

DIABETES MELLITUS TIPO 1: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS EN PACIENTES DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA, VENEZUELA.

Yuraima Villarreal, Yajaira Briceño, Mariela Paoli

Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015; 13(1): 33-47

RESUMEN:

Objetivo: Conocer las características clínicas y demográficas de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) en relación a la aparición, evolución y situación actual en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA), Mérida, Venezuela.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, con revisión de historias clínicas de 105 pacientes con DM1, del 2000 al 2010. Se recolectaron al ingreso y en su última consulta edad, sexo, tipo de debut, procedencia, antecedentes familiares-personales, examen físico, tratamiento, control metabólico, complicaciones agudas y crónicas.

Resultados: Edad promedio $11,57 \pm 6,52$ años al ingreso, en la última evaluación $17,86 \pm 8,3$. La mayoría debutó en hiperglucemia, con índice de masa corporal (IMC) y tensión arterial (TA) normal. El 81% tenía antecedentes familiares de diabetes. Las insulinas más usadas fueron NPH y cristalina. El 66,2% estaba en mal control metabólico. Hubo 80 episodios de cetoacidosis diabética y 38 de hipoglucemia moderada a severa. Los pacientes en tratamiento con análogos de insulina tuvieron significativamente mejor control y menos hipoglucemias. El 26,8% de los pacientes presentaron complicaciones crónicas, las cuales estuvieron asociadas a mayor edad y mayor duración de la diabetes.

Conclusión: El debut de DM1 fue más frecuente en menores de 10 años de edad. Existe un alto porcentaje de pacientes en mal control metabólico. Las complicaciones crónicas fueron más frecuentes en mayores de 19 años y con más de 5 años de evolución. El uso de análogos de insulina mostró mejores beneficios. El registro de datos en las historias clínicas es deficiente. Se deben mejorar las estrategias tanto de educación diabetológica como de diagnóstico precoz y tratamiento de la DM1.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1, control metabólico, complicaciones agudas y crónicas de la diabetes.

ABSTRACT:

Objective: To know the clinical and demographic characteristics of patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) in relation to the onset, evolution and current situation in the Autonomous Institute Hospital Universitario de los Andes (IAHULA), Mérida, Venezuela.

Methods: Observational, retrospective and descriptive study with review of medical records of 105 patients with T1DM, from 2000 to 2010. The age, sex, type of debut, origin, family and personal history, physical examination, treatment, metabolic control, acute and chronic complications, were collected, at admission and at their last consultation.

Results: Mean age 11.57 ± 6.52 years at admission, 17.86 ± 8.3 years at last assessment. The majority debuted in hyperglycemia, with normal body mass index and blood pressure. The 81% had a family history of diabetes. The NPH and crystalline insulin were the most used. The 66.2% were in poor metabolic control. There were 80 episodes of diabetic ketoacidosis and 38 moderate to severe hypoglycemia. Patients treated with insulin analogues had significantly better control and less hypoglycemia. The 26.8% of the patients had chronic complications, which were associated with older age and longer duration of diabetes.

Conclusion: The debut of T1DM was more common in children under 10 years of age. There were a high percentage of patients in poor metabolic control. Chronic complications were more common in patients over 19 years and more than 5 years of evolution. The use of insulin analogues showed better benefits. Registration data in medical records is poor. The strategies of diabetes education and early diagnosis and treatment of DM1 should be improved.

Key words: Type 1 diabetes, metabolic control, acute and chronic complications of diabetes.

Artículo recibido en: Abril 2014. Aceptado para publicación en: Octubre 2014.

Dirigir correspondencia a: Yajaira Briceño, Email: jmendoya@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) afecta a los seres humanos desde la época de la prehistoria cuando su diagnóstico era sinónimo de muerte. Con el descubrimiento de la insulina su tratamiento se hizo posible¹. La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es ocasionada por destrucción de las células B de los islotes pancreáticos, la cual, en más del 95% de los casos, es causada por enfermedad autoinmunitaria, y en menos del 5% es idiopática; los anticuerpos para los antígenos de las células beta, pueden ser encontrados en la mayoría de los pacientes antes del diagnóstico, y por un tiempo posterior al inicio de la diabetes clínica. En la DM1 se produce déficit de insulina e hiperglucemia y es más frecuente en niños y adolescentes².

La DM se ha convertido a través de los años en un problema de salud pública, no sólo por el número creciente de nuevos casos cada año, sino también por la aparición de la enfermedad en edades cada vez más tempranas. En el mundo hay una prevalencia del 0,2% de DM1 en menores de 20 años, con tendencia al incremento en su incidencia en el transcurso de los años; se estima que para el año 2020 los menores de 5 años con diabetes se duplicarán. Este incremento mundial oscila entre 2,8% y 5,3% por año. En Europa existen grandes variaciones geográficas en cuanto a la frecuencia de la DM1. En Finlandia y Cerdeña (Italia) se observan las tasas de incidencia más elevada del mundo, hasta 40,2 nuevos casos/100.000 niños. A escala mundial y a título de comparación, la tasa menor se observa en China y en Venezuela (0,1 casos/100.000 niños/año) y la tasa de incidencia en EEUU es de 15 casos/100.000 niños/año³⁻⁹.

El adecuado control metabólico de estos pacientes es necesario para garantizar un crecimiento y desarrollo adecuados y para evitar complicaciones tanto agudas como crónicas. Es conocido que la hiperglucemia juega un papel importante en el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares en adolescentes y adultos con diabetes^{4,5}. Sin embargo, lograr unas cifras de glucemia y HbA1c ideales es difícil en esta población, como lo señalan Paris y col.¹⁰ y Briceño y col.¹¹ quienes reportan un adecuado control en solo el 30 y 23% respectivamente.

Los niños con diabetes corren el riesgo de desarrollar complicaciones discapacitantes y potencialmente mortales a una edad temprana, constituyendo una importante carga humana y económica para sus padres y familiares⁸. Entre las complicaciones agudas más frecuentes está la hipoglucemia. Un estudio en jóvenes relaciona el uso de nuevos análogos de acción corta y prolongada con menos frecuencia de hipoglucemias severas y por tanto, con menos secuelas neurológicas. La otra complicación aguda es la cetoacidosis diabética, la cual es debida comúnmente a la omisión del tratamiento o por un proceso infeccioso asociado^{12,13}.

Entre las complicaciones crónicas se describen las microvasculares, que incluyen retinopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas, y las complicaciones macrovasculares como HTA, enfermedad cardiovascular y pie diabético, siendo éstas últimas, menos frecuentes que las primeras en la DM1¹⁴. Estudios en adolescentes y jóvenes (hasta 25 años) refieren prevalencias de retinopatía variables entre un 10% y un 50%, de nefropatía entre 30 y 40% y de neuropatía de 40 a 50% de la población con DM1 con más de 10 años de evolución de su enfermedad¹⁵.

En adolescentes, el tratamiento intensivo comparado con el tratamiento convencional reduce el riesgo y progresión de retinopatía en 53%, neuropatía clínica en 60% y microalbuminuria en 54%. La diferencia en valores de HbA1c fue de 8,1% en el grupo intensivo vs. 9,8% en el convencional¹⁶. Se ha determinado que las complicaciones crónicas de la diabetes en los adultos generalmente tienen su aparición después de diez o más años de evolución de la enfermedad; existen pocos datos sobre esta situación en niños y adolescentes, aunque complicaciones incipientes pueden detectarse desde 2 a 5 años después del diagnóstico⁷. La infancia y la adolescencia son períodos durante los cuales la educación y el tratamiento intensivo pueden prevenir o retardar la aparición de complicaciones¹⁶.

