

# Análisis del control metabólico de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que acuden a campamentos de verano en Castilla-La Mancha

E. Palomo Atance<sup>1</sup>, P. Giralto Contreras<sup>2</sup>, F. Racionero Camargo<sup>2</sup>, M. Ludeña del Río<sup>1</sup>, P. Vivar del Hoyo<sup>1</sup>, L. Ruiz Frile<sup>1</sup>, M. Rosich del Cacho<sup>1</sup>; grupo APECAM\*

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología Pediátrica. <sup>2</sup>DUE. Hospital General Universitario de Ciudad Real  
\*APECAM: Asociación de Pediatras Endocrinólogos de Castilla-La Mancha. La relación de miembros se detalla al final del artículo

## Resumen

**Objetivo:** Describir el grado de control metabólico en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y analizar los factores que pueden influir en él.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo y observacional, con una recogida de datos retrospectiva, en el que se incluyó a pacientes con DM1 que acudieron a los campamentos de verano organizados por la Fundación Sociosanitaria de Castilla-La Mancha durante los años 2009 y 2010. Se determinó la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) en sangre capilar (método DCA 2000+). Se llevó a cabo un análisis estadístico mediante el programa SPSS.

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio 85 pacientes, con una media edad de 13,5 años. El 100% de los pacientes recibía una pauta de insulino terapia intensiva: infusión subcutánea continua de insulina (8,2%), insulina detemir (10,6%), insulina glargina (70,6%) e insulina NPH (*neutral protamine Hagedorn*) (10,6%). Se realizó una media de 5,4 autoanálisis diarios (rango: 3-12). El valor medio de HbA<sub>1c</sub> era del 7,6% (rango: 5,7-13,7), presentando el 33% una HbA<sub>1c</sub> ≤7%, el 32% una HbA<sub>1c</sub> >7% y ≤8%, y un 35% una HbA<sub>1c</sub> >8%. No se encontraron diferencias significativas en función de la consulta de procedencia ni de la pauta de insulina empleada, y se observaron valores de HbA<sub>1c</sub> significativamente menores en los pacientes con menos de 2 años de evolución.

**Conclusiones:** El factor que más influye en la HbA<sub>1c</sub> de los pacientes analizados es el tiempo de evolución de la enfermedad, sin diferencias significativas en función de la pauta de insulino terapia.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Control metabólico, diabetes mellitus tipo 1, hemoglobina glucosilada

## Abstract

**Title:** Analysis of metabolic control of patients with type 1 diabetes attending summer camps in Castilla-La Mancha

**Objective:** To describe the degree of metabolic control in youth with type 1 diabetes mellitus (DM1) and analyze the factors that influence in this control.

**Material and methods:** We performed a descriptive, observational and retrospective study which includes patients with DM1 attending summer camps organized by the Fundación Sociosanitaria de Castilla-La Mancha during the years 2009 and 2010. Glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) is measured in capillary blood (method DCA 2000+). Statistical analysis was performed using SPSS.

**Results:** We collected 85 patients with mean age of 13.5 years. 100% of patients receiving intensive insulin regimen: continuous subcutaneous insulin infusion (8.2%), detemir (10.6%), glargine (70.6%) and NPH (10.6%). The mean HbA<sub>1c</sub> is 7.6% (5.7 to 13.7%), with 33% HbA<sub>1c</sub> ≤7%, 32% HbA<sub>1c</sub> >7% and ≤8%, and 35% HbA<sub>1c</sub> ≥8%. No significant differences were found depending on the consultation of origin or the pattern of insulin used, with values of HbA<sub>1c</sub> significantly lower in patients with less than 2 years of evolution.

