

SURVEY

## Attitudini e opinioni dei medici riguardo le ipoglicemie severe e la loro gestione

### Attitudes and opinions of clinicians toward severe hypoglycemia and its management

M. Occhipinti<sup>1</sup>, A. Nicolucci<sup>2</sup>, M. Gallo<sup>3</sup>, S. De Cosmo<sup>4</sup>

<sup>1</sup> UOS Diabetologia Versilia, Azienda USL Toscana Nord Ovest. <sup>2</sup> Coresearch - Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara. <sup>3</sup> SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche AO SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria. <sup>4</sup> SC di Medicina Interna-Endocrinologia, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo (FG).

Corresponding author: [margherita.occhipinti@uslnordovest.toscana.it](mailto:margherita.occhipinti@uslnordovest.toscana.it)

### Abstract

**AIM** Purpose of the survey was to investigate the attitudes of diabetologists with respect to the issue of severe hypoglycemia.

**MATERIALS AND METHODS** A 29-item survey was distributed via the web. The first part of the questionnaire was aimed at describing the sample of clinicians involved (age, gender, specialty, practice setting, etc.). The second part analyzed the perception of "hypoglycemia" as an issue, the management of episodes, educational interventions, the expected possibilities for improvement. One hundred and sixty-five clinicians participated in the survey, mostly diabetologists (81.5% of the sample), with long experience in the field (over 73% have been working as diabetologists for more than 15 years).

**RESULTS** More than 77% of participants claimed to collect information about severe hypoglycemia episodes on electronic records, especially for patients with type 1 diabetes (DM1), less frequently for type 2 diabetes (DM2). Hypoglycemia unawareness is still the main concern both for clinicians and for the patients, and repeated educational interventions are the main response strategy. However, the use of validated questionnaires to investigate hypoglycemia is still not widespread. The prescription of glucagon is generally reserved to patients with DM1 only (32.1% of participants), for any patient treated with insulin, regardless of the type of diabetes (29.7% of participants), and for any patient treated with drugs potentially at risk of hypoglycemia (17.6%). Seventeen percent of clinicians prescribe glucagon only to patients with DM1 with previous episodes of severe hypoglycemia. On a 0 to 10 scale, the most important measures to improve the management of severe hypoglycemia are considered: availability of drugs with low risk of hypoglycemia (average value 8.9), increased awareness of risk factors (average value 8.8), use of systems for continuous monitoring of blood glucose (average value 8.5), the availability of easier-to-administer glucagon formulations and the increased availability (average value 8.3) of educational material (average value 7.4). Most of the physicians participating in the



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** M. Occhipinti, A. Nicolucci, M. Gallo, S. De Cosmo. (2021). Attitudini e opinioni dei medici riguardo le ipoglicemie severe e la loro gestione. *JAMD* Vol. 23/4

**DOI** 10.36171/jamd.20.23.4.11

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** December, 2020

**Accepted** January, 2021

**Published** February, 2021

**Copyright** © 2021 Occhipinti et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Authors received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Authors declare no competing interests.

survey were also aware of the economic problem related to hypoglycemia.

**CONCLUSIONS** Hypoglycemia represents a relevant clinical problem for the management of patients with diabetes, of which clinicians are well aware and with respect to which therapeutic, educational and management improvements are desirable for the reduction of events and associated costs.

**KEY WORDS** hypoglycemia; clinical records; glucagon; education; survey.

## Riassunto

**SCOPO** Scopo del lavoro è stato valutare le attitudini dei clinici diabetologi Italiani rispetto all'ipoglicemia grave.

**MATERIALI E METODI** Nel periodo tra giugno ed ottobre 2020 è stato distribuito via web un questionario di 29 domande. La prima parte del questionario aveva l'obiettivo di descrivere le caratteristiche dei medici partecipanti (età, genere, specializzazione, sede lavorativa, ecc.). La seconda parte analizzava la percezione del "problema" dell'ipoglicemia, come vengono gestiti gli episodi, quali sono gli aspetti educativi e le attese di miglioramento. Hanno partecipato all'indagine 165 medici, per lo più diabetologi (81,5% del campione), con una lunga esperienza nel campo (oltre il 73% ha lavorato in diabetologia da oltre 15 anni).