El objetivo de este estudio fue conocer las características clínicas y demográficas en relación a la aparición, evolución y situación actual de los pacientes con DM1 del Servicio de Endocrinología del I.A.H.U.L.A.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, donde se obtuvieron los datos de las historias clínicas de 105 pacientes con DM1, que acudieron a Consulta Externa del Servicio de Endocrinología IAHULA en la década del 2000-2010. Se recolectaron los siguientes datos: edad, sexo, forma de debut, procedencia, antecedentes familiares y personales, examen físico de ingreso, tratamiento y control metabólico al ingreso y en su última consulta, presencia de complicaciones agudas y crónicas durante su evolución.

Para determinar el estado nutricional se calculó el índice de masa corporal según la fórmula de Quetelec ($IMC = \text{Peso} / \text{Talla}^2$) y se consideró como punto de corte según las tablas venezolanas de FUNDACREDESA en menores de 18 años: obesidad si el IMC es $>$ percentil (pc) 97, sobrepeso si es $>$ pc 90 y $\leq$ pc 97, normopeso si se encuentra entre pc 10 y pc 90 y bajo IMC si se encuentra $<$ pc 10¹⁷. En mayores de 18 años se consideró IMC según la clasificación de la OMS¹⁸.

Para los trastornos de la presión arterial se consideraron en menores de 18 años las referencias venezolanas de FUNDACREDESA: hipertensión (HTA) si las cifras de presión arterial son $>$ pc 97 según edad y sexo, pre-hipertensión (Pre-HTA) si las cifras son $>$ pc 90 y $\leq$ P 97, normotensión si son $<$ pc 90¹⁷. En mayores de 18 años se consideró HTA si las cifras de presión sistólica eran $>$ a 135 mmHg y si la diastólica era $>$ a 85 mmHg.

Para determinar el control metabólico se tomó el promedio anual de la HbA1c. Buen control: HbA1c según metas por edad, menores de 6 años valores entre 7,5 y 8,5%, de 6 a 12 años menos de 8%, de 13 a 19 años menos de 7,5% y mayores de 19 años, menos o igual a 7%. Mal control: si presentaba HbA1c fuera de las metas establecidas por edad¹⁹. Aquellos que no contaban con determinación de HbA1c, se clasificaron según el promedio anual de la glucemia en ayunas, considerándose buen control en el grupo menor de 6 años cuando los valores de glicemia eran de 100 a 180 mg/dL, en el de 6 a 12 años entre 90-180 mg/dL, en los adolescentes de 13 a 19 años valores de 90-130 mg/dL y en los adultos valores de glice-

mia entre 70-130 mg/dL¹⁹.

Para determinar hipoglucemia se usó como punto de corte un valor de glucemia menor de 70 mg/dL. Se consideró hipoglucemia leve o moderada si no ocasionaba deterioro del nivel de conciencia en el momento de asistir a consultas con el auto-monitoreo, y severa, cuando afectaba el estado de conciencia, que ameritaba asistencia en área de emergencia.

Los puntos de corte que se usaron para los valores lipídicos fueron las siguientes: para el diagnóstico de elevación de triglicéridos (Tg), se tomó un valor $>$ 150 mg/dl y para el de colesterol total (Ct), $>$ 170 mg/dl (percentil 90 de la referencia nacional, FUNDACREDESA²⁰); para el diagnóstico de elevación del cLDL y disminución del cHDL en niños, se utilizaron $>$ 130 y $<$ 40 mg/dl, respectivamente²⁰. El método para procesar lipidograma y glucemia, fue colorimétrico enzimático, y Hb1Ac por turbidimetría, la mayoría de ellos realizados en el Laboratorio de Hormonas del I.A.H.U.L.A.

Análisis Estadístico

Las variables cuantitativas se presentaron en promedio y desviación estándar y las categóricas en número y porcentaje. La asociación entre las variables categóricas se estableció mediante la aplicación del chi cuadrado o el estadístico exacto de Fisher y la diferencia estadística entre las variables cuantitativas se determinó con la prueba T de student para muestras pareadas o no pareadas, según el caso. Se tomó como significativo el valor de $p \leq 0,05$. Los datos obtenidos fueron procesados en el programa estadístico SPSS, versión 20.

RESULTADOS

Este estudio fue realizado con los datos encontrados en las historias clínicas de los pacientes con DM1 del servicio de Endocrinología del IAHULA, tomando en cuenta que en algunas oportunidades estos datos se encontraban incompletos.

En la tabla 1 se presenta la distribución de los pacientes por grupos de edad, sexo, tipo de debut, y procedencia a su ingreso. Se evaluaron 105 pacientes con diagnóstico de DM1, de los cuales

60 correspondieron al sexo masculino (57,1%) y 45 al femenino (42,9%). Cincuenta y cuatro (51,4%) de los participantes estaban incluidos en el grupo de edad de 1 a 10 años, 36 (34,3%) en el grupo de 10 a 19 años, y 15 (14,3%) en el grupo de mayores de 19 años. Según la procedencia, 51 (48,6%) eran del área urbana, y 54 (51,4%) del

área rural. En cuanto al tipo de debut, 50 (47,6%) debutaron en CAD, y 55 (52,4%) con hiperglucemia. Con respecto a los antecedentes familiares, el 81% presentó antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, 30,5% de obesidad, 57,1% de hipertensión y 23,8% de infarto del miocardio o accidente cerebro-vascular (datos no mostrados).

Tabla I. Distribución de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) de acuerdo al sexo, edad, procedencia y forma de debut, a su ingreso a la consulta.

Variable	Femenino 45 (42,9%)	Masculino 60 (57,1%)	Total 105 (100%)
Edad (años)	12,47 ± 6,22	10,90 ± 6,71	11,57 ± 6,52
Grupos Edad:			
1-10	21 (20,0)	33 (31,4)	54 (51,4)
10- 19	15 (14,3)	21 (20,0)	36 (34,3)
> 19	9 (8,6)	6 (5,7)	15 (14,3)
Procedencia:			
Urbana	20 (19,1)	31 (29,5)	51 (48,6)
Rural	25 (23,8)	29 (27,6)	54 (51,4)
Debut:			
CAD	20 (19,0)	30 (28,6)	50 (47,6)
Hiperglucemia	25 (23,8)	30 (28,6)	55 (52,4)

Datos en N (%) o X ± DE.

En la tabla 2 se muestran las características clínicas como el estado nutricional y presión arterial, además de las bioquímicas como la glucemia, HbA1c y lípidos de los pacientes con DM1 al ingreso a la consulta de Endocrinología. Se observa que 15 pacientes (17%) estaban con IMC bajo, 60 (68,2%) con IMC normal, 11 (12,5%) en sobrepeso y 2 (2,3%) en obesidad. De los 62 pacientes que tenían reportadas las cifras de presión arterial, diez (16,1%) se presentaron con preHTA-HTA y 52 (83,9%) con presión arterial normal. Se evidencia un promedio de glucemia al ingreso de 243,21 mg/dL ($\pm$ 101,87; rango de 66 a 500 mg/dL), de HbA1c de 9,78% ($\pm$ 3,18; rango de 4,10 a 18,90%), de triglicéridos 130,47 mg/dL ($\pm$ 135,46; rango de 53 a 825 mg/dL) y de colesterol total 177,46 mg/dL ($\pm$ 47,33; rango de 110 a 332 mg/dL). De los 31 sujetos que tenían registradas las cifras de lípidos sanguíneos, 17 (54,8%) presentaron dislipidemia y 14 (45,2%) no la presen-

taron. No hubo diferencias según sexo en estas variables.

