

Artículo original

Caracterización de una cohorte de pacientes diabéticos tipo 1 seguidos en un servicio de medicina interna de Costa Rica

Characterization of a cohort of type 1 diabetes patients treated at Internal Medicine Service of Costa Rica

B. Hasbum-Fernández, S. Salazar, I. Martínez, C. Arguedas-Chaverri

Servicio de Medicina Interna. Hospital México. Caja Costarricense de Seguro Social. Escuela de Medicina. Universidad de Costa Rica. San José (Costa Rica)

Resumen

La diabetes tipo 1 es infrecuente en Costa Rica. Se sabe poco acerca del control metabólico y la evolución de estos pacientes después de la edad pediátrica. Los pacientes estudiados fueron evaluados 3-4 veces por año. Para el diagnóstico y tratamiento, se utilizaron las recomendaciones de la American Diabetes Association. La información fue extraída de los expedientes clínicos. Fueron seguidos 86 pacientes; de éstos, 46 eran mujeres (53,5%). La edad promedio fue de $20,6 \pm 5,4$ años, con un 52,3% con una edad de entre 10-19 años. La edad en el momento del diagnóstico fue de $9,9 \pm 3,9$ años (rango: 1-22 años), y el tiempo de evolución de la diabetes de $10,7 \pm 5,7$ años (rango 1-24,6 años). El índice de masa corporal (IMC) promedio fue de $24,8 \pm 3,7$ kg/m² (rango 17,7-36,7 kg/m²; con un 9,3% de obesos [IMC >30 kg/m²]). La presión arterial promedio fue de 116/72 mmHg. En relación con el control metabólico, la HbA_{1c} promedio fue de $8,2 \pm 2,1\%$ (15% con HbA_{1c} <6,5%, 23% con HbA_{1c} de 6,5-7,4%, 39% con HbA_{1c} de 7,5-9% y 22% con HbA_{1c} >9%). En relación con el tratamiento, los pacientes utilizaron un promedio de $74,8 \pm 24,2$ UI/día (44,2% >80 UI/día), con un 95% en tratamiento con múltiples dosis de insulina. La mayoría de ellos (98%) recibía tratamiento con insulina humana regular e

insulina NPH. Respecto a las complicaciones crónicas de la diabetes, un porcentaje muy elevado (82,5%) tenía proteinuria (promedio de 118,6 mg/24 h), mientras que tan sólo un 9,3% de los pacientes tenía algún grado de retinopatía diabética y un 3,5% neuropatía diabética. En conclusión, el control metabólico de la diabetes tipo 1 en Costa Rica es similar al del promedio mundial. Estos datos tan elevados de nefropatía diabética deben ser reevaluados en futuros estudios para determinar la prevalencia real de esta complicación en nuestros pacientes.

Palabras clave: diabetes tipo 1, complicaciones microvasculares, nefropatía, diabetes en Costa Rica.

Abstract

Type 1 diabetes is a rare disease in Costa Rica. Little is known about the metabolic control and the natural history of these patients after the pediatric age. During the follow-up, patients were examined regularly 3-4 times per year. For their diagnosis and treatment, ADA guidelines were used. All the information was taken from the clinical files. Eighty-six patients, 46 women (53.5%) were followed. The mean age was 20.6 ± 5.4 years, with 52.3% of them between 10-19 years of age. Mean BMI was 24.8 ± 3.7 kg/m² (range 17.7-36.7 kg/m²), being only 9.3% obese (BMI >30 kg/m²). Mean blood pressure was 116/72 mmHg. Age at diagnosis was 9.9 ± 3.9 years (range 1-22 years), with a time from diagnosis of 10.7 ± 5.7 years (range 1-24.6 years). Relating to metabolic control, mean HbA_{1c} was $8.2 \pm 2.1\%$ (15% with HbA_{1c} <6.5%; 23% with HbA_{1c} between 6.5-7.4%, 39% with HbA_{1c} between 7.5-9% and 22% with HbA_{1c} >9%). With respect to the treatment, a total daily dose of 74.8 ± 24.2 IU/day were used employing by the majority of patients (95%) multiple daily injections. Most of them (98%) used human regular insulin and NPH insulin. As chronic complications, a high proportion of patients (82.5%) had proteinuria (mean UAE 118.6 mg/24h), whereas only 9.3% had diabetic retinopathy