**RISULTATI** Oltre il 77% dei partecipanti all'indagine riferisce di raccogliere informazioni circa gli episodi di ipoglicemia severa sulla cartella elettronica, specialmente per i pazienti con diabete di tipo 1 (DM1), meno frequentemente per il diabete di tipo 2 (DM2). La preoccupazione maggiore rimane l'ipoglicemia inavvertita e tra gli interventi l'educazione strutturata dei pazienti è ancora la principale risorsa. Tuttavia il ricorso ai questionari per l'indagine dell'ipoglicemia inavvertita è poco comune. La prescrizione di glucagone è in principalmente riservata ai pazienti con DM1 (32,1% dei partecipanti), meno frequentemente in tutti i pazienti in terapia insulinica indipendentemente dal tipo di diabete (29,7% dei partecipanti), per tutti i pazienti trattati con farmaci che aumentano il rischio di ipoglicemia nel 17,6% dei casi. Il 17% dei medici riserva la prescrizione di glucagone solo ai pazienti con DM1 con precedente ipoglicemia inavvertita. Con un punteggio da 0 a 10 i fattori più importanti nella gestione della ipoglicemia severa sono considerati: la disponibilità di farmaci con minor rischio di ipoglicemia (punteg-

gio medio 8,9), una maggior attenzione ai fattori di rischio (punteggio medio 8,8), l'uso di sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia (punteggio medio 8,5), la disponibilità di sistemi più semplice per la somministrazione di glucagone (punteggio medio 8,3) e la sempre maggior disponibilità di materiale educativo (punteggio medio 7,4). La maggior parte dei medici partecipanti all'indagine sono inoltre consapevoli e preoccupati del problema economico collegato all'ipoglicemia.

**CONCLUSIONI** L'ipoglicemia rappresenta un problema clinico rilevante per la gestione dei pazienti diabetici, di cui i medici sono ben consapevoli e rispetto al quale sono auspicabili miglioramenti terapeutici, educativi e gestionali per la riduzione degli eventi e dei costi ad essi associati.

**PAROLE CHIAVE** ipoglicemia; cartelle cliniche; glucagone; educazione; Survey.

## Introduzione

Le ipoglicemie rappresentano la complicanza più frequente e più temuta fra le persone con diabete trattate con insulina. Si stima che fino a una persona su tre con diabete di tipo 1 (DM1) e una su cinque con diabete di tipo 2 (DM2) di lunga durata, trattata in terapia multi-iniettiva, abbia un episodio di ipoglicemia severa nel corso di un anno<sup>(1-2)</sup>. Inoltre, soprattutto nei soggetti anziani, anche il trattamento con sulfoniluree, ancora ampiamente utilizzate, si associa a un elevato rischio di ipoglicemie<sup>(3)</sup>.

Tra i fattori di rischio maggiormente associati a ipoglicemia ritroviamo il basso livello di educazione e l'appartenenza ad etnia diversa dalla caucasica, ma anche la malnutrizione e l'irregolarità dei pasti. Oltre all'utilizzo di farmaci con rischio ipoglicemizante, il rischio è aumentato nei pazienti con insufficienza renale, alterazione cognitiva, depressione e fragilità<sup>(4)</sup>.

Le ipoglicemie sono responsabili di un grave impatto clinico, sociale ed economico. Dal punto di vista clinico, le ipoglicemie severe possono accrescere il rischio di morte improvvisa nelle persone con DM2, ma probabilmente anche in quelle con DM1<sup>(5)</sup>.

Nelle persone anziane possono essere responsabili di un aumentato rischio di danno cardiovascolare, cerebrovascolare, demenza, incidenti e cadute<sup>(5-8)</sup>. Possono contribuire inoltre allo sviluppo delle complicanze croniche del diabete anche attraverso meccanismi indiretti, legati all'impatto negativo sulla qualità di vita e quindi sull'adesione alle terapie e il raggiungimento dei target terapeutici<sup>(9,10)</sup>.

Sul versante medico rappresentano una delle più importanti barriere all'intensificazione terapeutica, con conseguente ostacolo al raggiungimento dei target terapeutici desiderati e aumentato rischio di sviluppo/progressione delle complicanze a lungo termine <sup>(11)</sup>.

Dal punto di vista sociale, il verificarsi di episodi di ipoglicemia incide su molti aspetti della vita quotidiana, quali l'attività lavorativa, la vita sociale, la guida, la pratica sportiva, le attività del tempo libero e il sonno. Come conseguenza, le persone che hanno avuto esperienza di ipoglicemie, specie se severe, tendono a riportare una peggiore qualità di vita e maggiori preoccupazioni legate alla malattia <sup>(10,12)</sup>.

