



ORIGINALS

Monitorización continua de glucosa en la percepción de la hipoglucemia en personas con diabetes mellitus

Continuous glucose monitoring on the perception of hypoglycemia in people with diabetes mellitus

Carmen Amelia Ruiz-Trillo¹

Ana Cortés-Lerena¹

Miguel Garrido-Bueno^{2*}

Carmen Gamero-Dorado¹

Ana Pérez-Morales¹

Gema López-Gallardo¹

¹ Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío

² Centro Universitario de Enfermería Cruz Roja, adscrito a la Universidad de Sevilla

(*) Autor para correspondencia: Miguel Garrido-Bueno. Email: miguel.garridob@cruzroja.es

<https://doi.org/10.6018/eglobal.653021>

elocation-id: e653021

Received: 05/03/2025

Accepted: 13/09/2025

RESUMEN:

Introducción: La hipoglucemia recurrente aumenta el riesgo de desarrollar hipoglucemia asintomática, que afecta hasta al 40 % de las personas con diabetes y conduce a episodios de hipoglucemia graves.

Objetivo: Este estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto de la monitorización instantánea de la glucosa en la percepción de la hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1.

Método: Se realizó un estudio cuasiexperimental de 24 semanas en el Hospital Universitario Virgen del Rocío en el que participaron 68 pacientes con diabetes tipo 1 con hipoglucemia grave o asintomática. El resultado primario fue el cambio en la puntuación del test de Clark desde el inicio hasta las 24 semanas posteriores a la implementación de un dispositivo flash de monitorización de glucosa (Free Style 2®, Abbott). Los resultados secundarios incluyeron cambios en los datos glucémicos y factores que influyen en la mejora de la percepción.

Resultados: La puntuación de la prueba de Clark disminuyó significativamente, con una reducción en el tiempo total de hipoglucemia. No se observaron cambios significativos en el tiempo por debajo del rango o dentro del rango. Una mayor duración de la diabetes se asoció con una mayor probabilidad de hipoglucemia asintomática persistente.

Conclusiones: La monitorización rápida de la glucosa mejoró la percepción de la hipoglucemia y redujo el tiempo de hipoglucemia y la variabilidad glucémica en pacientes con diabetes tipo 1, aunque su impacto en la HbA1c y el tiempo en rango fue mínimo.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1; Hipoglucemia; Enfermeras; Monitoreo continuo de glucosa.

ABSTRACT:

Introduction: Recurrent hypoglycemia increases the risk of developing asymptomatic hypoglycemia, which affects up to 40% of people with diabetes and leads to severe hypoglycemic episodes.

Objective: This study aimed to evaluate the effect of instant glucose monitoring on the perception of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus.

Method: A 24-week quasi-experimental study was conducted at the Virgen del Rocío University Hospital involving 68 patients with type 1 diabetes with severe or asymptomatic hypoglycemia. The primary outcome was the change in Clark test score from baseline to 24 weeks after implementation of a flash glucose monitoring device (Free Style 2®, Abbott). Secondary outcomes included changes in glycemic data and factors influencing improved perception.

Results: The Clark test score decreased significantly, with a reduction in total hypoglycemic time. No significant changes were observed in time below or in range. Longer duration of diabetes was associated with a higher likelihood of persistent asymptomatic hypoglycemia.

Conclusions: Rapid glucose monitoring improved the perception of hypoglycemia and reduced hypoglycemic time and glycemic variability in patients with type 1 diabetes, although its impact on HbA1c and time in range was minimal.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus; Hypoglycemia; Nurses; Continuous Glucose Monitoring.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DT1) representa el 5-10% de todos los casos de diabetes. Se caracteriza por una deficiencia absoluta de insulina debido a la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas^(1,2). La hipoglucemia es la principal barrera para lograr un control óptimo en pacientes con DT1⁽³⁾. La hipoglucemia recurrente es un factor de riesgo para desarrollar desconocimiento de la hipoglucemia, una condición que afecta hasta al 40% de los pacientes con DT1, lo que les dificulta reconocer los síntomas, lo que los predispone a una hipoglucemia grave⁽⁴⁻⁷⁾.

Varios programas de educación terapéutica estructurada han demostrado una reducción de la hipoglucemia grave y una mejora en la conciencia de la hipoglucemia^(8,9). Sin embargo, los sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG) o de monitorización flash de glucosa (MFG), a pesar de demostrar sistemáticamente una reducción de la hipoglucemia grave y de la hemoglobina glicada (HbA1c)⁽¹⁰⁻¹²⁾, no han demostrado beneficios en la percepción de la hipoglucemia^(10,11,13).