En la figura 1 se muestra el tipo de insulina que usaban los pacientes con DM1 en su última consulta, distribuidos por grupo de edad. Con respecto a la insulina de acción lenta, el 82,5% de los pacientes usaban NPH (86,4% de 1-10 años, el 78,6% de 10 a 19 años y 88% en mayores de 19 años) y el 17,5% (13,6% de 1-10 años, el 21,4% de 10 a 19 años y 12% en mayores de 19 años) algún análogo. En relación a las insulinas de acción corta, el 81,6% usaban cristalina (68,2% de 1-10 años, el 83% de 10 a 19 años y 91,3% en mayores de 19 años) y el 18,4% (31,8% de 1-10 años, el 17% de 10 a 19 años y 8,7% en mayores de 19 años) algún análogo. No hubo diferencias en relación al sexo o a los grupos de edad, aunque se observó un ligero mayor uso de análogos de acción lenta en el grupo de 10 a 19 años y de

acción corta en el de 1 a 10 años.

En la tabla 3 se presenta el control metabólico de los pacientes con DM1, el cual fue obtenido en 80 pacientes, de acuerdo a características clínicas y bioquímicas obtenidas en la última consulta. El 33,8% se encontraban en buen control y el 66,2% en mal control metabólico. Se observó que el grupo de edad con mayor número de pacientes en mal control metabólico fue el de 10 a 19 años con 30 pacientes, el 37,5%. Según el sexo, se encontró en buen control el 11,3% del grupo femenino y 22,5% del masculino, en mal control el 28,7% del femenino y el 37,5% del masculino. En aquellos pacientes con menos de 5 años de evolución, el 18,8% estaban en buen control y el 33,7% en mal control, con más de 5 años de enfermedad, el 15% estaban en buen control y el 32,5% en mal control. La glucemia promedio de los pacientes en buen control que acudieron al último control

fue de 108,38 mg/dL ($\pm 24,6$) y en mal control de 220,87 mg/dL ($\pm 85,87$); la HbA1c promedio de 39 pacientes que se realizaron el estudio, fue de 6,25% ($\pm 0,81$) en los que tenían buen control y de 10,71 ($\pm 1,92$) en los de mal control. La dosis de insulina era de $0,80 \pm 0,29$ U/kg/día en los de buen control y de $0,89 \pm 0,30$ U/kg/día en los de mal control; el 88,6% de los pacientes realiza autocontrol. En cuanto a la presión arterial, registrada en 55 pacientes, el 25,5% presentaban Pre-HTA o HTA, 16,4% estaban en mal control y 9,1% en buen control; esta cifra de Pre-HTA/HTA es mayor a la observada al ingreso que era del 16,1%. Los valores de lípidos se reportaron en 48 pacientes, de los cuales el 10,4% se encontraban alterados en los pacientes en buen control y el 39,6% en los que tenían mal control. No hubo diferencias significativas en estas variables según el control metabólico, excepto para los valores de glucemia y de HbA1c.

Tabla II. Características clínicas (estado nutricional y presión arterial) y bioquímicas (glucemia, HbA1c y lípidos) de los pacientes con DM1, según sexo, a su ingreso a la consulta.

Variable	Femenino 45 (42,9%)	Masculino 60 (57,1%)	Total 105
IMC^a:			
Bajo	4 (4,5)	11 (12,5)	15 (17,0)
Normal	23 (26,1)	37 (42,0)	60 (68,2)
Sobrepeso	6 (6,8)	5 (5,7)	11 (12,5)
Obesidad	2 (2,3)	0 (0,0)	2 (2,3)
PA^b:			
Pre-HTA/HTA	4 (6,4)	6 (9,7)	10 (16,1)
Normal	20 (32,3)	32 (51,6)	52 (83,9)
Glucemia (mg/dL)	240,10 $\pm$ 101,67	245,34 $\pm$ 102,85	243,21 $\pm$ 101,87
HbA1c (%)^c	10,27 $\pm$ 3,79	9,50 $\pm$ 2,85	9,78 $\pm$ 3,18
Tg^d (mg/dL)	119,19 $\pm$ 43,33	137,99 $\pm$ 173,02	130,47 $\pm$ 135,46
Ct^d (mg/dL)	183,46 $\pm$ 53,97	173,13 $\pm$ 43,01	177,46 $\pm$ 47,33
Dislipidemia^d:			
Si	9 (29,0)	8 (25,8)	17 (54,8)
No	4 (12,9)	10 (32,3)	14 (45,2)

Datos en N (%) o X $\pm$ DE. PA: Presión arterial.

a En 88 sujetos. bEn 62 sujetos. cEn 39 sujetos. d En 31 sujetos.

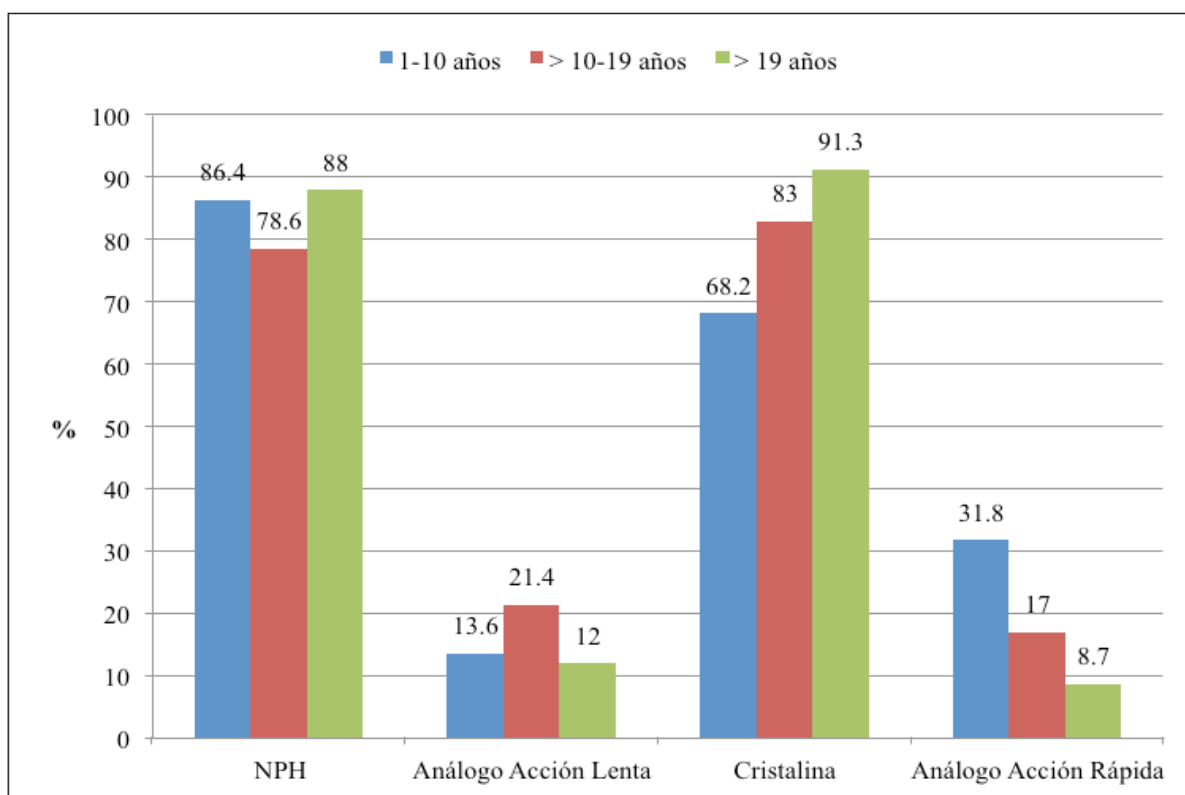


Fig. 1: Tipo de insulina de acción larga (NPH o análogo de acción lenta) y de acción corta (cristalina o análogo de acción corta) que usan los pacientes con DM1 en su última consulta, distribuidos por grupos de edad. Porcentajes.