Le ipoglicemie sono responsabili di costi diretti e indiretti importanti: i costi diretti sono principalmente legati agli accessi al Pronto Soccorso o ai ricoveri in ospedale. I costi indiretti, legati alla perdita di produttività e assenza dal posto di lavoro, risultano rilevanti anche in caso di ipoglicemie lievi/moderate <sup>(13)</sup>. Alla luce della rilevanza del problema, l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha promosso fra i propri iscritti una survey rivolta ad indagare quali siano le attitudini e le opinioni dei medici riguardo le ipoglicemie e la loro gestione, e ad evidenziare i gap esistenti fra evidenze scientifiche/linee-guida e normale pratica clinica. Una più approfondita conoscenza di tali aspetti può infatti aiutare a ridurre le conseguenze cliniche, sociali ed economiche di queste complicanze e a migliorare la qualità della vita delle persone con diabete.

## Materiali e metodi

La survey è stata effettuata con modalità web-based nel periodo compreso fra giugno e ottobre 2020.

Le domande oggetto dell'indagine erano precedute da una presentazione che descriveva brevemente l'obiettivo della survey. L'indagine, compilata in forma anonima, includeva 29 domande volte ad acquisire informazioni sulle caratteristiche dei partecipanti (età, sesso, regione di appartenenza, ambito lavorativo [ospedale/territorio], specializzazione e anni di pratica dell'attività diabetologica), nonché l'opinione/attitudine degli stessi su: registrazione sulla cartella clinica delle informazioni riguardanti le ipoglicemie, percezione dell'entità del rischio di ipoglicemie severe associato ad una serie di caratteristiche del paziente, aspetti legati all'educazione sul tema ipoglicemie, valutazione della mancata percezione delle ipoglicemie (c.d. "hypoglycemia unawareness"), azioni intraprese a seguito del veri-

ficarsi di un episodio di ipoglicemia severa, impatto delle ipoglicemie severe sulla gestione della terapia, sugli obiettivi terapeutici e sui costi dell'assistenza, attitudini alla prescrizione di glucagone; tutti aspetti che potrebbero migliorare la prevenzione e la gestione delle ipoglicemie severe.

## Risultati

Complessivamente hanno partecipato alla survey 165 medici, dei quali l'81,8% diabetologi, il 10,3% medici di medicina generale, il 6,1% endocrinologi e l'1,8% internisti. Il 58,2% dei partecipanti era di sesso femminile, il 21,2% aveva una età <45 anni, il 41,7% una età compresa fra i 45 e i 60 anni e il restante 29,1% una età >65 anni. Fra i partecipanti, il 58,8% esercitava in strutture ospedaliere e il 41,2% in strutture territoriali; il 73,3% svolgeva attività diabetologica da oltre 15 anni.