El estudio Hypo COMPaSS es el único estudio hasta la fecha que evalúa el impacto de la tecnología en la concienciación de la hipoglucemia como su objetivo principal. Este estudio mostró una mejora significativa en la puntuación de la prueba Gold a las 24 semanas, pero ninguna diferencia entre los que utilizaban MCG, infusión subcutánea continua de insulina (CSII) o ambos, en comparación con el grupo que no utilizaba tecnología. Sin embargo, la adherencia a los sensores fue baja (el 40% de los pacientes los utilizaban menos del 50% del tiempo), y todos los pacientes habían recibido refuerzo educativo sobre la hipoglucemia⁽¹⁴⁾.

El estudio IN CONTROL es un estudio cruzado aleatorizado de 16 semanas que compara el uso de MCG con la monitorización de la glucosa capilar en adultos con DT1 y desconocimiento de la hipoglucemia después de un período de 6 semanas de educación terapéutica. El uso de MCG se asoció significativamente con menos episodios de hipoglucemia grave, pero sin cambios en los cuestionarios de detección de hipoglucemia⁽¹²⁾.

En el estudio HypoDE, el uso de MCG en adultos con DT1 e hipoglucemia grave o asintomática tratados con múltiples dosis de insulina se asoció con una reducción en la

incidencia de eventos de hipoglucemia en comparación con el grupo control. El test de Clark mejoró en ambos grupos, pero sin diferencias significativas entre ellos⁽¹⁵⁾.

También cabe mencionar que, además del tipo de diabetes, diferentes factores clínicos y demográficos como la edad, tiempo de evolución de la diabetes o presencia de comorbilidades, pueden influir en la respuesta a intervenciones como la MFG, especialmente en relación con el riesgo de hipoglucemia grave y la ausencia de percepción de la hipoglucemia⁽¹⁶⁾.

Sin embargo, apenas existe evidencia sobre el impacto de la MFG en la conciencia de la hipoglucemia y su relación con diferentes variables clínicas y demográficas⁽¹⁷⁾. Por tanto, el objetivo principal del presente estudio fue determinar las diferencias en las puntuaciones de la prueba de Clarke desde el inicio hasta las 24 semanas después de la implantación del MFG. Adicionalmente, se exploró la posible asociación entre características clínicas y demográficas de los pacientes y la presencia de hipoglucemia grave o inadvertencia de la hipoglucemia.

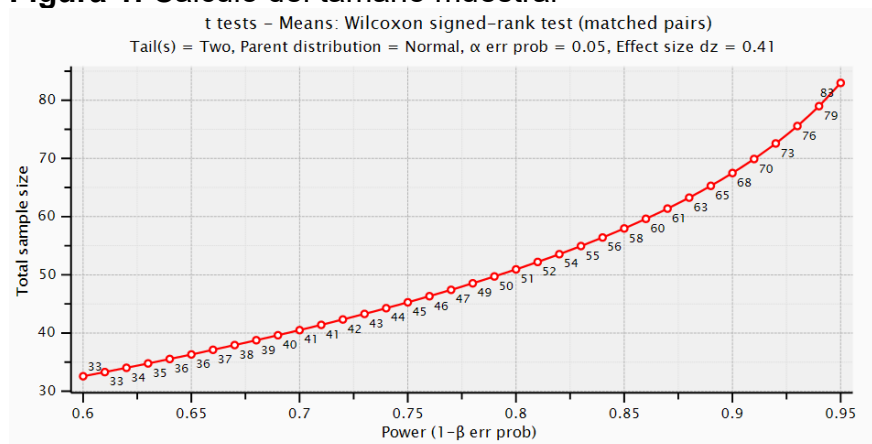
MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio cuasiexperimental de un solo grupo con carácter experimental, pre-post intervención⁽¹⁸⁾, con una duración de 24 semanas, en un hospital al sur de España.

Los participantes se seleccionaron de entre la población total del hospital utilizando un muestreo basado en criterios de elegibilidad⁽¹⁹⁾. Se incluyeron adultos con DT1 de más de 12 meses de duración, con hipoglucemia problemática (inconsciente o grave), tratados con múltiples inyecciones diarias de insulina (MDI) o CSII. Se excluyeron pacientes que ya utilizaban sistemas de MCG distintos a la MFG, ya que este sería implementado como parte de la intervención durante el estudio. También se excluyeron las pacientes embarazadas o que planeaban quedarse embarazadas.

