

Caracterización del control metabólico en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1

Characterization of the metabolic control in children and adolescents with type I diabetes mellitus

MSc. Dr. Pedro González Fernández,^I Dr. C. Miguel Ángel Álvarez González,^{II} Dr. C. Eduardo Cabrera Rode,^{III} Lic. Caridad Josefina Bejerano Reyes,^I Lic. Madelaine Albertine López^I

^I Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". La Habana, Cuba.

^{II} Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

^{III} Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el control metabólico es el propósito principal en el tratamiento de la diabetes mellitus.

Objetivo: caracterizar el control metabólico en un grupo de niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1.

Métodos: se realizó un estudio prospectivo en 84 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 atendidos en el servicio de Endocrinología del Hospital Pediátrico Universitario "William Soler" entre febrero de 2010 y agosto de 2011. Se determinó hemoglobina glucosilada (HbA1c) con un intervalo de entre 90 y 120 días. Para la determinación de la HbA1c se utilizó el método cuantitativo turbidimétrico con el reactivo fabricado por *Futura System*. Los resultados trimestrales de HbA1c se relacionaron con la edad, el sexo, el tiempo de evolución de la diabetes mellitus, el peso corporal en kilogramos y la dosis total diaria de insulina.

Resultados: la edad promedio de los pacientes del sexo masculino fue 11,6 años (DS 4,6) y la de los del sexo femenino, 12,4 años (DS 4,5). La edad media al inicio del estudio fue 12,23 años (DS 4,42) y la edad media al diagnóstico de la diabetes, 8,27 años (DS 4,28). El tiempo promedio de evolución de la diabetes fue 3,79 años (DS 3,17) y la dosis media diaria de insulina por kilogramo de peso corporal fue de 0,91 unidades (DS 0,26). Los valores de la HbA1c se mantuvieron por encima de 10 %, salvo las dos últimas determinaciones, que mostraron valores significativamente menores que los meses anteriores, y fueron independientes de las variables sexo, tiempo de evolución, edad de diagnóstico y dosis promedio diaria de insulina por kilogramo de peso corporal.

Conclusiones: una relación clínica adecuada y la mejoría en el cumplimiento del tratamiento fueron elementos decisivos en la mejoría del control metabólico en nuestros pacientes.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 1, diabetes en el niño, control metabólico, hemoglobina glucosilada, HbA1c, relación clínica, adhesión al tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: the metabolic control is the main objective of the diabetes mellitus treatment.

Objective: to characterize the metabolic control in a group of children and adolescents with type I diabetes mellitus.

Methods: a prospective study was conducted in 84 patients with type 1 diabetes mellitus, who had been seen at the endocrinology service of "William Soler" university pediatric hospital from February 2010 to August 2011. Glycated haemoglobin (HbA1c) was estimated in a period of 90 to 120 days. The quantitative turbidimetric method served to determine hemoglobin A1c by using Futura System reagent. The quarterly results of HbA1c were compared by age, sex, time of evolution of diabetes mellitus, body weight in kg and total daily dosage of insulin.

Results: the average age of male patients was 11.6 years (SD= 4.6) and of female patients was 12.4 years (SD= 4.5). The mean age at the beginning of the study was 12.23 years (SD= 4.42) and the mean age at time of diagnosis was 8.27 years (SD= 4.28). The average time of evolution for diabetes was 3.79 years (SD= 3.17) and the daily mean dose of insulin per kg of bodyweight was 0.91 units (SD= 0.26). The HbA1c values were kept over 10 %, except for the two last estimations that showed significantly lower values than those of previous months and were not dependent on the variables sex, time of evolution, age at time of diagnosis and daily average dose of insulin per kilogram of bodyweight.

Conclusions: adequate clinical relation and improved adherence to treatment are decisive elements for the improvement of the metabolic control in these patients.

Key words: type 1 diabetes mellitus, diabetes in children, metabolic control, glycated hemoglobin, HbA1c, clinical relation, adherence to treatment.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) presenta complicaciones a largo plazo, como son, la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía. Existe una estrecha relación entre los niveles elevados de glucemia de manera mantenida, y la progresión y aparición de estas complicaciones, de manera que, determinar cómo se encuentran los niveles de glucemia en el transcurso del tiempo, es esencial para conocer el estado de control metabólico en estos pacientes.