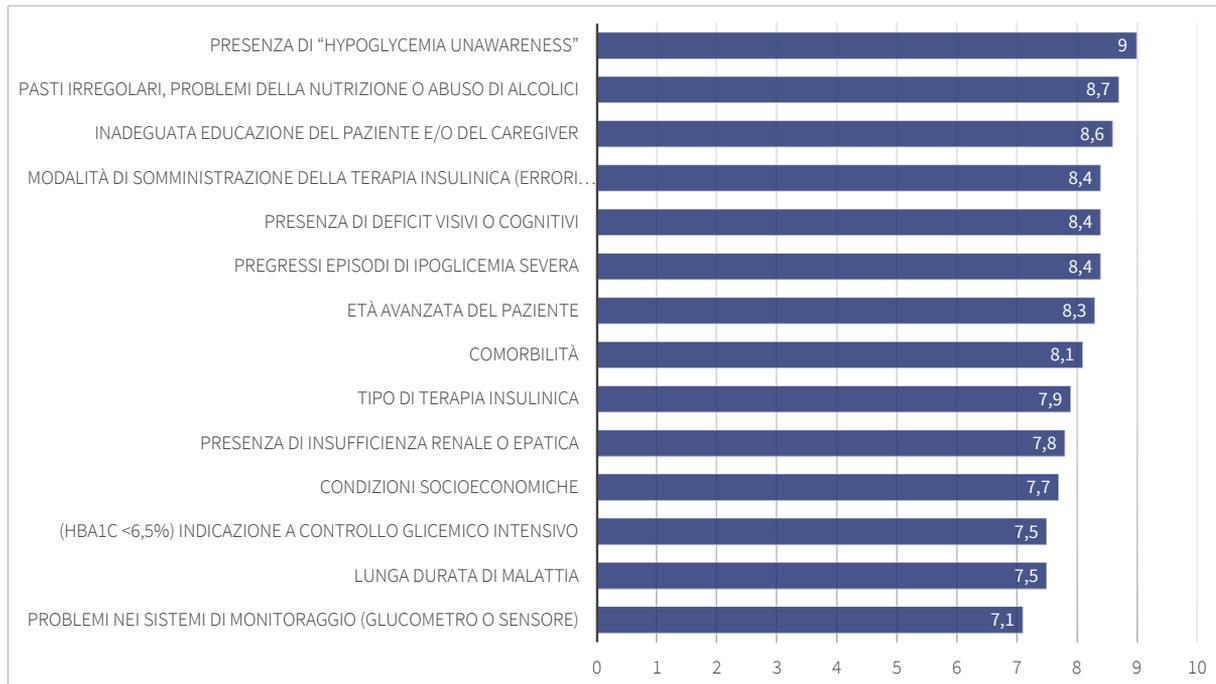
### La registrazione dei dati

Il 77,0% dei partecipanti ha dichiarato di registrare in cartella i casi di ipoglicemia severa, e il 62,4% di riportare anche gli episodi di ipoglicemia lieve o moderata (rispettivamente <70 mg/dl e <54 mg/dl). Il 61,2% dei partecipanti ha riferito di disporre, relativamente al proprio centro, delle informazioni riguardanti gli episodi di ipoglicemia severa nei pazienti con DM1, mentre per i pazienti con DM2 la percentuale scendeva al 35,2%.

I partecipanti che disponevano del dato hanno dichiarato che una mediana del 5% dei loro pazienti con DM1 (range interquartile 2-15) e il 5% dei pazienti con DM2 (range interquartile 1-10) hanno avuto almeno un episodio di ipoglicemia severa negli ultimi 12 mesi.

### I fattori di rischio

Per quanto riguarda i fattori di rischio di ipoglicemia severa, è stato chiesto ai partecipanti di attribuire un punteggio di importanza da 1 (per nulla importante) a 10 (della massima importanza) ad una serie di caratteristiche del paziente (Figura 1). La hypoglycemia unawareness è risultata il fattore ritenuto più importante nel determinare il rischio di ipoglicemie severe. I partecipanti hanno attribuito una grande importanza anche agli aspetti educativi, agli stili di vita irregolari, alla storia pregressa di ipoglicemie, all'età avanzata, e alla presenza di comorbidità o di deficit cognitivi. Sebbene l'hypoglycemia unawareness sia stata unanimemente considerata come il più importan-



**Figura 1 |** Importanza attribuita a diversi fattori di rischio di ipoglicemia severa nei pazienti in insulinoterapia, su una scala da 1 (per nulla importante) a 10 (della massima importanza). Punteggi medi ottenuti.

te fattore di rischio, solo il 46,7% dei partecipanti ha dichiarato di effettuare una valutazione specifica di questo aspetto, e solo il 10,3% utilizza specifici questionari quali quello di Clark (46,7%), di Gold (40,0%) o il questionario inserito nella sezione "ipoglicemie" della cartella clinica informatizzata (26,7%).

### Gli interventi educativi

Per quanto riguarda l'educazione/informazione del paziente e/o del caregiver in tema di ipoglicemie severe, il 46,7% dei partecipanti ha dichiarato di utilizzare preferenzialmente la comunicazione verbale, il 35,2% fa ricorso al supporto da parte del personale infermieristico, e il 17,6% utilizza materiale informativo ad hoc. Le tematiche da affrontare nell'educazione ritenute di maggior importanza sono state i sintomi dell'ipoglicemia, le strategie di monitoraggio e di correzione delle ipoglicemie, le informazioni relative agli stili di vita e loro correlazione con la terapia, le correzioni da apportare alla terapia in atto e l'utilizzo del glucagone (Figura 2). Il tema delle ipoglicemie è più spesso affrontato in occasione dell'introduzione di una terapia con tale potenziale evento avverso (60,6%), meno frequentemente ad ogni visita di controllo (31,5%), alla diagnosi (23,0%), in occasione di una variazione della terapia, come ad esempio della terapia insulinica

in atto (15,2%) e dopo il verificarsi di un episodio di ipoglicemia (10,3%).