**Conclusions:** The factor that most influences the HbA<sub>1c</sub> of the patients analyzed is the time to disease progression, with no differences according to the pattern of insulin.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Metabolic control, type 1 diabetes mellitus, glycosylated hemoglobin

## Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es la enfermedad crónica endocrinológica más frecuente en la edad pediátrica y la segunda enfermedad crónica más frecuente de la infancia en los países desarrollados después del asma, estimándose una prevalencia en torno al 0,2% en sujetos menores de 20 años<sup>1</sup>. Por su parte, en España la prevalencia se sitúa entre 0,3 y 1,53/1.000 menores de 15 años<sup>2-5</sup>. La edad presupone que se trata de casos de DM1, sin obviar la aparición de casos de DM tipo 2 en edades cada vez más tempranas, secundaria al gran incremento de la obesidad infantil y de diabetes monogénicas. La incidencia en la comunidad autónoma de Castilla-La Mancha en menores de 15 años es de 27,6/100.000, y la prevalencia de 1,44/1.000, y de 0,21/1.000 respecto a la población general<sup>6</sup>.

De acuerdo con los conocimientos actuales sobre la relación entre las complicaciones vasculares de la diabetes y el grado de control glucémico, las recomendaciones del Consenso Europeo proponían como control metabólico óptimo que la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) se mantuviera por debajo del 6,5%, y se consideraba aceptable una cifra entre el 6,5 y el 7,5%<sup>7</sup>. Sin embargo, en los niños menores de 13 años la Asociación Americana de Diabetes (ADA) considera aceptables valores de HbA<sub>1c</sub> entre el 7,5 y el 8,5%, por el riesgo que entrañan las hipoglucemias en este rango de edad<sup>8</sup>. Aunque existen diversos métodos para determinar la HbA<sub>1c</sub>, en la actualidad se recomienda expresar los resultados según la equivalencia para el método empleada en el estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial).

La principal ventaja que tiene la medición de la HbA<sub>1c</sub> frente al análisis convencional de la glucosa en sangre es que su valor no se ve influido por las fluctuaciones puntuales de la glucosa plasmática en el momento de la determinación. Dichas variaciones dependen de diversos factores, como el momento del día, el consumo previo de alimentos, la actividad física y el estrés. A pesar de ello, el valor de la HbA<sub>1c</sub> todavía no está considerado como criterio diagnóstico por la Organización Mundial de la Salud y la International Diabetes Federation, debido a la falta de homogeneidad en la metodología empleada. Al margen de lo anterior, existen distintos medidores de HbA<sub>1c</sub> en sangre capilar: Afinion AS 100 (Axis-Shield), A<sub>1c</sub> Now y DCA 2000+ (Siemens)<sup>9</sup>. Estos dispositivos permiten obtener el resultado de la HbA<sub>1c</sub> durante la visita del paciente en régimen ambulatorio, con lo cual los ajustes del tratamiento pueden realizarse en ese momento y la comprobación con el autocontrol es más precisa.

El presente estudio pretende describir el grado de control metabólico de los pacientes con diabetes que acudieron a los campamentos de verano y convivencias organizados por la Fundación Sociosanitaria de Castilla-La Mancha durante los años 2009 y 2010, así como analizar los factores que pueden influir en dicho control con el objetivo de implantar líneas de mejora en el futuro.

## Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo y observacional, con una recogida de datos retrospectiva, en el que se incluyó mediante un muestreo no aleatorizado consecutivo a 85 pacientes diagnosticados de DM1 que acudieron a los campamentos de verano organizados por la Fundación Sociosanitaria de Castilla-La Mancha durante los años 2009 y 2010.

Se realizó un análisis de la HbA<sub>1c</sub> en los 3 primeros días de estancia, y su determinación en sangre capilar (analizador DCA 2000+ de Siemens).

Los datos clínicos que hacen referencia a la pauta de insulino-terapia se obtuvieron mediante el informe médico correspondiente de su hospital de referencia.

Se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo e inferencial mediante el programa SPSS, aplicándose los siguientes test: Fisher, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney, ji al cuadrado y Jonckhere-Terpstra. Para el estudio de la HbA<sub>1c</sub> en función de los diferentes tipos de insulina lenta, y aceptando un error alfa de 0,05 con 7 sujetos en el grupo de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI), 60 en el grupo de insulina glargina (Lantus®), 9 en el de insulina detemir (Levemir®) y 9 en el de insulina NPH (*neutral protamine Hagedorn*), se obtuvo una potencia de contraste de hipótesis de 0,83 (error beta de 0,17) para detectar como estadísticamente significativas las diferencias entre las distintas medias (8 para el grupo de ISCI, 7,74 para el de insulina glargina, 7,67 para el de detemir y 6,84 para el de NPH).