Para un nivel de confianza del 95%, una potencia del 90% y un tamaño del efecto de 0,41, el tamaño de muestra necesario fue de 68 personas. La figura 1 muestra los cálculos realizados con el software G-Power versión 3.1.9.7, junto con diferentes tamaños de muestra para diferentes potencias de prueba.

Figura 1. Cálculo del tamaño muestral



Fuente: Elaboración propia con G-Power

La presencia de hipoglucemias inadvertidas se evaluó utilizando la versión validada al español de la prueba de Clarke al inicio y a las 24 semanas tras la intervención. Este instrumento posee una validez interna destacada (alfa de Cronbach = 0,75). Mide la conciencia del paciente respecto a los episodios de hipoglucemia, a través de ocho preguntas que valoran la capacidad de reconocer los síntomas de hipoglucemia y la frecuencia con la que estos ocurren sin síntomas perceptibles. Una puntuación ≥ 4 indica desconocimiento de la hipoglucemia (hipoglucemia inadvertida), mientras que una puntuación ≤ 2 indica un buen conocimiento o conciencia de la hipoglucemia⁽²⁰⁾. La hipoglucemia grave se definió en consecuencia como episodios de hipoglucemia que requieren asistencia de otra persona para su recuperación, debido a la presencia de alteraciones del nivel de conciencia⁽²¹⁾.

La intervención que se llevó a cabo consistió en la implantación de un sensor de monitorización flash de glucosa FreeStyle Libre 2® (Abbott)⁽²²⁾ precedida de una sesión estructurada de educación grupal, diseñada específicamente para capacitar a los pacientes en el uso seguro y eficaz del dispositivo. Esta sesión, impartida antes de la implantación, tuvo una duración de entre 90 y 120 minutos según el número de asistentes (entre 3 y 6 por grupo), e incluyó contenidos específicos como el fundamento de la monitorización intersticial, indicaciones del sistema MFG, interpretación de flechas de tendencia, criterios de rotación de zonas de inserción y uso de la aplicación móvil. La docente presentó el material mediante presentaciones, imágenes, sensores de práctica y materiales escritos, y evaluó la comprensión de los contenidos mediante preguntas interactivas y observación directa de la técnica de inserción. En cuanto a los criterios de seguridad, se abordaron medidas higiénicas para la colocación del sensor, zonas anatómicas recomendadas y vigilancia durante el procedimiento, el cual fue supervisado por el personal responsable de la sesión. Cada participante realizó su propia inserción del sensor bajo esta supervisión. Las alarmas de hipoglucemia e hiperglucemia se programaron en <70 mg/dL y >250 mg/dL, respectivamente. No se realizó ninguna otra intervención educativa terapéutica previa a la implantación del sensor. La percepción de la hipoglucemia se evaluó mediante la prueba de Clarke al inicio y tras 24 semanas. Se recogieron los datos glucémicos: tiempo por encima de rango (TAR), tiempo por debajo de rango (TBR), tiempo en rango (TIR), coeficiente de variabilidad (CV) y hemoglobina glicada (HbA1c) a las 4 y 24 semanas, considerándose únicamente los casos con un uso del sensor superior al 70 %. También se recogieron variables sociodemográficas y clínicas (edad, género, duración de la diabetes, HbA1c, tratamiento y comorbilidades) antes de la intervención.

En lo referido al análisis estadístico, el TBR total (TBRT) se consideró una variable cuantitativa no distribuida normalmente, por lo que se utilizó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas para el cálculo del tamaño de la muestra. Los análisis se realizaron utilizando R y SPSS versión 28. Las estadísticas descriptivas incluyeron tablas que representan valores absolutos y relativos para variables cualitativas y medidas de tendencia central para variables cuantitativas.

Para la edad y la duración de la diabetes, se verificó la normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La estadística inferencial implicó un análisis bivariado utilizando la prueba de Mann-Whitney para comparar la edad entre grupos y la prueba de Chi-cuadrado o exacta de Fisher para la relación entre variables cualitativas. Para identificar predictores asociados con hipoglucemia asintomática postintervención, se determinaron odds ratios (OR) univariados y multivariados mediante regresión logística. La significación estadística se estableció en un valor $p < 0,05$ ⁽²³⁾.

