycaemic events, it is simply possible to quantify them, using a hypo score or specific scores for hypoglycaemia unawareness episodes. These indexes will permit the use of objective criteria and categorization of patients before complex therapeutic decisions such as insulin infusion systems, pancreas transplantation, etc. were made, as well as to evaluate the metabolic impact of them.

Keywords: brittle diabetes, glucose variability, severe hypoglycemia.

Introducción

La monitorización ambulatoria de la glucemia capilar y el registro continuo de la glucosa intersticial han demostrado la inestabilidad del control glucémico en la diabetes tipo 1 (DM1). El estado actual de las terapias para la diabetes

Fecha de recepción: 3 de enero de 2008

Fecha de aceptación: 29 de enero de 2008

Correspondencia:

M.^a Soledad Ruiz de Adana Navas. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Unidad de Diabetes. Hospital Universitario «Carlos Haya». La Vihuela, 41. 29010 Málaga. Correo electrónico: ruizdeadana@telefonica.net

Lista de acrónimos citados en el texto:

ADA: American Diabetes Association; ADRR: *average daily risk range*; DCCT: Diabetes Control Complications Trial; DE: desviación estándar; DM1: diabetes tipo 1; HbA_{1c} : hemoglobina glicosilada; HBG: *high blood glucose index*; IL: índice de labilidad; LBG: *low blood glucose index*; MAGE: *mean amplitude of the largest glycaemic excursions*; MDD: media de las diferencias diarias.

dista mucho de acercarse al ideal, lo que resulta en fluctuaciones glucémicas que pueden tener un efecto negativo en la incidencia de complicaciones agudas y crónicas. Aunque la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) es la medida estándar del control glucémico promedio¹, con capacidad de predecir las complicaciones crónicas en la DM1² y la diabetes tipo 2³, el DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) también confirmó que la HbA_{1c} no es el más completo de los marcadores del grado de glucemia. Otros hechos relacionados con el control glucémico, que no se reflejan en la HbA_{1c} , pueden modificar el riesgo de complicaciones crónicas, llegando a sugerir que el riesgo de complicaciones podría ser altamente dependiente de la extensión de las fluctuaciones glucémicas posprandiales. Además, no hay que olvidar que la elevada variabilidad

glucémica es un factor de riesgo para las hipoglucemias. Los pacientes con mayores fluctuaciones tienen mayores hiperglucemias, pero también hipoglucemias⁴.

Actualmente se asume que la variabilidad glucémica en combinación con la HbA_{1c} puede ser un indicador más fiable del control glucémico y del riesgo de complicaciones a largo plazo que la HbA_{1c} por sí sola. Parece esencial, por tanto, en el tratamiento actual de la diabetes, la incorporación de los mejores métodos disponibles para evaluar la variabilidad glucémica⁵ a fin de:

- Establecer un diagnóstico riguroso de perfil metabólico, con cuantificación y estadificación del mismo junto a marcadores pronóstico de riesgo de valores glucémicos extremos.
- Trabajar con nuevas dianas terapéuticas.
- Definir criterios objetivables que justifiquen la toma de decisiones terapéuticas en situaciones diabetológicas específicas, permitiendo evaluar los cambios generados por las nuevas propuestas, las cuales, además de costosas, pueden llegar a ser muy agresivas, como la infusión subcutánea continua de insulina, los sistemas de infusión de insulina implantables, los trasplantes de islotes y los de páncreas aislado.