## Resultados

En la tabla 1 se indica la distribución de los pacientes por provincias en función de las distintas actividades programadas, y en la figura 1 se muestra la distribución por edades, con una edad media global de 13,5 años (rango: 6-32).

En la tabla 2 se recogen los distintos tipos de insulino-terapia empleados. Se observa que el 100% sigue una pauta de insulino-terapia intensiva, y la insulina glargina (Lantus®) es el análogo de acción lenta empleado en el 70,6% de los pacientes. Por su parte, el 8,2% de los pacientes fueron tratados con pauta de ISCI. La media de autoanálisis de glucemia capilar fue de 5,4 al día (rango: 3-12).

La media de HbA<sub>1c</sub> era del 7,6% (rango: 5,7-13,7); el porcentaje de pacientes con HbA<sub>1c</sub> ≤7% era del 33%, mientras que un 35% del total presentaba una HbA<sub>1c</sub> >8%. Por su parte, se observaron diferencias significativas al comparar la HbA<sub>1c</sub> de los pacientes tratados con insulina NPH e ISCI, que fue menor en los primeros: con insulina NPH del 6,8%, con ISCI del 8%, con insulina glargina (Lantus®) del 7,7% y con insulina detemir (Levemir®) del 7,6% (tabla 3).

Respecto a las hipoglucemias severas, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes tratados con ISCI

**TABLA 1**

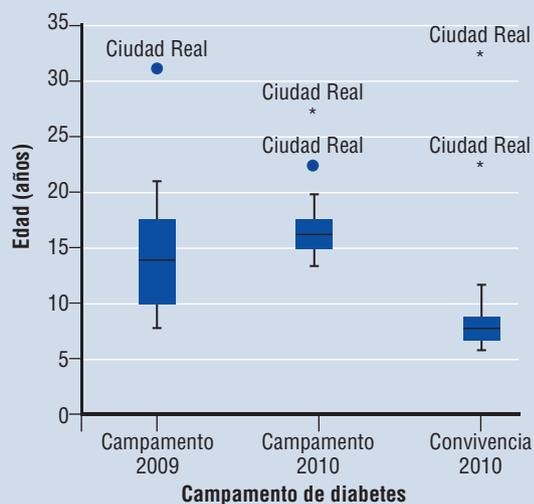
**Participación por provincias en el estudio**

Provincia	Campamento 2009	Campamento 2010	Convivencia 2010	Total
Albacete	13 (31%)	3 (14,3%)	2 (9,1%)	18 (21,2%)
Ciudad Real	16 (38,1%)	12 (57%)	8 (36,4%)	36 (42,4%)
Cuenca	2 (4,8%)	2 (5%)	2 (9,1%)	6 (7,1%)
Guadalajara	1 (2,4%)	1 (4,8%)	1 (4,5%)	3 (3,5%)
Toledo	10 (23,8%)	3 (14,3%)	9 (40,9%)	22 (25,9%)
Total	42	21	22	85

**TABLA 2**

**Tratamiento por provincias**

Provincia de residencia		Insulina lenta				Total
		ISCI	Lantus®	Levemir®	NPH	
Albacete	Recuento	3	12	0	3	18
	Provincia de residencia (%)	(16,7)	(66,7)	(0)	(16,7)	(100)
Ciudad Real	Recuento	3	27	1	5	36
	Provincia de residencia (%)	(8,3)	(75)	(2,8)	(13,9)	(100)
Cuenca	Recuento	1	2	2	1	6
	Provincia de residencia (%)	(16,7)	(33,3)	(33,3)	(16,7)	(100)
Guadalajara	Recuento	0	2	1	0	3
	Provincia de residencia (%)	(0)	(66,7)	(33,3)	(0)	(100)
Toledo	Recuento	0	17	5	0	22
	Provincia de residencia (%)	(0)	(77,3)	(22,7)	(0)	(100)
Total	Recuento	7	60	9	9	85
	Provincia de residencia (%)	(8,2)	(70,6)	(10,6)	(10,6)	(100)



**Figura 1.** Distribución por edad en los distintos campamentos

y el resto. Asimismo, aplicando la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney, no se observan diferencias significativas en el número de hipoglucemias severas en función del valor de HbA<sub>1c</sub> (tabla 4).