Tabla III. Control metabólico de los pacientes con DM1 de acuerdo a características clínicas y bioquímicas obtenidas en la última consulta.

Variable	Control Metabólico		Valor p
	Bueno 27 (33,8%)	Malo 53 (66,2%)	
Grupo Edad (años):			
1-10	6 (7,5)	10 (12,5)	0,773
10- 19	13 (16,25)	30 (37,5)	
> 19	8 (10,0)	13 (16,25)	
Sexo:			
Femenino	9 (11,3)	23 (28,7)	0,385
Masculino	18 (22,5)	30 (37,5)	
Duración DM1:			
≤ 5 años	15 (18,8)	27 (33,7)	0,759
> 5 años	12 (15,0)	26 (32,5)	
Glucemia Ayunas (mg/dL)	108,38±24,68	220,87±85,87	0,0001
Hb A1c (%)^a	6,25±0,81	10,71±1,92	0,0001
Dosis Insulina (U/kg/día)	0,80±0,29	0,89±0,30	0,195
PA^b:			
Pre-HTA/HTA	5 (9,1)	9 (16,4)	0,705
Normal	17 (30,9)	24 (43,6)	
Dislipidemia^c:			
Si	5 (10,4)	19 (39,6)	0,330
No	8 (16,7)	16 (33,3)	

Datos en N (%) o X ±DE. PA: Presión arterial. a En 39 pacientes. b En 55 pacientes. c En 48 pacientes.

En la figura 2 se presenta el control metabólico de los pacientes con DM1, de acuerdo al tipo de insulina. Se obtuvo que 78 pacientes tenían la información completa sobre el control metabólico y el uso de insulina de acción lenta; la mayoría de los pacientes que usan NPH, están en mal control metabólico, el 56,4% (n=44), y el 23,1% (n=18) en buen control; por el contrario, en el grupo que usa análogo de insulina de acción lenta, la mayoría, 11,5% (n=9) está en buen control y el 9% (n=7) en mal control (p=0,042).

Hubo 74 pacientes con los datos completos sobre control metabólico y uso de insulina de acción corta; de los pacientes que usan insulina cristalina, la mayoría, el 58,1% (n=43) están en mal control metabólico y el 23% (n=17) en buen control, y de los que usan análogos de acción corta, el 10,8% (n=8) están en buen control, siendo la mayoría, y el 8,1% (n=6) están en mal control (p=0,043). Hubo una asociación estadísticamente significativa del uso de análogos de insulina con mejor control metabólico.

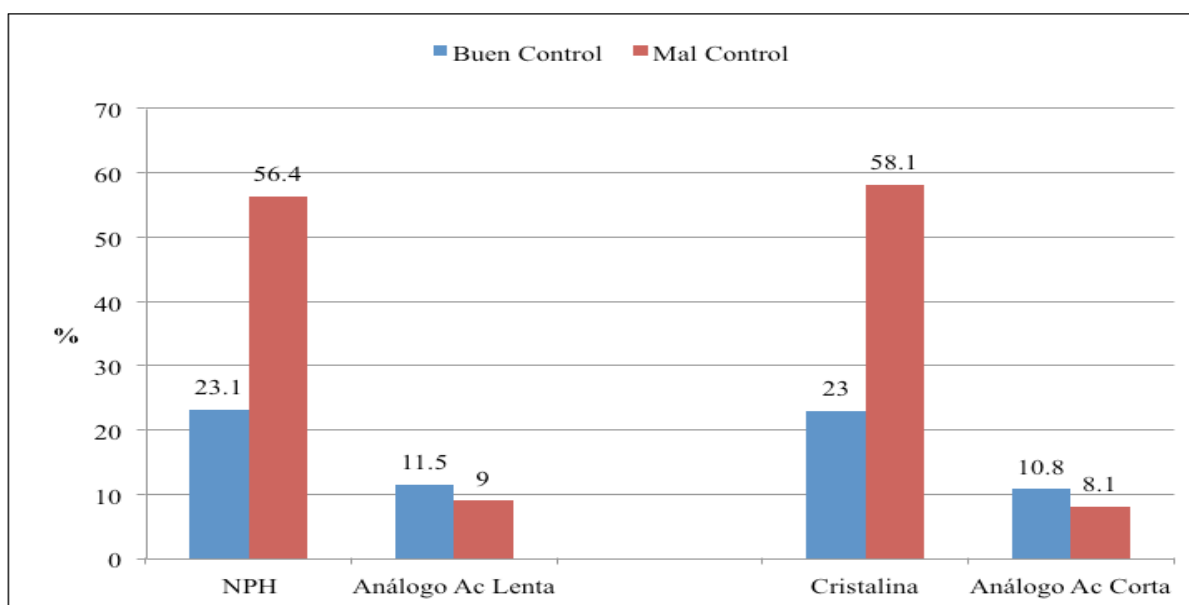


Fig. 2: Control metabólico de los pacientes con DM1, de acuerdo al tipo de insulina. Chi cuadrado: p<0,05.

En la tabla 4 se presentan las complicaciones agudas (CAD e hipoglucemia) de los pacientes con DM1 de acuerdo a grupo de edad, sexo, duración de la enfermedad y control metabólico. No se encontró asociación estadística de estas complicaciones con las variables estudiadas. De los 105 pacientes evaluados, 60 (57,1%) han presentado CAD y 27 (25,7%) hipoglucemias moderadas a severas. Se observó el mayor número de CAD e hipoglucemias en el grupo de 10 a 19 años, 35 (33,3%) y 17 (16,2%) respectivamente. Se aprecia mayor número de CAD y de hipoglucemias en el sexo masculino. No se evidencia ninguna relación con la duración de la enfermedad. Según el control metabólico, la mayoría de las CAD y de las hipoglucemias se presentaron en aquellos

pacientes en mal control metabólico, 32 (40%) y 16 (20%) respectivamente, sin embargo, la asociación no fue estadísticamente significativa porque también hubo casos en aquellos bien controlados, así como pacientes mal controlados sin complicaciones agudas.

Se presentaron 80 episodios de CAD en 60 (57,1%) pacientes diabéticos tipo 1. En la figura 3 se describe la presentación de CAD en el primer año del diagnóstico y en el seguimiento, distribuidos por grupos de edad. En el grupo de 1 a 10 años se observaron en el primer año 29 CAD, y en el tiempo de seguimiento 13 eventos. En el grupo de 10 a 19 años, se presentaron 20 CAD en el primer año y 8 en el seguimiento. En el grupo

de mayores de 19 años, se presentaron 7 CAD el primer año y 3 en el seguimiento. Hubo en total 56 episodios de CAD en el primer año y 24 en el seguimiento. No hubo asociación con los grupos de edad, así como tampoco con el sexo y el tipo de insulina usada.

En las historias se reportaron 38 hipoglucemias moderadas a severas en 27 (25,7%) pacientes diabéticos tipo 1. En la figura 4 se muestra el número de hipoglucemias en el primer año después del

diagnóstico y en el seguimiento, distribuidos por grupo de edad. En el grupo de 1 a 10 años hubo 15 hipoglucemias en primer año y 9 en el seguimiento, en el grupo de 10 a 19 años, hubo 4 hipoglucemias en el primer año y 7 en el seguimiento y en el grupo de mayores de 19 años, no hubo hipoglucemias en el primer año y hubo 3 en el seguimiento. En total hubo 19 episodios reportados de hipoglucemia tanto en el primer año como en el seguimiento. No hubo asociación con los grupos de edad ni el sexo.

Tabla IV. Presentación de complicaciones agudas (CAD e hipoglucemia) de los pacientes con DM1 de acuerdo a grupos de edad, sexo, duración de la enfermedad y control metabólico.