Variabilidad glucémica y riesgo de complicaciones crónicas

Aunque no se ha demostrado que la variabilidad glucémica sea un factor adicional específico en el desarrollo de las complicaciones microvasculares⁶, parece ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones macrovasculares. Cada vez más autores⁷ señalan que la HbA_{1c} no explica completamente el riesgo de complicaciones crónicas y aportan evidencia científica de cómo las fluctuaciones glucémicas *in vitro* son más dañinas en muchos tipos celulares que las concentraciones elevadas estables de glucosa. Este efecto se asocia a la posibilidad de que las fluctuaciones glucémicas puedan originar más radicales libres comparadas con niveles glucémicos elevados de manera estable, desempeñando un papel en la patogénesis de las complicaciones diabetológicas⁸. La evidencia del efecto dañino de la hiperglucemia posprandial en las complicaciones diabetológicas macrovasculares ha empezado a influir en las guías clínicas de algunas sociedades científicas, por lo que corregir y mejorar las fluctuaciones glucémicas ha de integrarse en las estrategias para la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en la diabetes.

Tabla 1. Medidas para la evaluación del control glucémico

1. Medidas de promedios

- a) HbA_{1c}
- b) Glucemias medias
- c) Número de episodios hipoglucémicos (<70 mg/dL) e hiperglucémicos (>180 mg/dL)

2. Medidas de variabilidad glucémica

- a) DE de las glucemias
- b) CV (coeficiente de variación porcentual) de las glucemias
- c) Valor M
- d) MAGE (*mean amplitude glycaemic excursions*)
- e) MDD (media de las diferencias diarias)
- f) IL (índice de labilidad)

3. Medidas de riesgo de valores extremos

- a) LBGI (*low blood glucose index*)
- b) HBGI (*high blood glucose index*)
- c) ADRR (*average daily risk range*)

4. Datos derivados de la monitorización continua de glucosa (CGMS®, GUARDIAN®, Paradigm® REAL-Time, GlucoDay®)

5. Evaluación de hipoglucemias

- a) Cuantificación de hipoglucemias percibidas y desapercibidas
- b) LBGI
- c) HYPO score
- d) Hipoglucemias desapercibidas
 - Score de Gold
 - Score de Clarke
 - Score de Pedersen-Bjergaard

Medidas de control glucémico

Las medidas para la evaluación del control glucémico se recogen en la (tabla 1)⁹.

Medidas de promedios

Ni la glucemia media ni la HbA_{1c} pueden cuantificar la variabilidad glucémica directamente. El promedio de glucosa de un mes tiene una correlación significativa con hiperglucemias futuras (glucosa >180 mg/dL; r= 0,67) y ninguna correlación con las hipoglucemias. Por otra parte, el tradicional recuento de los episodios hipo- e hiperglucémicos no tiene en cuenta la extensión de éstos.

Medidas de variabilidad glucémica

Puesto que los niveles glucémicos no siguen necesariamente una distribución normal, la desviación estándar (DE) es de utilidad limitada y se relaciona más con la variabilidad de los niveles glucémicos altos que con la de los valores en los límites de la hipoglucemia. La DE de la glucosa de un mes posee una correlación significati-

va con las hiperglucemias futuras (glucosa >180 mg/dL; $r=0,50$), pero no con las hipoglucemias.

En 1965, Schlichtkrull et al.¹⁰ idearon el «valor M» en un intento de introducir un índice estandarizado de buen control. El valor M es una medida de la distancia a la que se encuentra un valor de glucosa dado en relación con un valor estándar arbitrario (120 mg/dL, 6,7 mmol/L en el artículo original). No distingue entre hiper- e hipoglucemia, aunque al tratarse de una función logarítmica, la hipoglucemia tiene un peso extra.

En 1970, Service et al.¹¹ introdujeron el índice MAGE (*mean amplitude of the largest glycaemic excursions*), diseñado para contabilizar los cambios en la glucosa que excedían una DE en un perfil de glucemias tomadas durante 48 h. Como las fluctuaciones glucémicas se cuentan sólo si exceden una DE, los pacientes con amplias DE pueden presentar una baja puntuación.

El MDD (media de las diferencias diarias) fue introducido por Molnar et al. en 1972¹². Estos investigadores tomaron muestras de glucosa cada cinco minutos durante 48 h y restaron los valores de glucemia desde los correspondientes valores obtenidos en el mismo momento al día siguiente. El MDD resultó de la media de estas 576 diferencias. Otros autores posteriormente simplificaron este índice para utilizar menos puntos de tiempo¹³ o tomar en cuenta sólo los preprandiales.