Correspondencia:

Dr. Benhard Hasbum-Fernández. Servicio de Medicina Interna. Hospital México. La Uruca. San José (Costa Rica).
Correo electrónico: benhasbum@gmail.com

Lista de acrónimos citados en el texto:

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; ADA: American Diabetes Association; ATP-III: Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; EASD: European Association for the Study of Diabetes; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; GELADNA: Grupo de Estudio Latinoamericano sobre Diabetes en el Niño y el Adolescente; IMC: índice de masa corporal; JNC-7: The Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; MODY: maturity-onset diabetes of the young.

and 3.5% had diabetic neuropathy. In conclusion, metabolic control of type 1 diabetes in Costa Rica seems to be similar to what has been described in the literature worldwide. The high proportion of patients having diabetic nephropathy needs to be reevaluated in future studies to determinate the real prevalence of this complication in our patients.

Key words: type 1 diabetes, microvascular complications, nephropathy, diabetes in Costa Rica.

Introducción

La diabetes tipo 1 (DM1) ha suscitado una creciente discusión en los últimos años. En muchos países se ha observado un aumento significativo en la prevalencia de esta enfermedad¹, sin que hasta hoy se haya podido determinar la existencia clara de factores ambientales dietéticos o infecciosos desencadenantes². Además, en la última década se han logrado avances importantes en el tratamiento de la DM1².

Desde la publicación del estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)³ en 1993, la terapia insulínica intensificada se constituyó en la piedra angular del tratamiento de la DM1. Entre otros hallazgos, este estudio demostró que una reducción del 1% en la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) se traduce en una disminución del 30% en las complicaciones microvasculares³. Recientemente, en una cohorte derivada del estudio original, se observó que también existía una reducción significativa de las complicaciones macrovasculares en los pacientes que habían recibido tratamiento insulínico intensificado⁴.

El tratamiento de la DM1 continúa siendo, aún hoy, muy complejo. A esto contribuyen al menos dos factores: la resistencia de los médicos a implementar esquemas insulínicos intensificados, el cumplimiento deficiente de los pacientes de las medidas higienicodietéticas y el tratamiento mismo. En diversas cohortes se ha observado que alrededor del 15% de los pacientes se encuentra en un control metabólico alarmante^{5,6}.

En Latinoamérica, la DM1 es una entidad poco estudiada. Recientemente el Grupo de Estudio Latinoamericano sobre Diabetes en el Niño y el Adolescente (GELADNA) publicó las directrices para el diagnóstico y tratamiento de la DM1 en Latinoamérica⁷. En Costa Rica, la incidencia de DM1 fue estimada recientemente en 3,16 casos nuevos

por 100.000 habitantes y año⁸. No se dispone de datos acerca de la prevalencia de DM1 en Costa Rica, pero se estima que el 5% de todos los diabéticos corresponden al tipo 1. En forma comparativa, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en Costa Rica tiene una prevalencia del 6,4% sobre los 18 años⁹.

Se conoce poco acerca del seguimiento de los diabéticos tipo 1 una vez que éstos abandonan los hospitales pediátricos. El objetivo de este artículo es evaluar la calidad del control metabólico y las complicaciones relacionadas con la diabetes de una cohorte de pacientes con DM1 que siguen control en el Servicio de Medicina Interna del Hospital México, en San José (Costa Rica).