Variable	CAD		Hipoglucemia	
	Si 60 (57,1%)	No 45 (42,9%)	Si 27 (25,7%)	No 78 (74,3%)
Grupo Edad:				
1-10 años	12 (11,4)	10 (9,5)	5 (4,8)	17 (16,2)
10- 19	35 (33,3)	22 (21,0)	17 (16,2)	40 (38,1)
> 19	13 (12,4)	13 (12,4)	5 (4,8)	21 (20,0)
Sexo:				
Femenino	25 (23,8)	20 (19,1)	11 (10,5)	34 (32,4)
Masculino	35 (33,3)	25 (23,8)	16 (15,2)	44 (41,9)
DuraciónDM1^a:				
≤ 5 años	31 (29,8)	26 (25,0)	13 (12,5)	44 (42,3)
> 5 años	29 (27,9)	18 (17,3)	14 (13,5)	33 (31,7)
Cont Metab^b:				
Bueno	17 (21,3)	10 (12,5)	4 (5,0)	23 (28,8)
Malo	32 (40,0)	21 (26,3)	16 (20,0)	37 (46,3)

Datos en N (%). a En 104 sujetos b En 80 sujetos

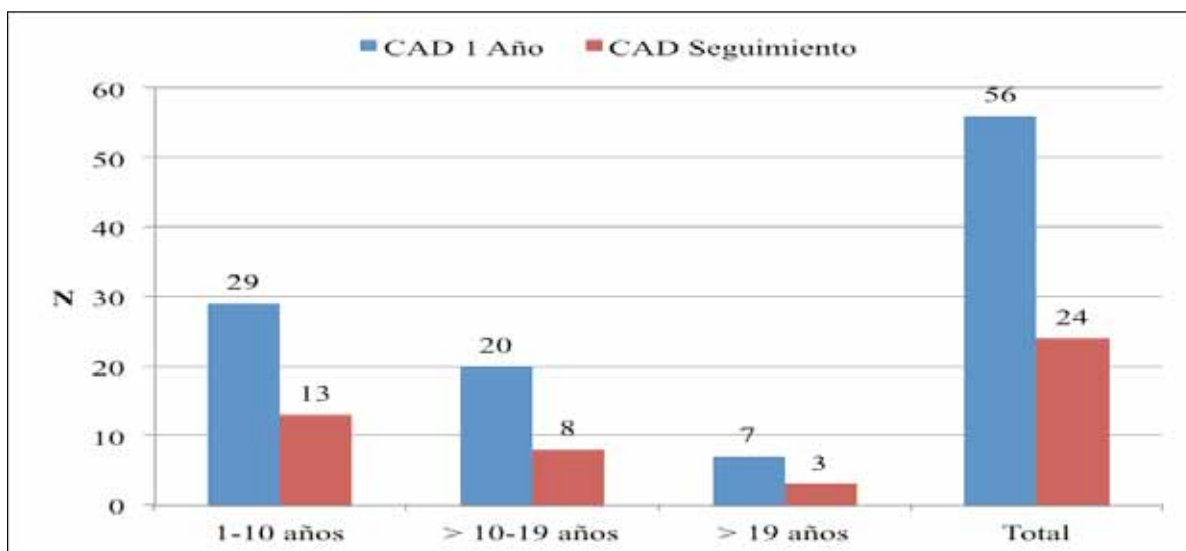


Fig. 3: Número de cetoacidosis diabética (CAD) en el primer año después del diagnóstico y en el seguimiento, distribuidos por grupo de edad.

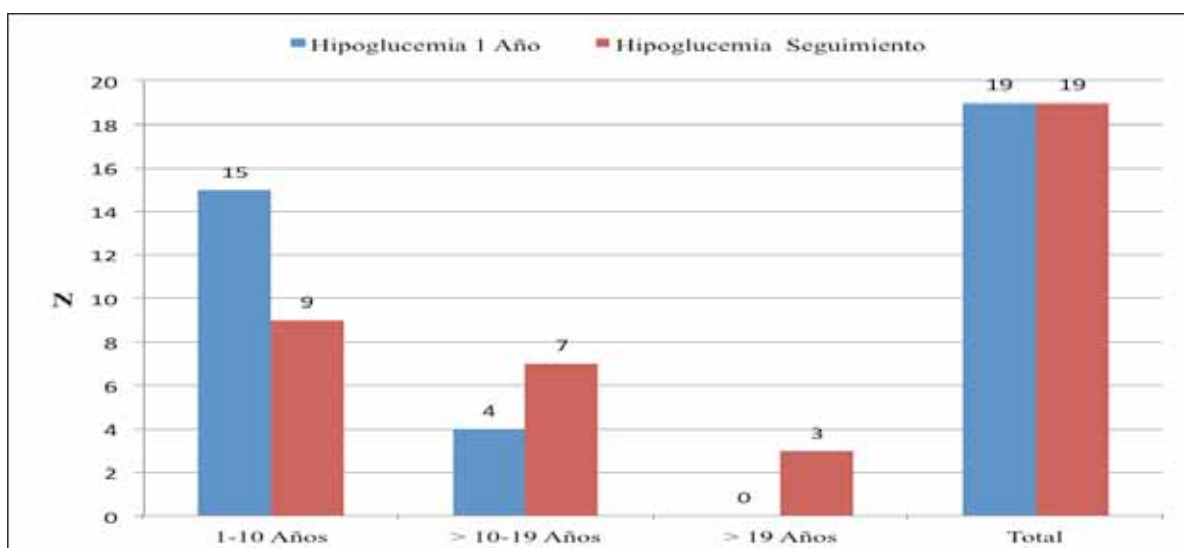


Fig. 4: Número de hipoglucemias en el primer año después del diagnóstico y en el seguimiento, distribuidos por grupo de edad.

En la figura 5 se muestra la asociación de pacientes con hipoglucemia y el tipo de insulina usada. Se observaron 26 (25,2%) casos de hipoglucemia con el uso de insulina NPH y solo 1 (1,0%) con el uso de análogos de acción lenta. Hubo 24 (24,5%) pacientes con hipogluce-

mia con el uso de insulina cristalina y ninguna con el uso de análogo de insulina de acción rápida, siendo ésta una asociación estadísticamente significativa ($p=0,02$ con las insulinas de acción lenta y $p=0,007$ con las de acción rápida).

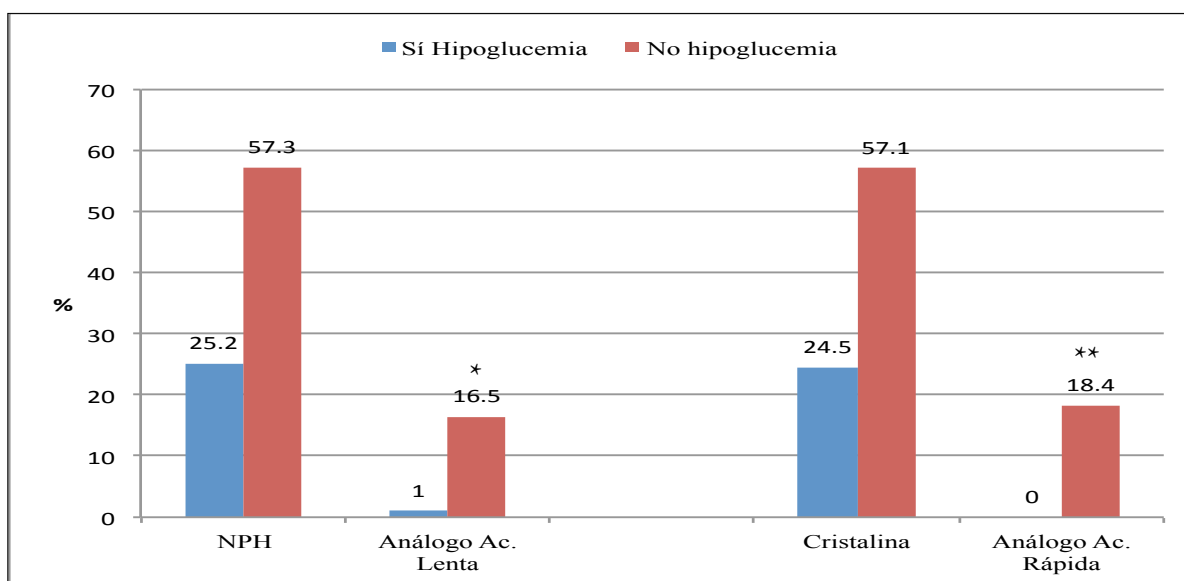


Fig. 5: Asociación de hipoglucemia con el tipo de insulina usada en los pacientes con DM1. Porcentaje. Chi cuadrado * $p=0,02$ ** $p=0,007$