El índice de labilidad (IL), introducido recientemente por Ryan et al.¹⁴ a fin de evaluar la labilidad metabólica y su posible mejoría en pacientes candidatos a trasplante de islotes, es una extensión de este principio. Requiere al menos cuatro glucemias capilares por día durante cuatro semanas. Se calcula como la suma de todos los cuadrados de las diferencias en lecturas de glucosa consecutivas divididas por el intervalo de tiempo entre las lecturas. La mayoría de los sujetos presentan puntuaciones de <300 mmol/12 h/semana. El percentil 75 es 329 mmol/12 h/semana, mientras que el percentil 90 es 433 mmol/12 h/semana. Puntuaciones superiores indican labilidad glucémica severa.

Medidas de riesgo de valores extremos

Por su diseño, el LBGi (*low blood glucose index*) y el HBGI (*high blood glucose index*) son específicamente predictores de hipo- e hiperglucemia, respectivamente, y son mejores predictores de sus respectivos campos que el compuesto ADRR (*average daily risk range*) recientemente

introducido por Kovatchev et al.⁴. Así, un valor del LBGi <2,5 corresponde a un bajo riesgo de hipoglucemia y un valor >5 a un alto riesgo. El ADRR está diseñado para ser sensible tanto a las hipo- como a las hiperglucemias y se obtiene fácilmente desde las lecturas de autoanálisis, previa transformación logarítmica para normalizar la escala de valores glucémicos. El ADRR se computa a partir de 3-5 glucemias/día recogidas durante un mes. No requiere días consecutivos, pero sí un mínimo de 14. Además, la dependencia del ADRR del número de lecturas/día es marginal e indirecta (derivada de la mayor probabilidad de capturar valores extremos glucémicos con medidas más frecuentes), ya que sólo los dos valores extremos de cada día entran en el cálculo. La nueva medida combina el LBGi y el HBGI, y está basada en la normalización de la escala glucémica y la teoría del análisis de riesgo de los datos glucémicos¹⁴. La ventaja de tal combinación es que un solo índice de riesgo es igualmente predictivo de fluctuaciones hiper- e hipoglucémicas, lo cual resuelve el problema de la mayoría de las cuantificaciones de la variabilidad glucémica, que es la insensibilidad a la hipoglucemia¹⁵. Este problema se debe a la asimetría de la escala glucémica y es común para la DE de los valores glucémicos, los rangos intercuartílicos, el MAGE y otros. Tras compararlo con las principales medidas de variabilidad glucémica, los autores han comunicado que posee una similar sensibilidad para predecir futuros valores hiper- e hipoglucémicos, siendo por este carácter integrador superior a todas las medidas de variabilidad previamente conocidas e igualmente fiable para las diabetes tipo 1 y 2.

Entre las ventajas del ADRR están que puede ser fácilmente implementado en un *software* y que, al no tratarse de una medida relativa (como la DE), permite definir valores de corte y estratificar en categorías de riesgo (bajo riesgo <20; riesgo moderado: 20-40; alto riesgo >40). Kovatchev et al.⁴ han comunicado que en un grupo de personas con diabetes tipo 1 y 2, el 20% fueron calificadas de bajo riesgo, el 52% de riesgo moderado y el 28% de alto riesgo.

Hipoglucemias

Las hipoglucemias han sido identificadas como la barrera principal para el óptimo manejo diabético¹⁵. El DCCT concluyó que sólo un 8% de las hipoglucemias severas futuras podrían ser explicadas desde variables conocidas¹⁶ como la HbA_{1c}, que es un pobre factor pronóstico de episodios hipoglucémicos¹⁷. Aunque de manera limitada, las medidas específicas de variabilidad pueden llegar a explicar hasta un 40-50% de la varianza de hipoglucemias futuras¹⁷⁻²⁰. De he-

cho, el reciente consenso emitido por la American Diabetes Association (ADA) sobre hipoglucemias concluye que «la historia de hipoglucemias severas y bajos niveles de HbA_{1c} tiene una capacidad limitada para predecir episodios adicionales, mientras que más del 50% de hipoglucemias pueden ser predichas mediante el análisis de la variabilidad de los datos de la automonitorización de glucosa en el tiempo»²¹.