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional entre todos los pacientes con diagnóstico de DM1 que, durante el año 2005, seguían su control médico regular en el Servicio de Medicina Interna del Hospital México, en San José (Costa Rica). Estos pacientes fueron en su mayoría referidos a este centro desde el Hospital Nacional de Niños, centro sanitario que se encarga de la atención pediátrica de la DM1 en este país. Algunos iniciaron directamente su tratamiento en el Hospital México porque su debut clínico se produjo a una edad superior a los 13 años.

Todos los pacientes fueron evaluados por un médico internista cada 4 meses de promedio y reciben periódicamente educación por parte de una enfermera.

La recolección de datos se llevó a cabo durante el segundo semestre del año 2005. Toda la información se obtuvo directamente del expediente clínico. Para la realización de este estudio, se obtuvo previamente la autorización del Comité Ético-Científico del hospital de los autores, así como de la Dirección Médica.

La diferenciación entre DM1, DM2 y diabetes de la madurez de aparición en la juventud (MODY, del inglés *maturity-onset diabetes of the young*) se realizó de acuerdo con las directrices de la American Diabetes Association (ADA)¹⁰.

En todos los pacientes se recabaron datos sociodemográficos (sexo, edad, lugar de residencia), clínicos (peso, talla, índice de masa corporal, presión arterial sistólica y diastólica, edad en el momento de diagnóstico, tiempo de evolución), terapéuticos (unidades de insulina/día, relación insulina/peso, porcentaje de pacientes intensifica-

dos, hemoglobina glucosilada, promedio de hemoglobina glucosilada del último año, otros tratamientos), complicaciones (electrocardiograma, complicaciones crónicas microvasculares y macrovasculares, hipoglucemias), automonitorización y educación en diabetes.

El índice de masa corporal (IMC) se determinó dividiendo el peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado. Se clasificó a los pacientes según el IMC en bajo peso (<18,5), normal (18,6-24,9), sobrepeso (25-29,9) y obesidad (>30 kg/m²). Se clasificó la presión arterial de acuerdo con las recomendaciones actuales según el consenso¹¹ JNC-7. Para el diagnóstico y tratamiento de las dislipemias, se utilizaron las directrices del ATP-III¹². El tiempo de evolución se calculó sobre la base de la fecha de realización del estudio. Para el cálculo de la dosis de insulina diaria, se consideró la dosis indicada en la última consulta médica. Se consideró intensificado a todo paciente que recibiera al menos tres dosis de insulina al día. La evaluación de las complicaciones crónicas se realizó de la siguiente manera: enfermedad cardiovascular (evidencia electrocardiográfica, ecocardiográfica o en documentos médicos que mostraran la existencia de un episodio cardiovascular previo), retinopatía diabética (diagnosticada por un oftalmólogo y clasificada según el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study [ETDRS]¹³), neuropatía diabética (de acuerdo con historia clínica y/o valoración con monofilamento 5.07 de Semmens-Weinstein) y proteinuria (presencia de albuminuria superior a 30 mg en orina de 24 horas en al menos una ocasión). Se consideró macroproteinuria la presencia de más de 300 mg de albúmina en orina de 24 horas y microproteinuria entre 30 y 300 mg. Las hipoglucemias se cuantificaron por el reporte de cada paciente y se clasificaron en mayores (cuando el paciente requirió de asistencia para corregir el episodio) o menores (si era capaz de revertir el episodio sin asistencia).

Todos los pacientes referidos del Hospital Nacional de Niños habían recibido educación en diabetes, que incluía los siguientes apartados: automonitorización, nutrición, ejercicio y cuidados del pie. Para evaluar si el paciente había recibido o no educación, se consideraron sólo las intervenciones realizadas en nuestro hospital. La automonitorización es efectuada en sangre capilar con glucocintas Accu-Chek Advantage II[®] que se proporcionan periódicamente a los pacientes.

La tabulación de los datos se realizó utilizando el programa Excel para Windows[®]. Las variables cuantitativas

se expresan como promedio \pm desviación estándar; se utilizó para las comparaciones entre datos una prueba de hipótesis y de Tukey para múltiples medias con variancias iguales o diferentes; estudio que se realizó mediante el programa informático Minitab[®]. Las variables cualitativas se expresan mediante sus frecuencias (absolutas y relativas). La significación estadística se consideró en todos los casos para valores de $p < 0,05$.