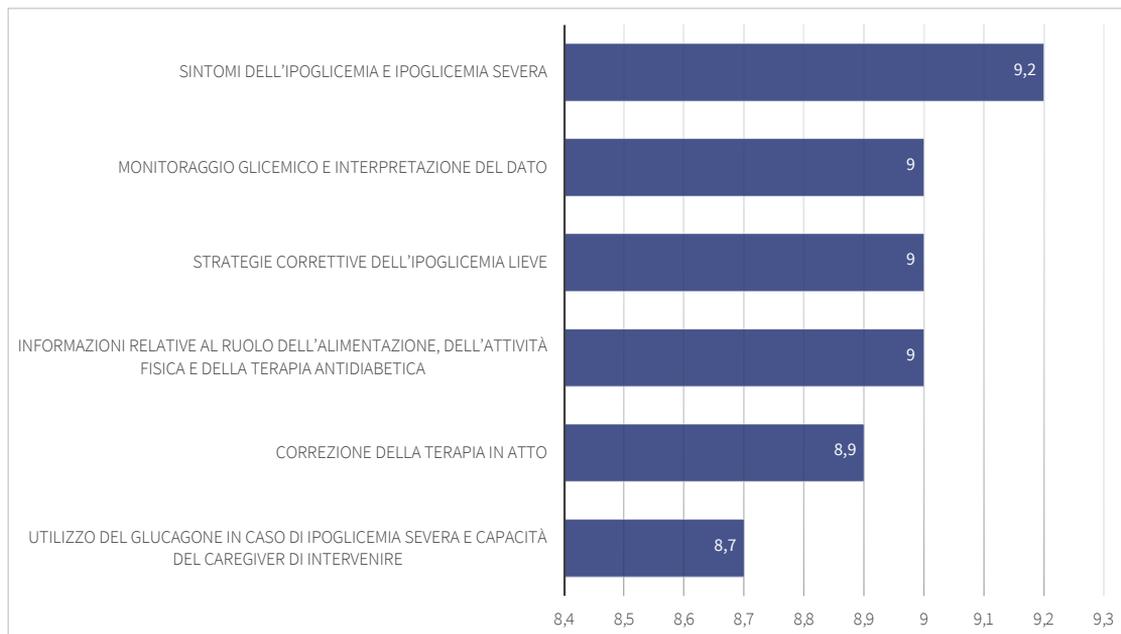
### Le azioni intraprese e la gestione delle ipoglicemie

Dopo il verificarsi di un episodio di ipoglicemia, le azioni da intraprendere ritenute di maggiore importanza sono state la modifica delle terapie in atto (punteggio medio 8,7), la prescrizione di glucagone e il rinforzo degli interventi educativi (punteggio medio 8,5), l'intensificazione dell'automonitoraggio (punteggio medio 8,5) e la proposta di utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia (punteggio medio 7,9).

La prescrizione del glucagone viene generalmente riservata ai soli pazienti con DM1 dal 32,1% dei partecipanti; a tutti i pazienti trattati con insulina, a prescindere dal tipo di diabete, dal 29,7% dei partecipanti; a tutti i pazienti trattati con farmaci potenzialmente a rischio di ipoglicemie dal 17,6%; mentre il 17,0% dei medici riserva la prescrizione ai soli soggetti con DM1 con pregressi episodi di ipoglicemia severa.

Fra i pazienti con pregressi episodi di ipoglicemia severa, la mediana di quelli che avrebbero fatto ricorso al glucagone, secondo i partecipanti, è risultata del 5% (range interquartile 1-15).

L'ipoglicemia inavvertita è la prima preoccupazione per i pazienti in terapia insulinica, seguita dalle



**Figura 2 |** Importanza attribuita a diversi aspetti dell'educazione relativa al tema dell'ipoglicemia, su una scala da 1 (per nulla importante) a 10 (della massima importanza). Punteggi medi ottenuti.

abitudini di vita irregolari, l'inadeguata educazione del paziente e/o del care-giver, l'erronea somministrazione di insulina, pregressi eventi di ipoglicemia, l'età avanzata e le comorbidità.

È interessante notare come i medici attribuiscono un rilevante impatto sull'aderenza alla terapia causato dalla paura delle ipoglicemie severe da parte del paziente (punteggio medio 8,2), mentre la paura delle ipoglicemie del medico sembra avere un impatto più basso sia sulle scelte terapeutiche (punteggio medio 6,5) sia sul raggiungimento dei target desiderati (punteggio medio 6,2).