En el abordaje de algunos pacientes, es crucial la cuantificación de la frecuencia tanto de las hipoglucemias en general, como de las hipoglucemias desapercibidas en particular.

El LBG1, que valora el riesgo de hipoglucemia severa, es un índice de variabilidad que se centra en los valores bajos²². Este índice integra la frecuencia y extensión de las hipoglucemias automonitorizadas. Sus fórmulas están incluidas en el apéndice on-line <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-1386> y pueden predecir del 40 al 55% de futuras hipoglucemias severas (en seis meses)²³. Recientemente, Cox et al.²⁵ han desarrollado un algoritmo que utiliza los datos de glucemias capilares y el LBG1 con el objetivo de identificar modelos de perfiles glucémicos que acompañan a las hipoglucemias severas. Utilizando estos algoritmos, los autores son capaces de predecir el 58-60% de hipoglucemias severas inminentes (<24 h) con sólo tres glucemias capilares previas. Este potencial de predecir más de la mitad de los episodios hipoglucémicos severos inminentes en función de datos de las glucemias capilares tiene implicaciones, en cuanto que puede ayudar a los pacientes a promover cambios para evitar estas hipoglucemias, por ejemplo, aumentando el umbral de vigilancia (mediante la realización de más autoanálisis), estando más atentos a los signos de alarma y reduciendo la dosis insulínica, entre otros.

El HYPO *score* utiliza un sistema de puntuación (disponible en <http://diabetes.diabetesjournals.org>) que requiere un paciente colaborador que apunte todos los episodios hipoglucémicos y las glucemias capilares correspondientes durante cuatro semanas, así como un recuerdo de todos los episodios hipoglucémicos severos ocurridos en los 12 meses anteriores. Se asignan puntos a cada episodio hipoglucémico, con puntos extra dependiendo de la severidad de los síntomas neuroglucopénicos asociados. Además, se agregan más puntos extra si se necesita asistencia externa, y no se añade ningún punto extra si los síntomas autonómicos han sido adecuados para detectar y solucionar la hipoglucemia. Así, por ejemplo, un HYPO *score* de 1.047 (percentil 90) indica que el paciente presenta severos problemas de hipoglucemias¹⁵.

Con los años, muchos pacientes con DM1 experimentan un cambio en los síntomas de alarma ante las hipogluce-

mias, con una reducción en la intensidad de los mismos, un cambio en su perfil, o ambos²⁵. Las hipoglucemias desapercibidas se asocian con seis veces mayor frecuencia de hipoglucemias severas y son un factor de riesgo para este problema^{26,27}. La identificación de individuos con hipoglucemias desapercibidas es importante en cuanto que permite modificar dianas glucémicas y ajustar la terapia insulínica para minimizar el riesgo de hipoglucemias.

Recientemente, Geddes et al.²⁴ han comparado los tres métodos que existen actualmente para valorar las hipoglucemias desapercibidas en 80 pacientes con DM1, esto es, los *scores* de Gold et al.²⁸, Clarke et al.²⁹ y Pedersen-Bjergaard et al.³⁰. Aunque ninguno de los métodos utilizados puede ser considerado totalmente válido y fiable, este análisis concluye que para fines clínicos y de investigación, los métodos de Clarke y de Gold pueden ser utilizados preferentemente, bien de forma separada o combinados, a fin de identificar a las personas con DM1 e hipoglucemias desapercibidas. Con estos métodos se detecta que un 24-26% de pacientes con DM1 padecen este problema, con una fuerte correlación entre ambos métodos ($r=0,868$). El método de Pedersen-Bjergaard sobrestima la prevalencia de estas hipoglucemias indetectables y no debe ser utilizado en el contexto clínico.