Resultados

Demográficos

Se estudiaron 86 pacientes con el diagnóstico de DM1, un 53,6% (46) era de sexo femenino. La edad promedio era de 20,61 \pm 5,38 años (rango 14-47 años). Un 52,3% tenía edades comprendidas entre los 10 y los 19 años, un 43% entre los 20 y los 29 años, un 3,5% entre los 30 y los 39 años y un 1,2% superaba los 40 años (tabla 1).

Clínicos

La edad en el momento del diagnóstico fue de 9,89 \pm 3,91 años (rango 1-22 años) de promedio. El tiempo de evolución en el momento de realizar el estudio fue de 10,73 \pm 5,65 años (rango 1-24,5 años) de promedio.

Tabla 1. Resumen de los principales hallazgos del estudio

Pacientes estudiados	86
Edad promedio	20,61 años
Peso promedio	65,81 kg
IMC promedio	24,85 kg/m ²
Presión arterial promedio	117/72 mmHg
Prevalencia de HTA	2,32%
Prevalencia de dislipemias	16,3%
Edad media en el momento del diagnóstico	9,89 años
Tiempo medio de evolución	10,73 años
HbA _{1c} promedio última determinación	8,2%
HbA _{1c} promedio último año	8,15%
Unidades medias de insulina por día	74,82
Prevalencia de retinopatía	8%
Prevalencia de neuropatía	3,49%
Prevalencia de macroproteinuria*	4,88%
Prevalencia de microproteinuria*	81,7%

*En una única determinación. IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

El peso promedio fue de $65,81 \pm 10,25$ kg. La talla media fue de $1,63 \pm 0,08$ m. El IMC promedio fue de $24,85 \pm 3,71$ kg/m² (rango 17,67-36,71). Un 56,98% tenía un peso normal, el 31,40% presentaba sobrepeso, un 9,30% obesidad y un 2,32% bajo peso. Las presiones arteriales promedio fueron: $116,86 \pm 14,83$ mmHg para la sistólica y $71,69 \pm 10,88$ mmHg para la diastólica. Un 2,32% de la población estudiada tenía el diagnóstico clínico de hipertensión arterial. Se registraron 14 casos (16,3%) de dislipemia: 13 correspondieron a elevaciones aisladas del colesterol LDL y uno a hipertrigliceridemia (tabla 1).

Terapéuticos

Para el tratamiento se emplearon tres tipos de insulina: humana regular, NPH y glargina. Todos los pacientes recibían insulina humana regular al menos una vez al día, el 97,67% al menos una dosis de NPH y sólo el 2,32% insulina glargina. Ningún paciente utilizó infusión subcutánea continua de insulina o análogos de acción corta.

En promedio, los pacientes recibían $74,82 \pm 24,25$ unidades de insulina al día. Un 2,32% recibía menos de 20 unidades al día, un 5,81% entre 20 y 39 unidades, un 18,6% entre 40 y 59 unidades, un 29,07% entre 60 y 79 unidades y un 44,18% más de 80 unidades al día. La relación entre unidades de insulina al día y el peso en promedio fue de $1,15 \pm 0,39$ unidades/kg. Un 95,3% de los pacientes estaba intensificado en el momento del estudio.

El promedio de la última determinación de HbA_{1c} fue de 8,2%, mientras que el promedio de las determinaciones de todas las HbA_{1c} realizadas a los pacientes (entre una y cuatro determinaciones por paciente) durante el último año de control médico fue de 8,15%. En el momento de realizar el estudio, un 10,46% de los pacientes tenía la HbA_{1c} menor del 6%, un 13,95% entre 6,0 y 6,99%, un 27,91% entre 7,0 y 7,99%, un 22,09% entre 8,0 y 8,99%, un 11,63% entre 9,0 y 9,99% y un 13,95% mayor de 10% (figura 1). En los hombres, la HbA_{1c} promedio fue de 8,36% y en las mujeres de 8,02% (p= 0,67). El tiempo de evolución clínica de la enfermedad y la edad no tuvieron relación estadísticamente significativa con la calidad del control metabólico (tablas 2 y 3).