En la tabla 5 se muestra la presentación de complicaciones crónicas de los pacientes con DM1 de acuerdo al grupo de edad, sexo, duración de la enfermedad, control metabólico y tipo de insulina. Solo 41 historias tenían reportada la infor-

mación sobre las complicaciones crónicas. Hubo 30 (73,2%) pacientes sin complicaciones crónicas y 11 (26,8%) con complicaciones, de los cuales, 4 pacientes tenían nefropatía, 3 neuropatía, 2 retinopatía y 2 macroangiopatía. En el grupo de ma-

yor edad, mayores de 19 años, se presentaron la mayoría de las complicaciones 9 (21,9%), mientras que hubo solo 2 (4,9%) casos en los de 10 a 19 años, y no hubo casos en los menores de 10 años; esta asociación de complicaciones crónicas con mayor edad fue significativa ($p=0,003$). En el sexo femenino, 4 (9,8%) presentaron complicaciones crónicas, y en el masculino, 7 (17,1%). Según la duración de la DM1, todas las complicaciones crónicas, 11 (26,8%) se presentaron en aquellos con más de 5 años de enfermedad, por

lo que fue significativa la asociación de complicaciones con la mayor duración de la diabetes ($p=0,0001$). No se observó asociación con el control metabólico, ya que 7 (19,4%) de las complicaciones se presentaron en aquellos con mal control y 4 (11,1) en los de buen control. Aunque la mayoría de las complicaciones se presentaron en pacientes que recibían NPH (10-24,4%) y cristalina (8-21,1%), en comparación con el uso de análogos de insulina, ésta relación no llegó a ser estadísticamente significativa.

Tabla V. Presentación de complicaciones crónicas de los pacientes con DM1 de acuerdo a grupos de edad, sexo, duración de la enfermedad y control metabólico.

Variable	Complicaciones Crónicas		Valor p
	Si n=11 (26,8%)	No n=30 (73,2%)	
Grupo Edad:			
1-10 años	0 (0,0)	4 (9,8)	0,003
10- 19	2 (4,9)	19 (46,3)	
> 19	9 (21,9)	7 (17,1)	
Sexo:			
Femenino	4 (9,8)	13 (31,7)	0,688
Masculino	7 (17,1)	17 (41,4)	
Duración DM1:			
≤ 5 años	0 (0,0)	20 (48,8)	0,0001
> 5 años	11 (26,8)	10 (24,4)	
Control Metabólico^a:			
Bueno	4 (11,1)	10 (27,8)	0,837
Malo	7 (19,4)	15 (41,7)	
Insulina Acción Lenta			
NPH	10 (24,4)	21 (51,2)	0,167
Análogo	1 (2,4)	9 (22,0)	
Insulina Acción Corta^b			
Cristalina	8 (21,1)	24 (63,2)	0,660
Análogo	1 (2,6)	5 (13,2)	

Datos en N (%). a En 36 sujetos b En 38 sujetos

DISCUSIÓN

Este trabajo fue realizado para conocer las características clínicas y demográficas en relación a la aparición y evolución de los pacientes con DM1. En un número importante de historias clínicas se encontraron vacíos en cuanto a la información requerida.

Se encontró una mayoría, aunque no significativa, de pacientes masculinos con DM1, lo que coincide con estudios realizados en Europa, donde se evidencia mayor número de casos de DM1 en el

sexo masculino^{21,22}; sin embargo, se difiere en el grupo de edad, siendo la aparición de DM1 más frecuente en menores de 10 años en nuestro estudio, mientras que Soria y col, en España lo reporta en mayores de 10 años²¹. En algunos estudios se aprecia que la tasa de incidencia de DM1 aumenta con la edad en ambos sexos, pero recientemente se ha observado que esta incidencia también ha aumentado entre niños de 1-4 años^{23,24}. Así también lo describen los registros en Europa donde sugieren que las tasas de incidencia recientes de DM1 fueron más altas en el grupo de edad más joven (0-4 años)²⁵⁻²⁷. Este fenómeno podría inter-

pretarse como un cambio hacia una menor edad de inicio de la DM1 en personas predispuestas²⁸.

El estudio del grupo EURODIAB informó sobre la frecuencia y severidad de la CAD en la presentación de la DM1 en 24 centros de Europa que incluía 1.260 niños al momento del diagnóstico; la poliuria fue el síntoma más común (96%), seguido por la pérdida de peso (61%) y la fatiga (52%)²⁹. La duración de los síntomas fue de menos de 2 semanas en el 25% de los niños, más común en niños menores de 5 años de edad, lo que sugiere que los esfuerzos para educar a la población sobre los síntomas clásicos de DM1 podrían mejorar el diagnóstico precoz y reducir la gravedad de la presentación de la cetoacidosis. Se informó de una fuerte correlación inversa entre la tasa de DM1 y la proporción de jóvenes recién diagnosticados que presentan CAD, de manera que en los centros con más pacientes con DM1, los niños fueron más propensos a ser diagnosticados antes del desarrollo de esta grave complicación³⁰. En nuestro estudio hubo una ligera mayor frecuencia de presentación de la DM1 con hiperglucemia (52,4%), aunque el número de casos con CAD fue importante (47,6%), lo que refleja que todavía falta información en la comunidad sobre la enfermedad, sus síntomas y la necesidad de un diagnóstico temprano, antes de llegar a la CAD.

El 16,1% de nuestros pacientes presentaron pre-HTA e HTA al ingreso a la consulta, y durante la evolución aumentó al 25,5%. La hipertensión arterial tiene un mayor impacto sobre la enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos que en los no diabéticos³¹ y por tanto, controlar la presión arterial es eficaz en la disminución de la morbilidad cardiovascular y la mortalidad en la diabetes. En niños y adolescentes se recomienda mantener cifras tensionales por debajo del percentil 90 en tablas de acuerdo a edad y sexo, y <130/80 mmHg en los adultos^{25,26}.

En el Consenso del 2009 de la Sociedad Internacional de Niños y Adolescente Diabéticos (ISPAD), describen que la dislipoproteinemia se asocia con microalbuminuria y desarrollo de retinopatía (DCCT/EDIC)^{25,27}; se incluyen la elevación de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos para favorecer el desarrollo de mi-

croalbuminuria, así como un mayor tamaño de las partículas LDL y apoproteína B en los varones²⁵. En este grupo de pacientes con DM1, más del 50% presentaron algún tipo de dislipidemia.