En cuanto al tiempo de evolución, los pacientes con 2 o menos años de evolución de la enfermedad presentan una HbA<sub>1c</sub> significativamente menor que el resto (figura 2), y se observa que en función del tiempo de evolución se va modificando la pauta de insulinoterapia; es más frecuente el uso de NPH en los pacientes que llevan menos de 2 años de evolución de la enfermedad y se indica tratamiento con ISCI en los pacientes con más tiempo de evolución (figura 3).

Por último, no se encontraron diferencias significativas en la HbA<sub>1c</sub> en función de las diferentes pautas de insulina ni según la consulta de procedencia; en este caso, sólo se analizaron las provincias de Albacete, Ciudad Real y Toledo, al ser el número de pacientes procedentes de Cuenca y Guadalajara poco representativo (figura 4).

TABLA 3

**Media de hemoglobina glucosilada según el tipo de insulina lenta**

<i>Descriptivos</i>								
<i>Hemoglobina glucosilada</i>								
	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación típica</i>	<i>Error típico</i>	<i>Intervalo de confianza para la media del 95%</i>			
					<i>Límite inferior</i>	<i>Límite superior</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
ISCI	7	8,0000	0,61101	0,23094	7,4349	8,5651	7,00	8,90
Lantus®	60	7,7450	1,39119	0,17960	7,3856	8,1044	5,70	13,70
Levemir®	9	7,6778	0,64765	0,21588	7,1800	8,1756	6,40	8,40
NPH	9	6,8444	0,45031	0,15010	6,4983	7,1906	6,20	7,80
Total	85	7,6635	1,23749	0,13423	7,3966	7,9305	5,70	13,70

ISCI: infusión subcutánea continua de insulina; NPH: *neutral protamine Hagedorn*.

TABLA 4

**Tipo de insulina frente a la hipoglucemia severa**

<i>Tabla de contingencia insulina lenta (recodificada) – Hipoglucemia severa</i>					
			<i>Hipoglucemia severa</i>		
			<i>Ninguna</i>	<i>Alguna</i>	<i>Total</i>
Insulina lenta (recodificada)	Resto	Recuento	63	15	78
		Frecuencia esperada	63,6	14,7	78,
		Porcentaje de insulina lenta (recodificada)	80,8%	19,2%	100,0%
	ISCI	Recuento	6	1	7
		Frecuencia esperada	5,7	1,3	7,0
		Porcentaje de insulina lenta (recodificada)	85,7%	14,3%	100,0%
Total	Recuento	69	16	85	
	Frecuencia esperada	69,0	16,0	85,0	
	Porcentaje de insulina lenta (recodificada)	81,2%	18,8%	100,0%	

**Discusión**

A pesar de proceder de diversos centros hospitalarios de Castilla-La Mancha, la totalidad de los pacientes con DM1 que acudieron a las actividades organizadas recibía tratamiento con una pauta de insulino terapia intensiva, definida como, al menos, 3 dosis de insulina al día. La generalización de esta pauta de tratamiento es una consecuencia de las conclusiones derivadas del estudio DCCT<sup>10</sup>, en el que se constata una disminución de la frecuencia de complicaciones microangiopáticas en los pacientes en tratamiento con insulino terapia intensiva frente a aquellos con una pauta convencional hasta entonces (menos de 3 dosis diarias de insulina). En el mismo sentido, el hecho de que en todos los casos se mantenga este esquema de tratamiento, con un valor de HbA<sub>1c</sub> inferior al 8% en las dos terceras partes de la muestra analizada, junto con la realización de una media de 5,4 autoanálisis de glucemia capilar al día, indica un elevado grado de motivación en el autocontrol de la diabetes por parte de la mayoría de los pacientes que han acudido a los campamentos. Del mismo modo, un 8,2% estaba

en tratamiento con ISCI, modalidad de tratamiento que requiere por parte de los pacientes un nivel alto de conocimientos sobre el autocontrol de la diabetes, así como un adecuado cumplimiento terapéutico.