Los pacientes que reportaron sufrir al menos una hipoglucemia al mes tenían una HbA_{1c} promedio de 7,63%; en los que nunca sufren hipoglucemias clínicas, la HbA_{1c} promedio fue de 9,50% (p= 0,02). En los que realizan automonitorización regular, la HbA_{1c} promedio fue del 7,59%, en

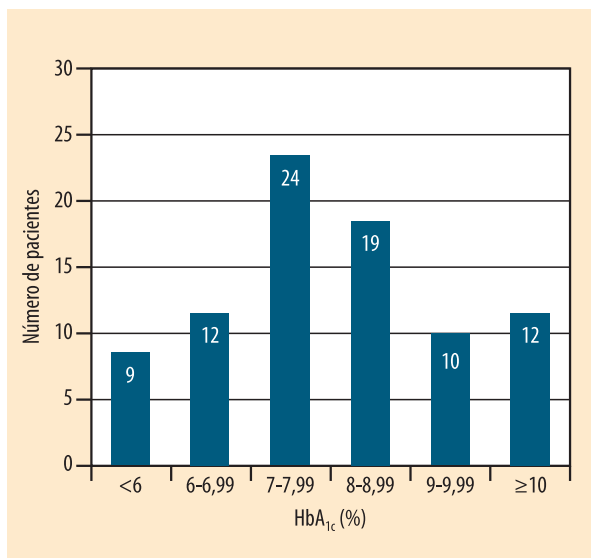


Figura 1. Distribución según HbA_{1c}

Tabla 2. Edad y control metabólico

Franja de edad (años)	Promedio HbA _{1c} (%)
10-15	8,20
16-20	8,49
21-25	7,68
26-30	8,37
>30	7,50

Tabla 3. Tiempo de evolución clínica y control metabólico

Tiempo de evolución (años)	Porcentaje	Número	Promedio HbA _{1c} (%)
0-2	5,81	5	6,36
3-4	4,65	4	6,08
5-6	12,79	11	10,23
7-8	13,95	12	8,28
9-10	15,12	13	8,13
11-12	15,12	13	8,00
13-14	8,14	7	7,28
≥15	24,42	21	8,24

tanto que en los pacientes sin automonitorización el valor promedio de HbA_{1c} fue del 9,27% (p= 0,10).

Además de la terapia insulínica, un 34,88% de los pacientes recibía tratamiento con enalapril, un 3,49% con

atenolol, amlodipino o hidroclorotiacida en monoterapia, un 15,12% recibía lovastatina y un 34,88% ácido acetilsalicílico.

Complicaciones

En ningún paciente se demostraron alteraciones electrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica. En un 8% de los pacientes, un oftalmólogo realizó el diagnóstico de retinopatía diabética. El diagnóstico de neuropatía diabética se realizó en un 3,49%. Un 4,88% tenía macroproteinuria. Un 81,7% presentó en algún momento microproteinuria y sólo un 13,41% tenía una albuminuria inferior a 30 mg en 24 horas. Un 43% de los pacientes no sufrió nunca hipoglucemias clínicas. Un 57% padece al menos una hipoglucemia al mes.

Automonitorización y educación

Todos los pacientes estudiados recibieron educación durante su control en el hospital pediátrico. Del mismo modo, todos han recibido reeducación en diabetes en al menos una ocasión en el hospital de los autores.

Un 82,56% de los pacientes se encontraba en automonitorización activa en sangre capilar.

Discusión

Así como se ha considerado la DM2 una afección exclusiva del endocrinólogo de adultos o del internista, durante mucho tiempo el tratamiento de DM1 ha sido potestad exclusiva del endocrinólogo pediatra.