Viene altresì considerato molto rilevante l'impatto delle ipoglicemie sui costi sanitari (punteggio medio 8,6).

Fra i fattori ritenuti più importanti per migliorare la gestione delle ipoglicemie severe spiccano la disponibilità di farmaci con basso rischio di ipoglicemie, la maggiore consapevolezza dei fattori di rischio, il più frequente utilizzo di sistemi per il monitoraggio continuo della glicemia, la disponibilità di formulazioni di glucagone di più agevole somministrazione e la maggiore disponibilità di materiale educativo (Figura 3).

Fra le strategie messe in atto per prevenire le ipoglicemie nei soggetti a rischio le più importanti sono risultate il maggior tempo dedicato all'educazione del paziente o del caregiver e la modifica della tera-

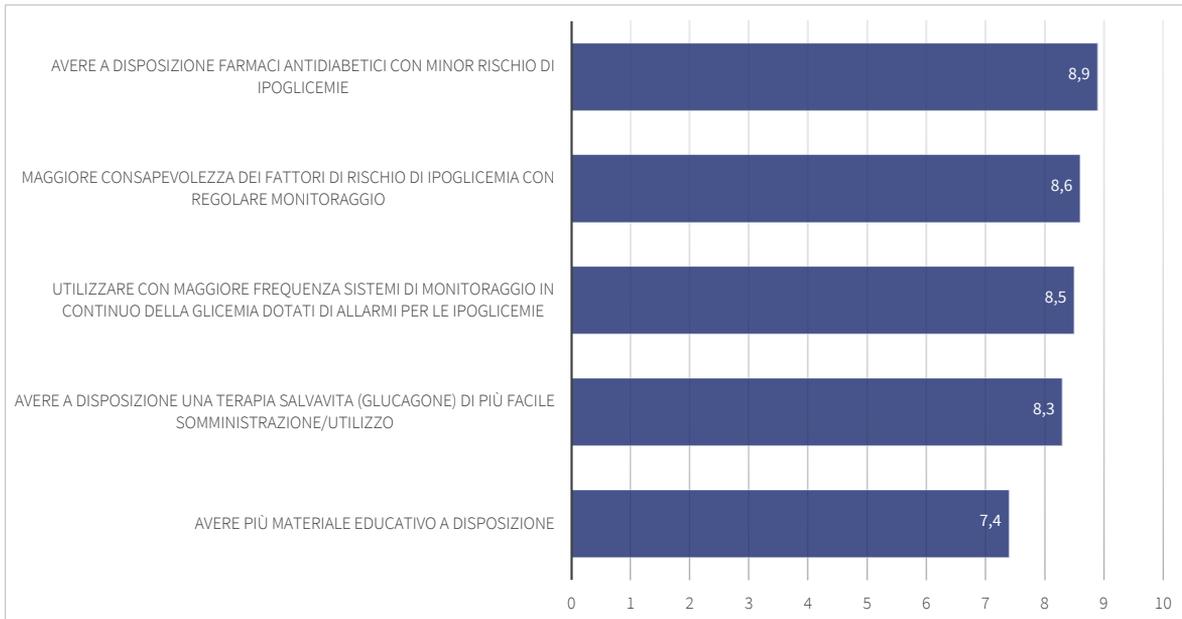
pia introducendo farmaci con basso rischio di ipoglicemia (Figura 4).

Un ultimo aspetto della survey ha riguardato i bisogni formativi dei medici. Su una scala da 1 a 10, i partecipanti alla survey hanno attribuito un punteggio medio di 7,1 alla esaustività dei programmi di educazione continua ECM sui temi delle ipoglicemie. In particolare, il 17,6% dei medici ha attribuito a questo aspetto un punteggio al di sotto della sufficienza.

## Discussione

Le risposte emerse dalla survey confermano l'elevata attenzione dei partecipanti al problema dell'ipoglicemia. Maggior allerta è ancora rivolta al DM1, dove gli episodi di ipoglicemia severa vengono annotati con maggior frequenza rispetto ai pazienti con DM2 (61% nel DM1 vs 30% nei DM2), sebbene gli eventi/annui riportati siano paragonabili per entrambe le categorie di pazienti.