Si bien en diversos estudios se ha observado una disminución de los niveles de HbA<sub>1c</sub> en los pacientes con DM1 tratados con insulina glargina<sup>11</sup> o con insulina detemir<sup>12</sup> respecto a los pacientes en tratamiento con NPH, en nuestro estudio los resultados son diferentes, de modo que el grupo con insulina NPH, que es la más empleada en los pacientes con menos de 2 años de evolución de la diabetes, presenta valores inferiores respecto al grupo con insulina glargina o detemir. Este hecho puede deberse a que en las unidades de endocrinología pediátrica de procedencia de los pacientes la insulino terapia en el momento del diagnóstico se inicia con insulina NPH, a diferencia de los pacientes con más años de evolución, en los que existe una menor reserva pancreática de insulina y, por tanto, una mayor dificultad para conseguir un control metabólico adecuado, con lo que se inician otras pautas de insulino terapia. Por el contrario, conviene reseñar que los pacientes en tratamiento

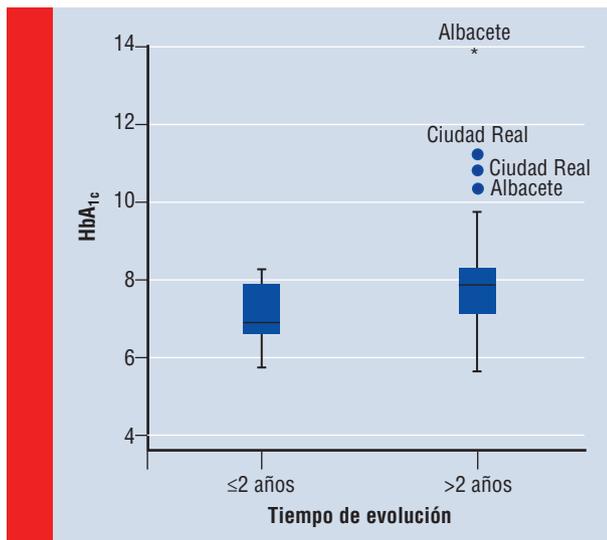


Figura 2. Hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>). Tiempo de evolución

con ISCI muestran los valores más elevados de HbA<sub>1c</sub>, a diferencia de lo que señalan diversos estudios aleatorizados realizados en pacientes en edad pediátrica, en los que se aprecia una ligera disminución de la HbA<sub>1c</sub> respecto al tratamiento con múltiples dosis de insulina subcutánea<sup>13-16</sup>. Esta observación podría deberse a que se ha indicado el tratamiento con ISCI en los pacientes de difícil manejo clínico o que no presentaban un buen control de la enfermedad tras sucesivos cambios en las pautas de insulinización, lo que debería plantear en nuestro caso una revisión en las indicaciones del tratamiento con ISCI. Por todo ello, y teniendo en cuenta que los pacientes con menos de 2 años de evolución son los que presentan un mejor control metabólico, podría afirmarse que, independientemente del esquema de tratamiento utilizado, el grado de reserva pancreática determina en gran medida el nivel de HbA<sub>1c</sub> y las necesidades diarias de insulina (menos dosis en los pacientes con menos tiempo de evolución y mayor reserva pancreática), como por otra parte constatan diversos estudios<sup>17,18</sup>. No obstante, hay que destacar la influencia de la educación diabetológica sobre los valores de HbA<sub>1c</sub> en la DM1, sobre todo de algunos aspectos esenciales, como la alimentación, el ejercicio físico o la técnica de inyección de la insulina<sup>19</sup>. Si bien en el presente estudio se recogieron inicialmente aspectos referentes a la educación diabetológica, los datos obtenidos fueron incompletos e imprecisos, por cuanto los adolescentes incluidos no sabían especificar con detalle sus hábitos de alimentación o ejercicio físico, hecho que constituye un sesgo de memoria, por lo que no fueron incluidos finalmente en el análisis estadístico. En este sentido, sería preciso realizar un estudio con una recogida de datos prospectiva para valorar la influencia real de dichos factores sobre el control metabólico de estos pacientes.