Los hallazgos derivados de varios ensayos clínicos, entre ellos el DCCT¹⁴, permitieron en la década anterior establecer en forma definitiva la necesidad de intensificar la terapia insulínica en la DM1. Éstas y otras medidas han permitido reducir de forma significativa la morbimortalidad relacionada con la DM1, prolongar el control médico de estos pacientes hasta la adultez y mejorar su calidad de vida.

Este estudio, pionero en Latinoamérica, evidencia algunos hallazgos de sumo interés. Un 40,7% de los pacientes estudiados tenía sobrepeso u obesidad. En estudios recientes se ha alertado sobre el aumento de la incidencia de obesidad en los pacientes con DM1, lo que ha llevado a algunos autores a acuñar el término de «diabetes doble» para referirse a los pacientes DM1 que asocian durante la evolución de su enfermedad datos clínicos de

insulinorresistencia, como obesidad visceral y *acanthosis nigricans*¹⁵. Estos pacientes representan un nuevo reto terapéutico de gran complejidad. Considerando la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en el grupo estudiado, resulta sorprendente que tan sólo un 2,32% padezca hipertensión arterial. Varios factores podrían explicar este hallazgo, en especial el bajo promedio de edad de los pacientes estudiados (20,61 años).

La edad al diagnóstico parece estar en relación con el inicio de la pubertad. La compleja dinámica hormonal que acompaña los primeros signos de desarrollo puberal se asocia a un estado de insulinorresistencia transitorio que precipita el fallo pancreático¹⁶.

El promedio de la HbA_{1c} de esta cohorte es superior al recomendado en las directrices de la ADA¹⁷ y la European Association for the Study of Diabetes (EASD)¹⁸. Existen múltiples y complejos factores que inciden directa e indirectamente sobre la calidad del control metabólico en la DM1¹⁹. La educación y la automonitorización ambulatoria de la glucemia tienen un impacto positivo en el control metabólico²⁰. Las diferentes formulaciones de insulina y los análogos parecen no incidir directamente en la calidad del control metabólico, pero sí en la incidencia de hipoglucemias²¹.

La incidencia de microproteinuria es muy elevada en el grupo estudiado, incluso en pacientes con una evolución clínica inferior a 5 años, periodo en el cual, según las recomendaciones internacionales vigentes, no es trascendente realizar estudios para evaluar la presencia de nefropatía diabética. Esto puede deberse, en parte, a que para el análisis sólo se tomó en consideración la última determinación de proteinuria. Considerando la alta tasa de falsos positivos relacionados con la determinación de albuminuria, la ADA recomienda realizar al menos tres determinaciones para tener un diagnóstico definitivo de nefropatía diabética¹⁷. Aunque existen trabajos que han demostrado la presencia de microproteinuria en DM1 de menos de 5 años de evolución²², es trascendente realizar ensayos clínicos que determinen fehacientemente el valor pronóstico y terapéutico de estudiar la función glomerular en los pacientes con DM1 de menos de 5 años de evolución clínica. La coexistencia de hipertensión arterial, el mal control metabólico persistente o la albuminuria progresiva podrían ser los criterios para iniciar tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión o bloqueadores del receptor tipo 1 de la angiotensina 2 en estos pacientes.

Un 15,12% de los pacientes recibía tratamiento con lovastatina por dislipemia a expensas de niveles elevados de colesterol LDL. La hipercolesterolemia no es un problema frecuente en la DM1 compensada, excepto si ésta se asocia a obesidad y a otros componentes del síndrome metabólico².

Casi un 83% de los pacientes estudiados efectúa activamente automonitorización glucémica en sangre capilar. La automonitorización tiene, en la DM1, un impacto positivo sobre el control metabólico, en especial cuando el paciente ha recibido las directrices necesarias para modificar las dosis de insulina en función de la glucemia preprandial y la cantidad de unidades de hidratos de carbono que va a consumir²³. En este trabajo, los pacientes que habitualmente siguen automonitorización tienen una menor HbA_{1c} (7,59 frente a 9,27%) que los que no tienen esta práctica; sin embargo, la diferencia entre ambos grupos no alcanzó la significación estadística.