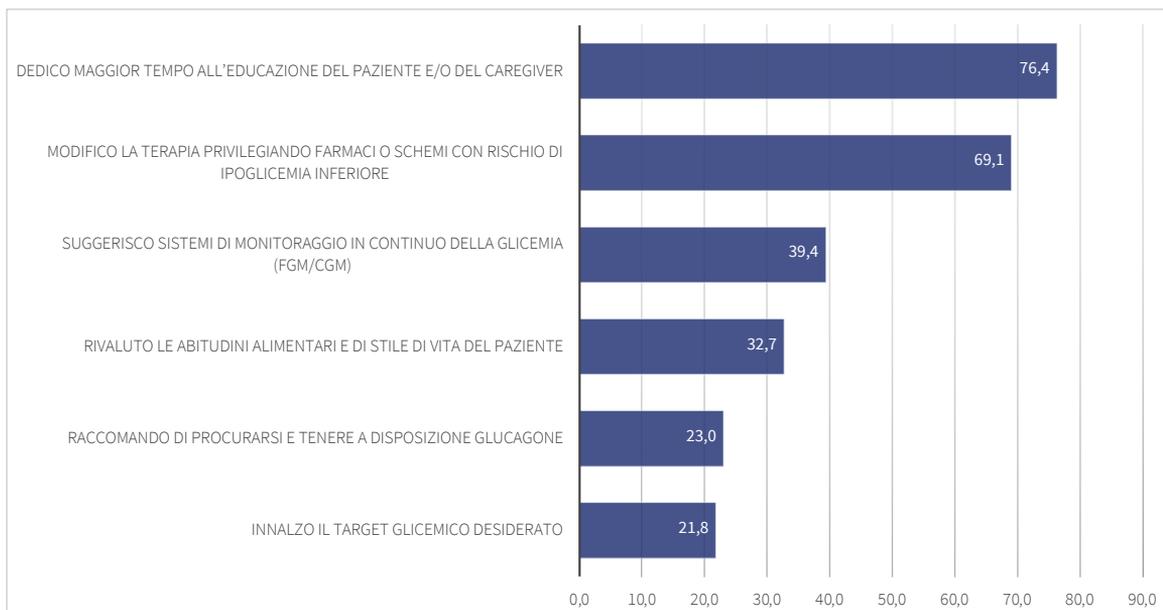
Che esista un problema di sottostima degli episodi di ipoglicemia era stato dimostrato anche dallo studio osservazionale The Hypoglycemia Assessment Tool (HAT), che aveva valutato un'ampia coorte di pazienti con DM1 e DM2 in trattamento insulinico, retrospettivamente per 6 mesi e prospettivamente



**Figura 3 |** Importanza attribuita a diversi aspetti che potrebbero migliorare l'approccio alla gestione delle ipoglicemie severe, su una scala da 1 (per nulla importante) a 10 (della massima importanza). Punteggi medi ottenuti.

per 4 settimane. Il dato riferito al numero delle ipoglicemie, soprattutto severe, registrato retrospettivamente era risultato significativamente inferiore al dato ottenuto nell'osservazione prospettica<sup>(14)</sup>. L'assenza di sintomi dell'ipoglicemia è considerato, a buona ragione, il principale fattore di rischio per episodi di ipoglicemia severa; tuttavia, il ricorso

all'utilizzo degli score per la valutazione dell'ipoglicemia inavvertita avviene raramente in maniera sistematica, nonostante l'introduzione sulla cartella clinica di un questionario specifico. Tale sotto-utilizzo costituisce un limite non solo alla valutazione della prevalenza del fenomeno, ma soprattutto a quella dell'efficacia degli interventi attuati per recuperare



**Figura 4 |** Strategie adottate per prevenire l'insorgenza delle ipoglicemie nei soggetti a rischio (% di rispondenti).

le soglie di allarme dell'ipoglicemia. L'intervento educativo, infatti, è la risorsa da cui i medici si attendono maggior efficacia nella prevenzione di nuovi episodi in pazienti ad alto rischio (specialmente negli insulino-trattati), coerentemente a quanto evidenziato nei trial d'intervento, dove strategie educative mirate al recupero dei sistemi di allarme si sono dimostrate efficaci<sup>(15)</sup>.

Il ricorso a sistemi di monitoraggio continuo della glicemia, che hanno dimostrato di ridurre la frequenza e il tempo trascorso in ipoglicemia sia nel DM1 sia nel DM2, è considerata una valida risorsa, ma sempre secondaria all'intervento educativo: quasi a sottolineare il noto dato di come nessuno strumento tecnologico è realmente capace di produrre cambiamento, se non associato a un'adeguata educazione<sup>(16)</sup>.