Este estudio se realizó siguiendo las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki. Se solicitó a los potenciales participantes la aceptación del consentimiento informado para la participación en la investigación y se obtuvo aprobación del comité de ética pertinente (ID: 0101-N-22).

RESULTADOS

Durante el año 2021 se reclutaron un total de 68 pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad preestablecidos. La mediana de edad fue de 49 años (RIC 41–56), con una duración media de la diabetes de 23 años (RIC 14-31). El 57,3 % eran mujeres, el 92,6 % estaba en tratamiento con MDI y el 7,4 % utilizaba bomba de insulina. Además, el 95,5 % de los participantes presentó hipoglucemia inadvertida (puntuación en la prueba de Clarke ≥ 4), y el 4,4 % había tenido al menos un episodio de hipoglucemia grave en los 12 meses previos. Estas características sociodemográficas y clínicas se representaron en la Tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas

Variables	Mediana (RIC), ó n (%)
Edad	49 (41-56)
Género (masculino/femenino)	29/39 (42,7-57,3).
Duración de la diabetes (años)	23 (14-31)
HbA1c (%)	7,4 (6,6-8)
HbA1c (mmol/l/mol)	8,6 (7-10,1)
Bomba de insulina	5 (7,4)
MDI	63 (92,6)
Hipertensión arterial	25 (36,8)
Dislipidemia	32 (47,1)
Retinopatía diabética	23 (33,8)
Nefropatía	8 (11,8)
Neuropatía	5 (7,4)
Alteraciones coronarias	4 (5,9)
Alteraciones arteriales periféricas	3 (4,4)
Alteraciones cerebrovasculares	3 (4,4)
Hipoglucemia inadvertida (Clark ≥ 4)	65 (95,5)
Alguna hipoglucemia grave en los últimos 12 meses	3 (4,4)