Se observó en nuestro estudio que el 66,2% de los pacientes con DM1 presentaron mal control metabólico, con HbA1c de $9,78 \pm 3,18$ y glucemia de $243,21 \pm 101,87$ mg/dL en promedio. Este mal control se mostró en ambos sexos y grupos de edad, más evidente en los adolescentes. Se observó una alta frecuencia de mal control metabólico en otros estudios, como lo describe Paris y col¹⁰, en adolescentes europeos, donde el 70% estaban en mal control metabólico. Briceño y col¹¹ en estudio realizado en nuestro país, en la clínica de diabetes del Hospital J.M. de los Ríos, describe que están en mal control metabólico el 77,2% de los 253 pacientes con DM1; igualmente se encontró alto porcentaje de pacientes en mal control en otros estudios²⁶. El control de la glucemia y la HbA1c son la clave para una adecuada evolución de la diabetes, por lo que se debe insistir en la aplicación de estrategias adecuadas para mejorar este control. En el DCCT, el valor medio de HbA1c de los adolescentes frente a los adultos fue de 1 a 2% mayor en ambos grupos, tanto en el tratamiento intensivo como los tratados de forma convencional. A pesar de esto, los índices de hipoglucemia fueron mayores en los adolescentes que en los adultos³⁰. Más recientemente, los estudios publicados desde el DCCT han demostrado que los niveles medios de HbA1c se han mantenido más altos que las metas, así, el estudio Hvidore, refiere un valor medio de HbA1c de 8,6% en más de 2000 jóvenes con DM1 en el mundo³¹. Asimismo, los datos a partir del estudio SEARCH muestran una HbA1c media de 8,2% en los jóvenes con DM1 y un 17% de los mismos tienen un promedio de HbA1C de 9.5% o más³².

Varios factores se han propuesto para explicar el porqué del peor control glucémico en los jóvenes que en adultos, donde se incluyen resistencia a la insulina en la pubertad, debido a la disminución en la sensibilidad a la insulina, a la acción de la hormona de crecimiento, y a los desórdenes alimentarios y/o terapéuticos propios de la edad,

miedo a la hipoglucemia (especialmente en los jóvenes con hipoglucemia asintomática) y la incapacidad para comunicarse efectivamente con los médicos; en lo psicológico influye la rebeldía de la adolescencia, el estado socio económico, entre otros²². Además se debe tomar en cuenta que la pubertad es un periodo de intensos cambios hormonales y metabólicos, que tienen un papel preponderante en el desarrollo de las complicaciones diabéticas³³.

Se observó mayor frecuencia de pacientes en mal control metabólico en los que usaban insulina NPH y cristalina que entre los pacientes que usaron análogos de insulina, de una manera significativa, sin embargo no se puede descartar la posible intervención de otros factores como nivel económico y educativo; esto también fue demostrado en otros estudios^{22,31}, donde se evidencia que el uso de análogos de insulina por los pacientes con DM1 mejora el control metabólico, tomando en cuenta que su uso es más fácil para ellos. De igual manera, el uso de bomba de insulina, también muestra mejor control metabólico, aunque esta se prefiere en adolescentes mayores para evitar hipoglucemias³⁴⁻³⁶.

El uso de análogos de insulinas de acción lenta tipo glargina o detemir probablemente mejoran el control metabólico, entre otras causas, debido a su uso en una sola dosis diaria, lo que genera mayor aceptación. Por su estabilidad estas insulinas disminuyen los riesgos de hipoglucemia sobre todo nocturna, a diferencia de la inyección vespertina de NPH que tiene su máximo efecto en las primeras horas de la madrugada, cuando aún no ha comenzado el fenómeno del amanecer, siendo causa frecuente de hipoglucemia nocturna. Los análogos de insulina ultrarrápida tienen beneficios que se traducen en mejor calidad de vida, disminución de las hipoglucemias y de la HbA1c, pueden usarse inmediatamente después de las comidas e inducen menos reacciones inmunológicas, transformándose en una opción segura de tratamiento³⁷.

El grupo de 10 a 19 años fue el más afectado al determinar los pacientes que habían sufrido al menos un episodio de CAD y de hipoglucemias, sin embargo en el grupo de 1-10 años, se observa

un mayor número de episodios, ya que un paciente pudo presentar varias veces CAD o hipoglucemia, lo cual está relacionado con el mal control metabólico, y el sexo masculino. No hubo relación significativa de presentación de CAD con el uso de algún tipo de insulina específica, pero se observó que los episodios de hipoglucemia se presentaron en 26 casos que usaban insulina NPH y 24 cristalina, mientras que hubo un solo episodio con los análogos de acción lenta, y ninguno con análogos de acción rápida, lo que mostró asociación significativa ($p=0,02$ y $p=0,007$, respectivamente). De acuerdo con nuestros hallazgos, Danne y col, describen menos hipoglucemias con el uso de análogos de insulina³¹.

El 26,8% de nuestros pacientes presentaron complicaciones crónicas, las cuales se observaron con más frecuencia en el grupo >19 años ($p=0,003$), en el sexo masculino (no significativo), en quienes tenían más de 5 años de diagnóstico de la DM1 ($p=0,0001$) y en aquellos con mal control metabólico (no significativo). Varios estudios reportan resultados similares a los nuestros, mostrando complicaciones cuando la enfermedad tiene más de 4 años de duración y los pacientes son postpuberales^{32,38}. Se refiere que en un seguimiento de pacientes con DM1, un mal control de HbA1c durante los primeros 5 años, fueron determinantes para el desarrollo futuro de nefropatía y retinopatía. Se describe durante un seguimiento de 12 años, que la edad de aparición de la DM1 en menores de 5 años influye significativamente en el desarrollo de retinopatía, en comparación con inicio de la enfermedad en mayores de 5 años³⁹.

Se ha demostrado de manera concluyente que el control intensivo de la glucemia mejora los resultados vasculares en DM1. Los beneficios de la terapia intensiva en el grupo de adolescentes participantes en el DCCT, persistieron durante el seguimiento, reportado en el estudio EDIC; así, el grupo previamente en control intensivo tuvo 74% menos retinopatía, 48% menos microalbuminuria y 85% menos macroalbuminuria^{28,40}. Es posible que pacientes de nuestro estudio, actualmente en buen control, presenten complicaciones crónicas, si no fueron bien controlados al inicio de la enfermedad, lo que pudiera explicar la asociación no significativa entre las complicaciones y el control

metabólico.

En Venezuela existen pocos estudios en pacientes con DM1, entre ellos los de Gunczler y col. quienes mostraron que el mal control metabólico afecta la velocidad de crecimiento y la talla final⁴¹; también encontraron una masa ósea baja a nivel lumbar en estos pacientes, con disminución de los marcadores de formación ósea⁴². Al evaluar la función cardiovascular y niveles de lipoproteínas en niños y adolescentes portadores de DM1 encontraron que no existe alteración de la función y la masa cardiovascular en los primeros años posterior al diagnóstico, pero la dislipidemia está presente en estadios iniciales de la enfermedad⁴³.

Se recomienda mejorar el seguimiento médico principalmente en el primer año del diagnóstico, ya que fue donde se presentó el mayor número de complicaciones agudas, ajustando el periodo entre las consultas, inclusive con evaluaciones mensuales; de igual manera insistir en evaluaciones continuas a lo largo de la evolución de estos pacientes para prevenir y diagnosticar precozmente complicaciones crónicas. Se debe mejorar el registro en las historias clínicas de los datos tanto clínicos como paraclínicos, probablemente a través de la implementación de un formato de revisión anual del paciente diabético.