El papel principal de la HbA1c como indicador a largo plazo del estado glucémico (control metabólico) fue enunciado por el Grupo para la Investigación del Control y Complicaciones de la Diabetes (*Diabetes Control and Complication Trial Research Group*) en 1993.¹ Este método de la HbA1c se fundamenta en el criterio de que las proteínas, en presencia de niveles plasmáticos elevados de glucemia, sufren una transformación estructural (reordenamiento de Amadori) que no es reversible, y

dado que el tiempo de vida promedio de la molécula de hemoglobina es de 3 meses, permite utilizarlo como indicador del estado hiperglucémico. En pacientes con DM 2 se ha hallado relación entre la concentración promedio de glucemia y la HbA1c, de manera que, un cambio en 1 % de la HbA1c equivale a 1,6 mmol/L (29 mg/dL) de glucemia.²

Existen diversos factores que pueden alterar el resultado de la determinación de HbA1c, como son, la anemia (ya sea por deficiencia de hierro o hemoglobinopatía SS), policitemia, y la alteración de la vida media de los eritrocitos.³ De todas ellas, las hemoglobinopatías son las de mayor importancia por su incidencia, prevalencia y variabilidad de tipos característicos.⁴⁻⁷ Ellas pueden interferir en los resultados de la determinación de HbA1c, de manera que la presencia de variantes de la hemoglobina como son la HbS, HbC, HbE y HbF afectan la precisión del resultado, dependiendo de la metodología y el fabricante del reactivo de la determinación.^{8,9} Hay autores¹⁰ que han hallado hasta 11 diferentes hemoglobinopatías, incluyendo las variantes HbS y HbC al utilizar el método de cromatografía líquida de alta resolución (*High Performance Liquid Chromatography* [HPLC]).

La HbS se encuentra en aproximadamente 1 de cada 12 afroamericanos y en 1 de cada 100 hispanos en USA, mientras que la HbC en aproximadamente el 2 % de los afroamericanos y en individuos de descendencia asiática, con una prevalencia de aproximadamente el 30 %, por lo que se ha sugerido realizar electroforesis de HbA1c a todos los pacientes al diagnóstico de la diabetes, con la finalidad de prevenir futuros errores.^{11,12}

En nuestro país su incidencia no es despreciable, se estima que el 3,1 % de la población es portador de hemoglobinopatía S.¹³ Los Institutos Nacionales de Salud (*National Institutes of Health*) señalan las pautas siguientes de sospecha en pacientes con DM y una hemoglobinopatía asociada cuando:

- no se correlacionan los resultados monitorizados de la glucemia con la HbA1c.
- los resultados de la HbA1c son > 15 %.
- los resultados de HbA1c muestran cambios del resultado previo al utilizar otro método de determinación de HbA1c.¹⁴

No existe un consenso acerca de la frecuencia óptima para determinar HbA1c,^{15,16} sin embargo sí existe el criterio de que una mayor frecuencia de determinaciones se recomienda en aquellos pacientes en que la meta del tratamiento no se ha logrado, o cuando ocurre un cambio de régimen de tratamiento.¹⁷

En cuanto al método para la determinación de HbA1c, el Estudio para el Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT) y la Asociación Internacional de Química Clínica (*International of Clinical Chemistry*), señalan que no están sujetas a un método específico de HbA1c, lo que no excluye que la interpretación de los resultados de esta determinación requiera de una comprensión del método de ensayo, lo cual incluye su intervalo de referencia, precisión, interferencia y especificidades, así como conocimiento de la dinámica de la glucosilación y la relación entre el valor de HbA1c y los promedios de glucemia. Es sabido que la mitad de la glucosilación ocurre en los 30 días precedentes a la determinación, el 40 % entre los días previos 31 y 90, y el 10 % después de los 90 días.¹⁷

El sistema sanitario cubano con su infraestructura garantiza la atención médica gratuita a todos los niños y adolescentes con DM 1, así como un tratamiento con insulina adecuado e individualizado a cada uno, amén de otras necesidades, como

son, los medios diagnósticos, la atención ambulatoria y otros, aunque no son los únicos aspectos que intervienen en el control metabólico. La influencia de la relación clínica entre el médico, el paciente y la familia muchas veces se desdeña, y se priorizan otros aspectos técnicos.

Con este trabajo nos proponemos determinar las características del control metabólico de nuestros pacientes, tomando en consideración el comportamiento de las determinaciones de HbA1c durante un año y medio de seguimiento, para trazar futuras estrategias que mejoren la atención a estos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo en 84 niños y adolescentes, 45 pacientes del sexo masculino con edad promedio de 11,6 años (DS 4,6), y 39 pacientes del sexo femenino con edad promedio de 12,4 años (DS 4,5) con diagnóstico de DM 1, atendidos en el Servicio de Endocrinología del Hospital Pediátrico Docente "William Soler", en el período comprendido entre el 1º de febrero de 2010 y el 30 de agosto de 2011.