È comune la consapevolezza che precedenti episodi di ipoglicemia possano condizionare il raggiungimento del target glicemico nei pazienti, mentre per la maggior parte dei medici precedenti episodi di ipoglicemia non sembrano condizionare la formulazione degli obiettivi. Pur tuttavia, quasi 1 intervistato su 5, in caso di ipoglicemia, riferisce di innalzare il "target" glicemico, potenziandola difficoltà nei pazienti con ipoglicemia severa a mantenere un compenso glicemico adeguato<sup>(17)</sup>.

La prescrizione di glucagone è comune nei pazienti in terapia insulinica; tuttavia, il numero di pazienti che ricorre all'utilizzo del farmaco, rispetto al numero di episodi di ipoglicemia severa, denota un suo sottoutilizzo. La consapevolezza dei costi sanitari correlati con gli episodi di ipoglicemia severa sembra essere patrimonio condiviso tra gli intervistati, per cui terapie farmacologiche a minor rischio di ipoglicemia, sistemi di monitoraggio glicemico in continuo dotati di allarmi e terapie salvavita semplici nel loro utilizzo sono ritenute tutte strategie auspicabili e ragionevolmente cost-effective. In conclusione, l'ipoglicemia rappresenta un problema importante nella gestione dei pazienti diabetici e impegna i medici sia per quanto riguarda gli aspetti educazionali, clinici oltre che per i costi associati.

*Si ringrazia Eli Lilly per il contributo non condizionante alla realizzazione della Survey.*

## Bibliografia

1. Leiter LA, Yale J-F, Chiasson J-L, Harris S, Kleinstiver P, Sauriol L. Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management. *Can J Diabetes* 29:186-192, 2005.
2. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 25: 45-254, 2008.
3. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Corsi A, Iannarelli R, et al. Incidence and Correlates of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. The Hypos-1 Study. *J Diabetes Metab* 5:344, 2014.
4. Nicolucci A, Prosperini G, Buzzetti R, De Cosmo S et al. AGERE Study Group. A multistep approach for the stratification of the risk of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Minerva Endocrinol* 43:501-510, 2018.
5. Frier BM, Scherthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 34:S132-S137, 2011.
6. Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, Price JF. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol* 7:108-14, 2011.
7. Halimi S. Acute consequences of hypoglycaemia in diabetic patients. *Diabetes Metab* 36:S75-S83, 2010.
8. Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Ann Pharmacother* 44:712-7, 2010.
9. Barnett AH, Craddock S, Fisher M, Hall G, Hughes E, Middleton A. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 64:1121-9, 2010.
10. Rossi MC, Nicolucci A, Ozzello A, Gentile S, Agliarolo A, Chiambratti A, Baccetti F, Gentile FM, Romeo F, Lucisano G, Giorda CB. HYPOS-1 Study Group of AMD. Impact of severe and symptomatic hypoglycemia on quality of life and fear of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes. Results of the Hypos-1 observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 29:736-743, 2019.
11. Russell-Jones D, Pouwer F, Khunti K. Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them. *Diabetes Obes Metab* 20:488-496, 2018.
12. Nicolucci A, Pintaudi B, Rossi MC, Messina R, Dotta F, Frontoni S, Caputo S, Lauro R. The social burden of hypoglycemia in the elderly. *Acta Diabetol* 52:677-85, 2015.
13. Giorda CB, Rossi MC, Ozzello O, Gentile S, Agliarolo A, Chiambratti A, Baccetti F, Gentile FM, Romeo F, Lucisano G, Nicolucci A. HYPOS-1 Study Group of AMD. Healthcare resource use, direct and indirect costs of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes, and nationwide projections. Results of the HYPOS-1 study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 27:209-216, 2017.
14. K. Khunti, S. Alsifri, R. Aronson et al. On behalf of the HAT Investigator Group-Rates and predictors of hypoglycaemia in 27 585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study *Diabetes, Obesity and Metabolism* 18:907-915, 2016.
15. Zoysa N, Rogers H, Stadler M, Gianfrancesco C et al. A psychoeducational program to restore hypoglycemia awareness: the DAFNE-HART pilot study. *Diabetes Care* 37:863-6, 2014.
16. Lin YK, Fisher SJ, Pop-Busui R. Hypoglycemia unawareness and autonomic dysfunction in diabetes: Lessons learned and roles of diabetes technologies. *J Diabetes Invest* 11:1388-1402, 2020.
17. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 42:1593-1603. doi:10.2337/dci19-0028, 2019.