Nuevas propuestas de cuantificación de variabilidad glucémica

Hoy en día, la posibilidad de valoración casi continua de la glucemia intersticial (Continuous Glucose Monitoring System [CGMS][®], GUARDIAN[®] [Medtronic], Paradigm[®] REAL-Time [Medtronic] y GlucoDay[®] [Menarini]) está introduciendo nuevas herramientas para el desarrollo de medidas más sofisticadas y precisas, obviando la necesidad de muchas mediciones glucémicas para visualizar un día normal. Estos sistemas permiten llevar a cabo parámetros de cuantificación idénticos utilizando los valores glucémicos obtenidos con las nuevas tecnologías³⁰. Sin embargo, no existen aún estándares publicados de cuantificaciones de variabilidad utilizando valores de glucemia intersticial.

Aplicabilidad

Aunque la descarga de valores glucémicos desde los glucómetros está disponible desde finales de los años ochenta y los programas informáticos de cálculo de valores medios, DE y tiempos en hipo-, hiper- y normoglucemia lo están desde la década de los noventa, sólo el 10-15% de los diabetólogos los utilizan. La principal razón es la falta de tiempo clínico junto a la realidad de que las medidas disponibles hasta ahora (media y DE) no valoran con precisión la variabilidad glucémica. En el momento actual se hace necesario un consenso en torno a cuáles serían las

mejores medidas de variabilidad glucémica, que deberían valorarse e incluirse en el *software* de los glucómetros. La incorporación de estas medidas a la clínica diabetológica nos acercará a diagnósticos más precisos de inestabilidad metabólica, a su cuantificación, a la categorización de pacientes y al cálculo de riesgos de hipo- e hiperglucemias, ayudando a perfilar el diseño y la evaluación de las estrategias terapéuticas apropiadas para cada situación.

A medida que la cuantificación de la labilidad y de las hipoglucemias vaya ampliándose, la definición de «*brittle diabetes*» empezará a determinarse por modelos matemáticos más que clínicos (más de tres ingresos por cetoacidosis en dos años, y/o más de tres hipoglucemias severas al año) y el número de pacientes clasificados como «*inestables*» aumentará, apareciendo incluso distintas categorías de enfermos. La categorización de estos individuos y el diseño de estrategias terapéuticas adaptadas a cada una de esas categorías puede ser importante para corregir los problemas antes de que se perpetúen en el tiempo. Ejemplo de ello es cómo el NIH Clinical Islet Transplantation Trial Consortium ha incorporado estas cuantificaciones y sugerido que, para la indicación de trasplante de islotes, deberían incluirse pacientes que en un periodo evaluativo de seis meses presentaran uno de los siguientes tres factores: reducida sensibilidad a hipoglucemias (*score* de Clarke $\geq e$ HYPO *score* \geq percentil 90 –1047–) o labilidad metabólica severa (índice de labilidad \geq percentil 90-433) $\rightarrow \geq 423$ – y IL \geq percentil 75- ≥ 329).

Futuros estudios deberán evaluar si el *feedback* entre las distintas medidas de variabilidad glucémica, los pacientes y los clínicos resulta en mejoras del control glucémico y la calidad de vida de los pacientes con diabetes en tratamiento con insulina. ■