Se concluye que en nuestros pacientes con DM1, la forma más frecuente de debut fue la hiperglucemia y eran menores de 10 años de edad. Existe un alto porcentaje de pacientes en mal control metabólico que obliga a revisar las estrategias de educación diabetológica, las cuales deberían incluir un equipo multidisciplinario de apoyo y educación donde participen activamente tanto los educadores de diabetes, nutricionistas, psicólogos o psiquiatras infantiles, médicos residentes y especialistas que mejoren la relación médico-paciente y que esto se traduzca en mejoría de las herramientas y estrategias de diagnóstico precoz y tratamiento. Las complicaciones crónicas fueron más frecuentes en mayores de 19 años y con más de 5 años de evolución. El uso de análogos de insulina se asocia con mejor control metabólico y menor frecuencia de hipoglucemias en comparación con insulina NPH y cristalina. El registro de

datos en las historias clínicas es deficiente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zighelboin I, Guariglia D. Diabetes. En Clínica Obstétrica. 1era ed. Editorial Disinlimed; Caracas. 2001. Pág. 599-607.
2. McGill J. Diabetes Mellitus tipo 1. En The Washington Manual. Endocrinology. 2da ed. Universidad Washington 2009. Pág. 238-244.
3. Castaño L, Bilbao J, Calvo B. Enfermedad endocrina y auto inmunidad. En Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Mc Graw-Hill 2002. Pág. 97-117.
4. Karvonen M, Vilk-Kajander M. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diamond Project Group. Diabetes Care 2000;23:1516-1526.
5. Carle F, Gesuita R, Bruno G, Coppa GV, Falorni A, Lorini R, Martinucci ME, Pozzilli P, Prisco F, Songini M, Tenconi MT, Cherubini V; RIDI Study Group. Diabetes incidence in 0 to 14 years age-group in Italy: a 10-year prospective study. Diabetes Care 2004; 27:2790-2796.
6. Dabelea, D. The accelerating epidemic of childhood diabetes. Lancet 2009; 373: 1999-2000.
7. Soltész G. La Diabetes en niños: Tendencias Cambiantes dentro de una epidemia emergente. Diabetes Voice 2007; 52. Número especial.
8. Revisión de Estrategias de Cooperación con los países, OMS, OPS, y MPPS (2007-2010) Disponible en: www.who.int/countryfocus/cooperation_strategy/ccs_ven_es.pdf. Accesado en Octubre 2012.
9. Merino G. Aspectos epidemiológicos e inmunogenéticos de la Diabetes tipo 1 en niños mestizos venezolanos. Endocrinol Ped. Hosp "JM de los Rios" 1990. Arch Hosp Vargas 1998;40:207-208.
10. Paris CA, Imperatore G, Klingensmith G, Petitti D, Rodriguez B, Anderson AM, Schwartz ID, Standiford DA, Pihoker C. Predictors of insulin regimens and impact on outcomes in youth with type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. J Pediatr 2009;155:183-189.
11. Briceño Y, Paoli M, Maulino N, Gaffaro de Valera L, Marcano H, Pérez M. Dislipidemia y disfunción tiroidea en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 1: Relación con el control metabólico e índice de masa corporal. Rev Venez Endocrinol Metab 2009;3:23-28.

12. Jones TW, Davis EA. Hypoglycemia in children with type 1 diabetes: current issues and controversies. *Pediatr Diabetes* 2003;4:143-150.
13. Ryan C, Gurtunca N, Becker D. Hypoglycemia: a complication of diabetes therapy in children. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:1705-1733.
14. Rubio O, Argente J. Diabetes mellitus en niños y adolescentes: Complicaciones crónicas y enfermedades asociadas. *An Pediatr (Barc)* 2007;66:282-289.
15. Briceño Y, Maulino N, Gaffaro de Valera L, Marcano H, Pérez M, Paoli-Valeri M. Prevalencia de complicaciones microvasculares en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1: Asociación con control metabólico, edad y duración de la enfermedad. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2012;10:152-161.
16. DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
17. López M, Landaeta M. Manual de crecimiento y desarrollo. Caracas, Venezuela: Fundacredesa; 1991.
18. Organización Mundial de La Salud. OMS. Obesidad y Sobrepeso. Año 2012. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>. Accesado en Enero 2013.
19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014; 37: Suppl 1:S14-80.
20. Méndez Castellano H, Bosch V, López M. Tablas de Triglicéridos y Colesterol. Percentiles según intervalos de edad y sexo. Fundacredesa. Proyecto Venezuela. 1993.
21. Soria J, Garagorri JM, Rodríguez M, Rodríguez G, Larrad L, Elizalde M. Epidemiology and genetic risk of type 1 diabetes among children in Aragon community, Spain. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:112-116.
22. Schoenle EJ, Lang-Muritano M, Gschwend S, Laimbacher J, Mullis PE, Torresani T, Bason-Lauber A, Molinari L. Epidemiology of type I diabetes mellitus in Switzerland: steep rise in incidence in under 5 year old children in the past decade. *Diabetologia* 2001; 44: 286-289.
23. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006;23:857-866.
24. Tuomilehto J, Karvonen M, Pitkaniemi J, Virtala E, Kohtamäki K, Toivanen L, Tuomilehto-Wolf E. Record-high incidence of Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Finnish children. The Finnish Childhood Type I Diabetes Registry Group. *Diabetologia* 1999;42:655-660.
25. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009;10:195-203.
26. Abregu A, Carrizo T, Prado M, Velarde M, Diaz E, Perez R, Fonio M, Bazan M. Factores de riesgo cardiovascular en niños con diabetes tipo 1 y su relación con el control de la glucemia. *Medicina* 2005;65:385-389.
27. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1994;125:177-188.
28. Charkaluk ML, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Incidence data of childhood onset type 1 diabetes in France 1988-1997: the case for a shift toward younger age at onset. *Pediatr Res* 2002;52:859-862.
29. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet* 2000;355:873-876.
30. Stamler JI, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-444.
31. Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, Lynggaard H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, Daneman D, Dorchy H, Garandeau P, Greene SA, Hoey H, Holl RW, Kaprio EA, Kocova M, Martul P, Matsuura N, Robertson KJ, Schoenle EJ, Søvik O, Swift PG, Tsou RM, Vanelli M, Aman J, Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidøre Study Group. *Diabetes Care* 2001;24:1342-1347.
32. Petitti D, Klingensmith G, Bell R, Andrews J, Dabelea D, Imperatore G, Santica M, Pihoker C, Standiford D, Waitzfelder B, Mayer-Davis E. Glycemic control in youth with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr* 2009;155:668-672.

33. Chase HP. Understanding diabetes. 11th edition. Denver (CO): Paros Press; 2006.
34. Choudhary P, Shin J, Wang Y, Evans M, Hammond P, Kerr D, Shaw J, Pickup J, Amiel S. Insulin Pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglicemia. *Diabetes Care* 2011;34:2023-2025.
35. Maahs DM, Horton LA, Chase HP. The use of insulin pumps in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:S59-65.
36. Chase H. Understanding insulin pumps and continuous glucose monitors. 1st ed. Denver (CO): The children's Diabetes Foundation at Denver 2010.
37. Eyzaguirre F, Codner E. Análogos de insulina: en búsqueda del reemplazo fisiológico. *Rev Méd Chile* 2006;134:239-250
38. Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, Chang AK, Hing SJ, Cutler LR, Howard NJ, Silink M. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care* 2003;26:1224-1229.
39. Svensson M, Eriksson J, Dahlquist G. Early Glycemic Control, Age at Onset, and Development of Microvascular Complications in Childhood-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:955-962.
40. DCCT/EDIC Study Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-2653.
41. Gunczler P, Lanes R, Esáa S, Paoli M. Effect of glicemic control on the growth velocity and several metabolic parameters of conventionally treated children with insulin dependent Diabetes Mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9:569-575.
42. Gunczler P, Lanes R, Paz-Martinez V, Martinis R, Esáa S, Colmenares V, Weisinger JR. Decreased lumbar spine bone mass and low bone turnover in children and adolescents with insulin dependent Diabetes Mellitus followed longitudinally. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:413-419.
43. Gunczler P, Lanes R, Lopez E, Esaa S, Villaroel O, Revel-Chion R. Cardiac mass and function, carotid artery intima-media thickness and and lipoprotein (a) levels in children and adolescents with type 1 Diabetes Mellitus of short duration. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:181-186.