Por último, en los pacientes analizados no se encontraron diferencias significativas en el número de hipoglucemias cons-

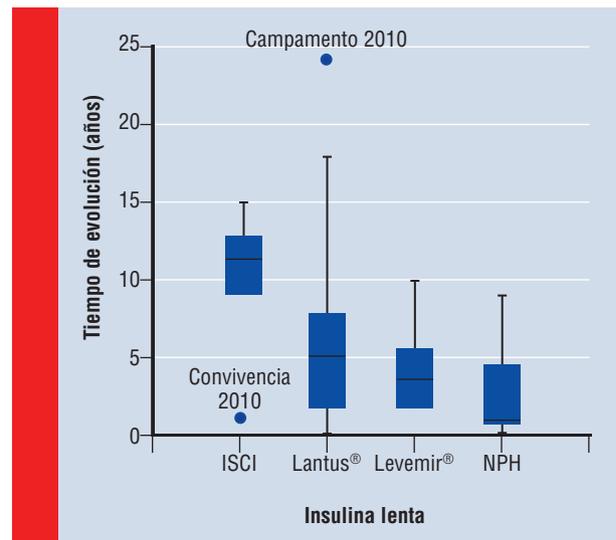


Figura 3. Tiempo de evolución (en años) según el tipo de insulina

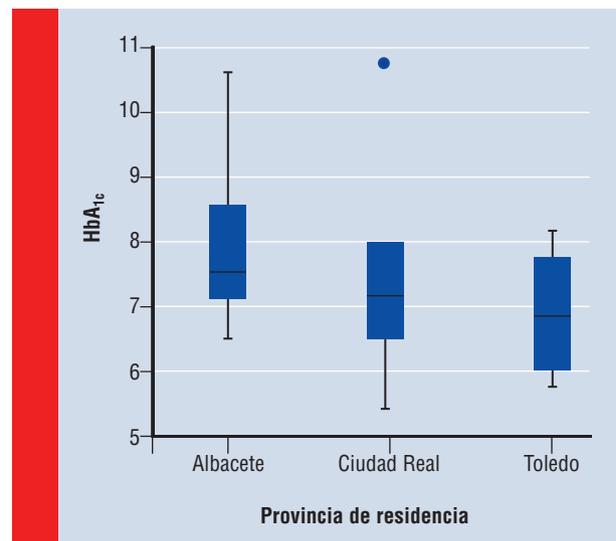


Figura 4. Comparación de las medias de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) según la provincia de residencia

tatables entre el tratamiento con ISCI y el resto de insulinas de acción lenta, si bien en algunos estudios recientes parece observarse una disminución en el número de hipoglucemias severas y no severas en los pacientes con DM1 y terapia con ISCI<sup>20</sup>. Sin embargo, dado el escaso número de pacientes con ISCI de nuestro trabajo, sería necesario constatar este hecho en otros estudios con mayor tamaño muestral.

## Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento al personal de la Fundación Sociosanitaria de Castilla-La Mancha, así como a

los monitores y al personal sanitario que han participado en el desarrollo de los campamentos. Asimismo, agradecen al Servicio de Epidemiología de la Consejería de Sanidad de Castilla-La Mancha su colaboración desinteresada.