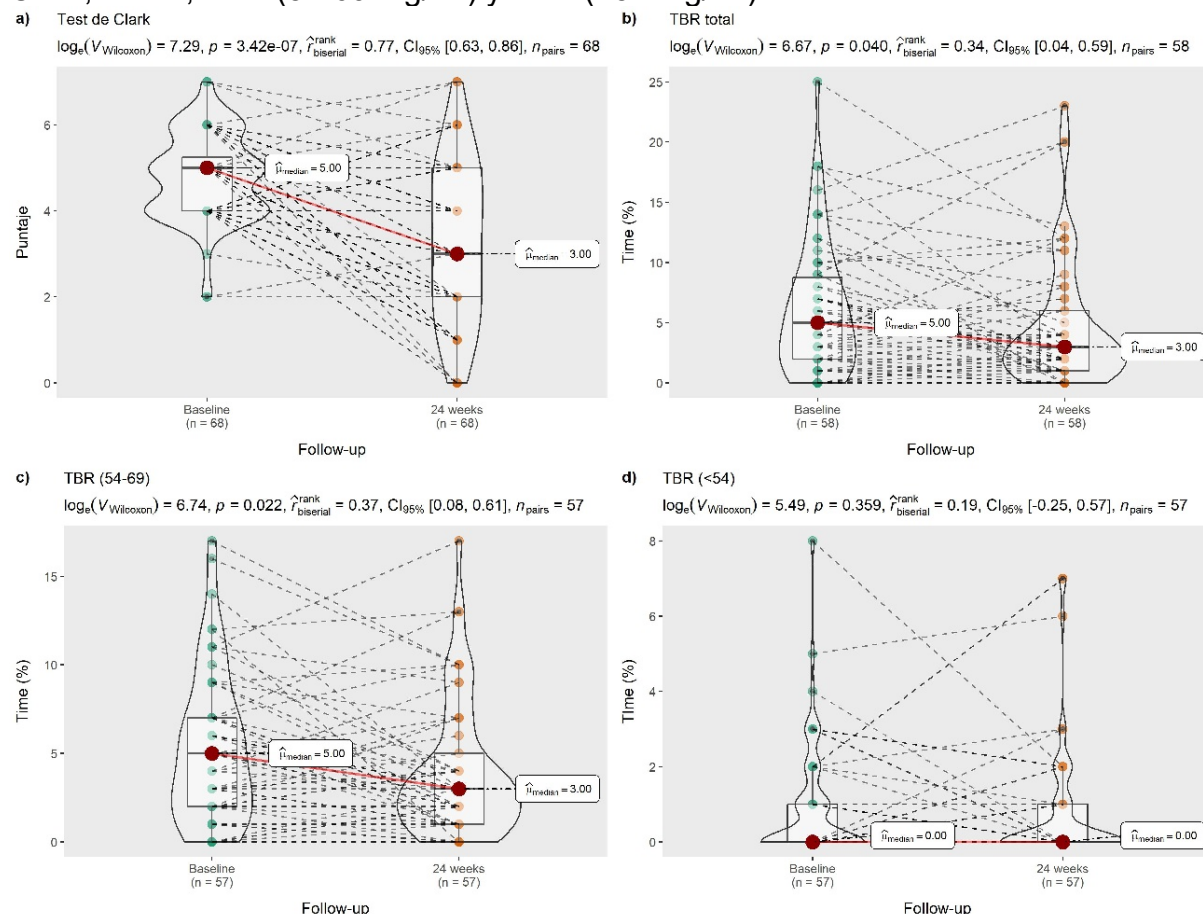
Fuente: Elaboración propia. n = 68

De acuerdo con el objetivo principal del estudio, se evaluó el impacto del uso de la MFG sobre la conciencia de la hipoglucemia. La puntuación en la prueba de Clarke se redujo significativamente tras 24 semanas de intervención, pasando de una mediana basal de 5 (RIC 4-5) a 3 (RIC 2-5), con una $p < 0,001$. Al final del seguimiento, el 60 % de los pacientes obtuvo una puntuación <2 , lo que indica un mejor conocimiento de la hipoglucemia.

También se evaluaron parámetros glucémicos relacionados. Se observaron reducciones significativas en el TBRT, que disminuyó del 5 % (RIC 2–10) al 3 % (RIC 1-7), $p = 0,040$; y en el TBR (54-69 mg/dL), que se redujo del 5 % (RIC 2-9) al 3 % (RIC

1–6), $p = 0,022$. El CV también disminuyó significativamente, de 39 % (RIC 34-42) a 35 % (RIC 32-39), $p = 0,003$. No se observaron diferencias significativas en el TIR, el TBR <54 mg/dL, ni en la HbA1c. Estos cambios se representaron en la Figura 2.

Figura 2. Comparación entre la puntuación basal y a las 14 semanas en la prueba de Clark, TBRT, TBR (54-69 mg/dL) y TBR (<54 mg/dL).



Fuente: Elaboración propia

En relación con el objetivo secundario, se exploraron asociaciones entre características clínicas y la presencia de hipoglucemia inadvertida al final del seguimiento. La duración de la diabetes ≥ 23 años se asoció significativamente con hipoglucemia asintomática tras la intervención (59,5 % vs. 32,3 %, $p = 0,025$), con una OR de 3,08 (IC 95 %: 1,13-8,36). Asimismo, la presencia de hipertensión arterial también se asoció con mayor frecuencia de hipoglucemia inadvertida al final del estudio (64,0 % vs. 37,2 %, $p = 0,033$), con una OR de 3,00 (IC 95 %: 1,08-8,36). Estas asociaciones se mostraron en la Tabla 2.

Tabla 2. Relación entre las características clínicas basales de personas con hipoglucemias graves y/o inadvertidas, y la hipoglucemia post-intervención

Características clínicas basales	Hipoglucemia post-intervención		p-valor	OR (IC-95%)
	Sí (Clark \geq 4) n (%)	No (Clark<4) n (%)		
Edad (años)				
<50	18 (51,43)	17 (48,57)	0,457	1,44 (0,55-3,74)
\geq 50	14 (42,42)	19 (57,58)		
Evolución de la diabetes (años)				
\geq 23	22 (59,46)	15 (40,54)	0,025*	3,08 (1,13-836)**
<23	10 (32,26)	21 (67,74)		
Género				
Masculino	12 (41,38)	17 (58,62)	0,418	0,67 (0,25-1,77)
Femenino	20 (51,28)	19 (48,72)		
Hipertensión arterial				
Sí	16 (64,00)	9 (36,00)	0,033*	3,00 (1,08-8,36)*
No	16 (37,21)	27 (62,79)		
Dislipidemia				
Sí	13 (40,63)	19 (59,38)	0,316	0,61 (0,23-1,60)
No	19 (52,78)	17 (47,22)		
Retinopatía diabética				
Sí	13 (56,52)	10 (43,48)	0,264	1,78 (0,64-4,91)
No	19 (42,22)	26 (57,78)		
Nefropatía				
Yes	2 (25,00)	6 (75,00)	0,266	0,33 (0,06-1,79)
No	30 (50,00)	30 (50,00)		
Neuropatía				
Yes	2 (40,00)	3 (60,00)	1,000	0,73 (0,11-4,69)
No	30 (47,62)	33 (52,38)		
CV				
<36	11 (47,80)	12 (52,20)	0,746	1,18 (0,42-3,33)
\geq 40	17 (43,60)	22 (56,40)		
TBRT				
<5	12 (42,86)	16 (57,14)	0,741	0,84 (0,31-2,31)
\geq 5	16 (47,06)	18 (52,94)		
TBR (54-69 mg/dL)				
<4	11 (40,74)	16 (59,26)	0,539	0,73 (0,26-2,01)
\geq 4	17 (48,57)	18 (51,43)		
TBR(<54 mg/dL)				
<1	14 (38,89)	22 (61,11)	0,243	0,55 (0,20-1,52)
\geq 1	14 (53,85)	12 (46,15)		