Bibliografía

- Aaby Svendsen P, Lauritzen T, Soegard U, Nerup J. Glycosylated haemoglobin and steady-state mean blood glucose concentration in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1982;23:403-5.
- Santiago JV. Lessons from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Control and Complications Trial*. *Diabetes*. 1993;42:1549-54.
- UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998;352:837-53.
- Kovatchev BP, Cox DJ, Kumar A, Gonder-Frederick L, Clarke WL. Algorithmic evaluation of metabolic control and risk of severe hypoglycaemia in type 1 and type 2 diabetes using self monitoring blood glucose. *Diabetes Technol Ther*. 2003;5:817-28.
- Selam JL. How to measure glycaemic instability. *Diabetes Metab*. 2000;26:148-51.
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1486-90.
- Hirsch IB, Brownlee MJ. Should minimal blood variability become the gold standard of glycaemic control? *J Diabetes Complications*. 2005;19:178-81.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414:813-20.
- Kovatchev B, Otto E, Cox D, Gonder-Frederick L, Clarke W. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:2433-8.
- Schlichtkrull J, Munk O, Jersild M. The M-value, an index of blood sugar control in diabetics. *Acta Med Scand*. 1965;177:95-102.
- Service F, Molnar G, Rosevear J, Ackerman E, Gatewood L, Taylor W. Mean amplitude of glycaemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes*. 1970;19:644-55.
- Molnar GD, Taylor WF, Ho MM. Day to day variation of continuously monitored glycaemia: a further measure of diabetic instability. *Diabetologia*. 1972;8:342-8.
- McCall AL, Cox DJ, Daniel J, Crean J, Gloster M, Kovatchev BP. A novel analytical method for assessing glucose variability: using CGMS in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2006;8:644-53.
- Ryan EA, Shandro T, Green K, Paty BW, Senior PA, Bigam D, et al. Assessment of the severity of hypoglycaemia and glycaemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. *Diabetes*. 2004;53:955-62.
- Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Young-Hyman D, Schlundt D, Clarke W. Assessment of risk for severe hypoglycaemia among adults with IDDM: validation of the low blood glucose index. *Diabetes Care*. 1998;21:1870-5.
- Cryer PE, Davis SN, Sharnoon H. Hypoglycaemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:1902-12.
- American Diabetes Association Work-group on Hypoglycaemia. Defining and reporting hypoglycaemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1245-9.
- Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, et al. Methods for quantifying self-monitoring blood glucose profiles exemplified by an examination of blood glucose patterns in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2002;4:295-303.
- Cox DJ, Kovatchev BP, Julian DM, Gonder-Frederick LA, Polonsky WH, Schlundt DG, et al. Frequency of severe hypoglycaemia in IDDM can be predicted from self-monitoring blood glucose data. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1659-62.
- Hirsch IB. Glycemic variability: it's not just about A1C anymore! *Diabetes Technol Ther*. 2005;7:780-3.
- Cox DJ, Gonder Frederick L, Ritterband L, Clarke W, Kovatchev B. Prediction of severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2007;30:1370-3.
- Frier BM, Fisher BM. Impaired hypoglycaemic awareness. En: *Hypoglycaemia in clinical diabetes*. Fisher BM, Frier BM (eds.). Chichester: John Wiley & Sons, 1999;11-146.
- Pramming S, Thosteinsson B, Bendtson I, Blinder C. Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet Med*. 1991;8:217-22.
- Geddes J, Eright R, Zammit N, Deary I, Frier B. An evaluation of methods of assessing impaired awareness of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1868-70.
- Cox DJ, Kovatchev B, Vandecar K, Gonder-Frederick L, Ritterband L, Clarke W. Hypoglycaemia preceding fatal car collisions. *Diabetes Care*. 2006;29:467-8.
- Cryer P, Binder C, Bolli G, Cherrington A, Gale E, Gerich J, et al. Hypoglycemia in IDDM. *Diabetes*. 1989;38:1193-9.
- Gerich JE, Mokan M, Venenam T, Korytkowski M, Mitrakou A. Hypoglycemia unawareness. *Endocrine Reviews*. 1991;12:164-79.
- Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994;17:697-703.
- 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.
- Pedersen-Bjergaard U, Agerholm-Larsen B, Pramming S, Hougaard P, Thorsteinsson B. Activity of angiotensin-converting enzyme and risk of severe hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus. *Lancet*. 2001;357:1248-53.