## Grupo APECAM (Asociación de Pediatras Endocrinólogos de Castilla-La Mancha):

Patricio Giralt Muiña, María José Ballester Herrera, Enrique Palomo Atance, Elena Martín Campagne, Francisco Anaya Barea (Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Ciudad Real), Ángel Aragonés Gallego, Atilano Carcavilla Urquí (Servicio de Pediatría, Hospital «Virgen de la Salud» de Toledo), Rafael Ruiz Cano (Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Albacete), Juan Manuel Rius Peris, Carolina Carballo Lozano (Servicio de Pediatría, Hospital «Virgen de la Luz» de Cuenca), María Alija Merillas y Pilar Sevilla Ramos (Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Guadalajara).

## Bibliografía

1. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidente of type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1.516-1.526.
2. Ruiz-Ramos M, Escolar Pujoral A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gac Sanit*. 2006; 20 Supl: 5-24.
3. Rubio Cabezas O, Argente Oliver J. Diabetes mellitus en niños y adolescentes: complicaciones crónicas y enfermedades asociadas. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66(3): 282-289.
4. Goday A, Castell C, Tresserras R, Lloveras R. La diabetes mellitus en España. *Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1*. *Endocrinología*. 1992; 39: 26-40.
5. Goday A, Castell C, Tresserras R, Lloveras R. La diabetes mellitus tipo 1 en España. Estimación de la incidencia anual y su distribución por comunidades autónomas y provincias. *Endocrinología*. 1994; 41: 301-304.
6. Giralt Muiña P, Ballester Herrera MJ, Palomo Atance E, Angulo Donado JJ, Sánchez A, Santillana Ferrer L. GEDPECAM. Estudio epidemiológico de la diabetes tipo 1 en menores de 15 años en Castilla-La Mancha. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 76(2): 83-91.
7. Barreiro Conde J, Cabanas Rodríguez P, Castro Feijoo L, Pombo Arias M. Diabetes mellitus infantil: clasificación, diagnóstico, epidemiología y etiología. En: Audi L, Bueno M, Calzada R, Cassorla F, Diéguez C, Ferrández A, et al., eds. *Pombo, tratado de endocrinología pediátrica*, 4.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2009; 748-755.
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2009. *Diabetes Care*. 2009; 32 Supl 1: 13-49.
9. Silink M, Mbanja JC. Global standarization of the HbA1c assay: the consensus committee recommendations. *Diabetes Voice*. 2007; 52: 33-34.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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: 977-986.
11. Salemyr J, Bang P, Örtqvist E. Lower HbA1c after 1 year, in children with type 1 diabetes treated with insulin glargine vs NPH insulin from diagnosis: a retrospective study. *Pediatr Diabetes*. 2011; 12: 501-505.
12. Dündar BN, Dündar N, Eren E. Comparison of the efficacy and safety of insulin glargine and insulin detemir with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes receiving intensive insulin therapy. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009; 1: 181-187.
13. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1.554-1.558.
14. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics*. 2003; 112: 559-564.
15. Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, Wysocki T, Mauras N. A randomized controlled trial of insulin therapy in young children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1.277-1.281.
16. DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr*. 2004; 145: 280-384.
17. Stene LC, Barriga K, Hoffman M, Kean J, Klingensmith G, Norris JM, et al. Normal but increasing haemoglobin A1c levels predict progression from islet autoimmunity to overt type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Pediatr Diabetes*. 2006; 7: 247-253.
18. Sherr J, Tamborlane WV, Xing D, Tsalikian E, Mauras N, Buckingham B, et al. Achievement of target A1c levels with negligible hypoglycaemia and low glucose variability in youth with short-term type 1 diabetes and residual b-cell function. *Diabetes Care*. 2012; 35: 817-820.
19. Magee M, Bowling A, Copeland J, Fokar A, Pasquale P, Youssef G. The ABCs of diabetes: diabetes self-management education program for African Americans affects A1c, lipid-lowering agent prescriptions, and emergency department visits. *Diabetes Educ*. 2011; 37: 95-103.
20. Giménez M, Lara M, Conget I. Sustained efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes subjects with recurrent non-severe and severe hypoglycemia unawareness: a pilot study. *Diabetes Technol Ther*. 2010; 12: 517-521.