Fuente: Elaboración propia. n = 68; * = significación estadística

Además, el análisis multivariado confirmó que la duración de la diabetes \geq 23 años fue un factor de riesgo independiente para hipoglucemia inadvertida al final del seguimiento

(OR = 2,83; IC 95 %: 1,01-7,90; p = 0,047), mientras que la hipertensión arterial mostró una tendencia no significativa (p = 0,062). Estos resultados se representaron en la Tabla 3.

Tabla 3. Análisis multivariado

Variables independientes	B	p-valor	OR	IC-OR 95%	
				Li	Ls
Hipertensión arterial	1,01	0,062	2,73	0,95	7,87
Duración de la diabetes ≥ 23 años	1,04	0,047*	2,83**	1,01	7,90

Fuente: Elaboración propia. n = 68; *=significación estadística; ** factor de riesgo Li >1

DISCUSIÓN

El presente estudio mostró que la implementación de MFG durante 24 semanas se asoció con una mejora significativa en la conciencia de la hipoglucemia, medida a través de la prueba de Clarke. La puntuación mediana se redujo de 5 a 3, y al término del seguimiento, el 60 % de los participantes alcanzó una puntuación inferior a 2, lo que sugiere una recuperación parcial de la capacidad para identificar síntomas de hipoglucemia. También, se observaron mejoras en indicadores glucémicos relevantes, como el TBRT, el TBR 54–69 mg/dL y el CV. No obstante, no se registraron cambios significativos en la HbA1c, el TIR ni en el TBR <54 mg/dL.

Estos hallazgos contrastan con los resultados de estudios previos. Investigaciones como IN CONTROL e HypoDE, centradas en el uso de MCG, documentaron una reducción en eventos de hipoglucemia, pero no observaron mejoras significativas en los cuestionarios de detección de hipoglucemia, como la prueba de Clarke^(12,15). Una diferencia clave con respecto a dichos estudios radica en el objetivo de la presente investigación, que fue diseñada específicamente para evaluar cambios en la conciencia hipoglucémica, lo que posiblemente contribuyó a detectar efectos que no fueron evidentes en estudios con desenlaces centrados en parámetros bioquímicos o clínicos.

Es importante destacar que en algunos de los estudios comparativos los participantes recibieron formación estructurada sobre hipoglucemia, intervención que probablemente mejoró la conciencia en todos los grupos y redujo la capacidad de detectar un efecto diferencial atribuido al dispositivo^(12,15). En el presente estudio, el uso del MFG fue acompañado de sesiones educativas que siguieron una estructura diferente, lo que permite interpretar la mejora en la percepción de la hipoglucemia como un efecto potencial del propio uso continuado de la tecnología.

Por otro lado, los resultados del análisis de subgrupos identificaron que una duración de la diabetes ≥23 años, así como la presencia de hipertensión arterial, se asociaron con una mayor probabilidad de mantener hipoglucemia inadvertida tras la intervención. Aunque la hipertensión no conservó significación estadística en el modelo multivariado, la duración prolongada de la enfermedad sí se consolidó como un factor de riesgo independiente. Estos datos sugieren que algunos perfiles clínicos presentan menor capacidad de recuperación de la percepción de la hipoglucemia⁽²⁴⁾, lo cual podría guiar decisiones personalizadas sobre el tipo y la intensidad de las posibles intervenciones educativas requeridas.