Se tomaron los datos siguientes: fecha de nacimiento, sexo, fecha de diagnóstico de la DM 1, peso corporal en kilogramos y la dosis total diaria de insulina. Todos los pacientes estaban tratados con régimen intensivo (multidosis) de insulina (no análogos). La edad del paciente al inicio del estudio se consideró tomando como referencia la fecha de nacimiento y la fecha del primer resultado de HbA1c.

El tiempo de evolución de la DM 1 se obtuvo mediante la resta de la fecha de realizado el diagnóstico de la DM 1 y la fecha del primer resultado de HbA1c. La edad del paciente al inicio del estudio, así como la edad al diagnóstico y el tiempo de evolución de la DM 1, se expresaron en edad decimal utilizando las tablas adecuadas para ello.¹⁸ La dosis de insulina diaria promedio utilizada se obtuvo mediante la suma de la dosis total diaria administrada de insulina y dividida entre el peso corporal en kilogramos.

A todos los pacientes se les realizó extracción de sangre para la determinación de HbA1c, con un intervalo de tiempo no menor de 90 días ni mayor de 120, como parte del protocolo del Servicio de Endocrinología para la atención de los pacientes con DM 1. Se excluyeron del estudio aquellos sujetos con Hb < 11,0 g/L, hemoglobinopatía, microalbuminuria > 30 mg/L, o alteraciones de la fundoscopia compatible con retinopatía diabética.

Para la determinación de la HbA1c se utilizó el método cuantitativo turbidimétrico en un equipo autoanalizador Hitachi 902, con el reactivo fabricado por *Futura System* de Italia. Las muestras fueron tomadas y procesadas, siempre por el mismo personal, en el Laboratorio Clínico Central del Hospital Pediátrico Docente "William Soler". Para el análisis estadístico se utilizaron los estadígrafos análisis de varianza de 1 clasificación y modelo lineal general. El estudio se realizó teniendo en consideración los criterios de la II Declaración del Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Pediátrico Universitario "William Soler".

RESULTADOS

La edad media del grupo de estudio al inicio del estudio fue de 12,23 años (DS 4,42), y la edad media al diagnóstico de la diabetes de 8,27 años (DS 4,28). El tiempo promedio de evolución de la DM 1 fue 3,79 años (DS 3,17), y la dosis media diaria de insulina por kilogramo de peso corporal fue de 0,91 unidades (DS 0,26).

Del total de pacientes estudiados, 6 de ellos presentaron un valor en todas las determinaciones de HbA1c realizadas > 15 %, por lo que se les realizó electroforesis de hemoglobina cuyo resultado fue normal (HbAA). Los valores de las determinaciones de HbA1c por meses se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados de la HbA1c distribuidos por meses

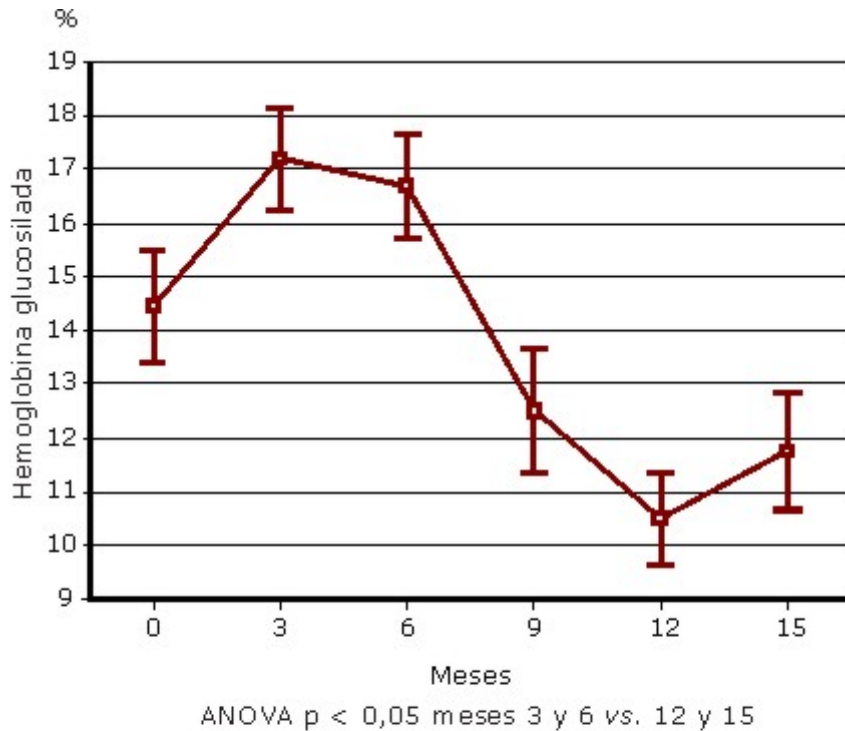
Mes	N	Media	DS
Febrero 2010	50	14,44	7,60
Junio 2010	64	17,30	7,66
Septiembre 2010	70	16,67	8,28
Enero 2011	68	12,52	9,55
Abril 2011	60	10,48	6,62
Julio 2011	62	11,74	8,71