Una limitación importante de este estudio es que el grupo estudiado no es representativo de toda la población con DM1 del país, ya que los pacientes pasan del hospital pediátrico a los hospitales de adultos según su lugar de residencia. Asimismo, al no ser un estudio de intervención, no se puede evaluar objetivamente el impacto de todas las medidas que se realizan para mejorar el control metabólico o prevenir las complicaciones crónicas relacionadas con la diabetes. Algunos de los datos obtenidos se basan en información proporcionada por los pacientes y no puede ser corroborada en forma directa. Una única determinación de proteinuria impide obtener una conclusión definitiva sobre la prevalencia real de nefropatía diabética.

Conclusiones

El control metabólico de la DM1 en Costa Rica es similar al del promedio mundial. Se necesitan más estudios para determinar la prevalencia real de nefropatía diabética en nuestros pacientes. ■

Bibliografía

1. Taplin CE, Craig ME, Lloyd M, Taylor C, Crook P, et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes in New South Wales, 1990-2002. *Med J Aust.* 2005;183:243-6.
2. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2006;367:847-58.
3. Genuth S. Insights from the Diabetes Control and Complications Trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. *Endocr Pract.* 2006;12 Suppl 1:34-41.
4. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643-53.
5. Gudbjornsdottir S, Cederholm J, Nilsson PM, Eliasson B. The National Diabetes Register in Sweden: an implementation of the St. Vincent Declaration for Quality Improvement in Diabetes Care. *Diabetes Care.* 2003;26:1270-6.
6. Mohsin F, Craig ME, Cusumano J, Chan AK, Hing S, et al. Discordant trends in microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes from 1990 to 2002. *Diabetes Care.* 2005;28:1974-80.
7. Grupo de Estudio Latinoamericano sobre Diabetes en el Niño y el Adolescente (GELADNA). Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el niño y el adolescente. *Rev ALAD.* 2005;8:98-114.
8. Calzada LD, Fuscaldo C, Artavia L, Jaramillo LO, Richmond E, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus no insulino dependiente en menores de 15 años en Costa Rica (1990-2000). *Rev ALAD.* 2001;9:54-9.
9. Araya L, Mora C, Arguedas C. Prevalencia de diabetes mellitas tipo-2 y glucemia alterada al ayuno. Estudio San Rafael de Heredia. *Rev ALAD.* 2003;11:99-106.
10. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2006;29:S4-42.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA.* 2003;289:2560-71.
12. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology.* 1991;98(5 Suppl):786-806.
14. 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;329:977-86.
15. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2006;367:847-58.
16. Acerini CL, Williams RM, Dunger DB. Metabolic impact of puberty on the course of type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2001;27(4 Pt 2):S19-25.
17. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2006. *Diabetes Care.* 2006;29:S4-42.
18. Horton A. 7th EASD/JDRF Oxford Workshop. New Frontiers in the Treatment and Prevention of Type 1 Diabetes and its Complications. Keble College, Oxford, 3-5 August 2002. European Association for the Study of Diabetes/Juvenile Diabetes Research Foundation. *Diabetologia.* 2002;45:R70-80.
19. Hesketh KD, Wake MA, Cameron FJ. Health-related quality of life and metabolic control in children with type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care.* 2004;27:415-20.
20. Bloomgarden ZT. Treatment issues in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:230-8.
21. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet.* 2001;358:221-9.
22. Carral F, Aguilar M, Torres I, Tocino JA, Ortejo J. Microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 1 de corta evolución. *Av Diabetol.* 2004;20:23-8.
23. Gillespie SJ, Kulkarni KD, Daly AE. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *J Am Diet Assoc.* 1998;98:897-905.