Este estudio presenta algunas limitaciones relevantes. Destaca la ausencia de un grupo control, lo cual restringe la posibilidad de establecer relaciones causales firmes entre la intervención y los cambios observados⁽¹⁸⁾. Asimismo, el diseño pre-post, si bien útil para evaluar la evolución intraindividual, no permite excluir la influencia de otros factores como el efecto Hawthorne o cambios espontáneos en la autogestión⁽²⁵⁾. Por último, el seguimiento de 24 semanas no permite determinar si los beneficios observados se mantienen a largo plazo⁽²⁶⁾.

A pesar de estas limitaciones, el estudio presenta fortalezas que refuerzan la importancia de sus hallazgos. El uso de un instrumento validado y ampliamente reconocido como la prueba de Clarke ha permitido garantizar la fiabilidad de los resultados⁽²⁰⁾. Además, el análisis de variables clínicas aportó información útil para la identificación de factores que pueden modificar la respuesta a la intervención. A ello se suma el uso de análisis multivariado para controlar posibles factores de confusión, lo que otorga mayor solidez a la identificación de variables clínicas asociadas a la persistencia de hipoglucemia⁽²⁷⁾.

Los hallazgos obtenidos tienen implicaciones directas para la práctica clínica, especialmente en el contexto del cuidado a las personas con DT1. La MFG, más allá de su función de control glucémico, podría desempeñar un rol educativo relevante como herramienta que facilita la comprensión del comportamiento glucémico en relación con los síntomas, hábitos y decisiones terapéuticas del paciente⁽²⁸⁾. Además, las enfermeras pueden desempeñar un papel clave en la identificación de pacientes con mayor riesgo de hipoglucemia inadvertida⁽²⁹⁾ y en la promoción del uso adecuado y sostenido de la MFG. Concretamente, la Enfermera de Práctica Avanzada en Tratamientos Complejos para la Diabetes puede facilitar el entrenamiento técnico en el uso del sensor, fomentar la adherencia y reforzar la autonomía del paciente en la toma de decisiones relacionadas con su autocuidado⁽³⁰⁾.

CONCLUSIONES

El uso continuado de la MFG durante 24 semanas se asoció con una mejora significativa en la percepción de la hipoglucemia en personas con DT1, así como con una reducción del TBR y del CV. Estos hallazgos contrastan con estudios previos y podrían explicarse por el enfoque específico del presente estudio. La identificación de factores clínicos asociados a la persistencia de hipoglucemia inadvertida, y el uso de modelos multivariados para su análisis, refuerzan la validez de los resultados. La implicación activa de las enfermeras se considera clave para optimizar el uso de esta tecnología y mejorar la seguridad del paciente. No obstante, se necesitan más estudios para evaluar el impacto de la tecnología en la recuperación de los síntomas de hipoglucemia en pacientes con hipoglucemia inadvertidas.

REFERENCIAS

1. Forouhi NG, Merrick D, Goyder E, Ferguson BA, Abbas J, Lachowycz K, et al. Diabetes prevalence in England, 2001--estimates from an epidemiological model. *Diabet Med*. 2006 Feb;23(2):189–97.
2. Garrido-Bueno M, Pabón-Carrasco M, Jiménez-Picón N, Romero-Castillo R. Health Promotion in Glycemic Control and Emotional Well-Being of People with Type 1

- Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare*. 2024 Jan;12(23):2461.
3. Nakhleh A, Shehadeh N. Hypoglycemia in diabetes: An update on pathophysiology, treatment, and prevention. *World J Diabetes*. 2021 Dec 15;12(12):2036–49.
 4. Cryer PE. The Barrier of Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes*. 2008 Dec;57(12):3169–76.
 5. Graveling AJ, Frier BM. Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. *Diabetes Metab*. 2010 Oct;36 Suppl 3:S64-74.
 6. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008 Apr;25(4):501–4.
 7. Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, White NH, Sherwin RS, Service FJ, Lachin JM, et al. Risk of Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Over 30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2017 Aug;40(8):1010–6.
 8. de Zoysa N, Rogers H, Stadler M, Gianfrancesco C, Beveridge S, Britneff E, et al. A psychoeducational program to restore hypoglycemia awareness: the DAFNE-HART pilot study. *Diabetes Care*. 2014;37(3):863–6.
 9. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Ritterband L, Patel K, Schächinger H, Fehm-Wolfsdorf G, et al. Blood Glucose Awareness Training: What Is It, Where Is It, and Where Is It Going? *Diabetes Spectrum*. 2006 Jan 1;19(1):43–9.
 10. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ*. 2011 Jul 7;343:d3805.
 11. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, Gallen G, Pender S, Brackenridge A, et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Dec;36(12):4160–2.
 12. van Beers CAJ, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MHH, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Nov;4(11):893–902.
 13. Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, Tan HK, Chapple O, Lubina-Solomon A, et al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2 × 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPASS). *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2114–22.
 14. Little S, Chadwick T, Choudhary P, Brennand C, Stickland J, Barendse S, et al. Comparison of Optimised MDI versus Pumps with or without Sensors in Severe Hypoglycaemia (the Hypo COMPASS trial). *BMC Endocr Disord*. 2012 Dec 13;12:33.
 15. Heinemann L, Deiss D, Hermanns N, Graham C, Kaltheuner M, Liebl A, et al. HypoDE: Research Design and Methods of a Randomized Controlled Study Evaluating the Impact of Real-Time CGM Usage on the Frequency of CGM Glucose Values <55 mg/dl in Patients With Type 1 Diabetes and Problematic Hypoglycemia Treated With Multiple Daily Injections. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 May;9(3):651–62.
 16. Takagi S, Miura J, Takita M, Mochizuki S, Asanuma T, Hoshina S, et al. Factors associated with hypoglycemia unawareness and severe hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Investig*. 2022 Dec;13(12):2018–26.

17. Amuedo S, Dios-Fuentes E, Benítez-Ávila R, Remón-Ruiz P, Soto-Moreno A, Venegas-Moreno E. Impact of Flash Glucose Monitoring in Adults with Inherited Metabolic Disorders at Risk of Hypoglycemia. *Nutrients*. 2025 Jan;17(2):222.
18. Andrade C. The Limitations of Quasi-Experimental Studies, and Methods for Data Analysis When a Quasi-Experimental Research Design Is Unavoidable. *Indian J Psychol Med*. 2021 Sep;43(5):451–2.
19. Boyd RJ, Powney GD, Pescott OL. We need to talk about nonprobability samples. *Trends Ecol Evol*. 2023 Jun;38(6):521–31.
20. Jansa M, Quirós C, Giménez M, Vidal M, Galindo M, Conget I. Análisis psicométrico de las versiones en lengua castellana y catalana de un cuestionario de percepción de la hipoglucemia. *Med Clin (Barc)*. 2015 May 21;144(10):440–4.
21. Mathew P, Thoppil D. Hypoglycemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Jun 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534841/>
22. Abbott. Freestyle Libre 2 | Abbott [Internet]. 2025 [cited 2025 Jun 23]. Available from: <https://www.freestyle.abbott/es-es/productos/freestyle-libre-2.html>
23. Di Leo G, Sardanelli F. Statistical significance: p value, 0.05 threshold, and applications to radiomics—reasons for a conservative approach. *European Radiology Experimental*. 2020 Mar 11;4(1):18.
24. Prajapati S, Dangol NM. Clinical Profiles Of Patients Presenting With Hypoglycemia In Emergency Department Of Bir Hospital» *RRJoHP*. 2024 [cited 2025 Jun 23];14(3). Available from: <https://journals.stmjournals.com/rrjohp/article=2024/view=177717/>
25. Berkhout C, Berbra O, Favre J, Collins C, Calafiore M, Peremans L, et al. Defining and evaluating the Hawthorne effect in primary care, a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Nov 8;9:1033486.
26. Herbert RD, Kasza J, Bø K. Analysis of randomised trials with long-term follow-up. *BMC Medical Research Methodology*. 2018 May 29;18(1):48.
27. Mathur MB, VanderWeele TJ. Methods to Address Confounding and Other Biases in Meta-Analyses: Review and Recommendations. *Annu Rev Public Health*. 2022 Apr 5;43:19–35.
28. Wallace T, Heath J, Koebbel C. The impact of flash glucose monitoring on adults with type 1 Diabetes' eating habits and relationship with food. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2023 Feb 1;196:110230.
29. Dailah HG. The Influence of Nurse-Led Interventions on Diseases Management in Patients with Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Healthcare (Basel)*. 2024 Jan 30;12(3):352.
30. Brocca MAM, Robles NL, Sánchez EM, Salazar SF, Domínguez JCH, Baro MA, et al. Enfermera de Práctica Avanzada en la atención de personas con tratamientos complejos para la diabetes (EPA-TCD). 2018.