N= cantidad de pacientes, DS= desviación estándar
 $p < 0,0001$

Cuando se compararon las determinaciones de HbA1c mediante un análisis de varianza entre los diferentes meses evaluados (Fig.), se observaron diferencias significativas ($F = 7,10$, $p < 0,0001$), lo que se corroboró *post hoc* al realizar la prueba de Scheffé y hallar que específicamente los meses de junio y septiembre de 2010 (3 y 6 en la figura) presentaban valores significativamente más elevados que los dos últimos meses de abril y junio de 2011 (12 y 15 en la figura).

Para conocer si estos cambios significativos encontrados estaban relacionados con el sexo, el tiempo de evolución, la edad de diagnóstico y la dosis promedio diaria de insulina, se realizó un análisis multivariado de tipo modelo lineal general. En él se utilizó, como variable dependiente, los diferentes niveles de HbA1c en el tiempo, y como independientes, el sexo, la edad de diagnóstico, el tiempo de evolución y la dosis promedio de insulina. Los resultados se muestran en la tabla 2.

En esta puede verse en la primera columna las variables independientes, en la segunda las varianzas (F), y en la tercera los niveles de significación. Todos los valores de p son superiores a 0,05, lo que indica que ninguna de las variables independientes estudiadas se relacionó con los cambios en los valores de HbA1c.



□ Media
 I Error standard

0: febrero 2010, 3: junio 2010, 6: septiembre 2010, 9: enero 2011, 12: abril 2011, 15: junio 2011.

Fig. Hemoglobina glucosilada por meses de evaluación.

Tabla 2. Modelo lineal general

Variables independientes	F	p
Tiempo de evolución de la DM	0,413040	0,524871
Edad de diagnóstico de la DM	1,246000	0,272380
Dosis/kg	1,378194	0,248812
Sexo	1,279515	0,266143
Error	-	-

DISCUSIÓN

En la mayoría de los estudios con grupos de pacientes con DM 1 las determinaciones de HbA1c se encuentran alrededor de 7 %, o se hallan dentro de criterios aceptables de control metabólico,¹⁹⁻²² de manera que estudios que reflejen mal control metabólico no abundan en la literatura. Casi siempre el criterio de control metabólico no es el objetivo único y principal de muchas investigaciones, sino un corolario de dicha investigación, por lo que, trabajos que expresen exclusivamente el control metabólico de pacientes con DM 1 basado en la HbA1c no

son frecuentes, así que se decidió en esta investigación monitorizar sistemáticamente durante 18 meses las determinaciones de HbA1c.

El sexo no es una variable *per se* que se considere influya en el control metabólico y que este estudio corroboró, aunque hay autores²³ que han hallado un valor más elevado de HbA1c en las hembras que en los varones, sin señalar las causas de ese hallazgo.

Se ha sugerido la influencia de la edad del paciente sobre el control metabólico,²⁴ de manera que los niños menores de 5 años y los adolescentes presentan valores más elevados de HbA1c que los pacientes de otras edades, aunque otros autores han hallado resultados opuestos.^{23,25} Esta diferencia se ha imputado en los adolescentes a la influencia de las hormonas sexuales, así como a la hormona de crecimiento, entre otras, pues desempeña una influencia negativa en el control metabólico; mientras que en los pacientes más pequeños, se imputa a la inestabilidad en la ingesta de alimentos, la actividad física de difícil control en esta edad, así como la variabilidad en la absorción de la insulina por el grosor del páncreo adiposo, entre otros elementos. Este estudio no halló asociación significativa entre la edad y el control metabólico, lo que se debe a que se limitó a considerar el control metabólico sin relacionarlo con otras variables, como podrían ser: los episodios de hipoglucemia, el régimen de tratamiento u otras, lo que ha sido observado por otros autores.^{26,27}

El hecho de que los resultados de esta investigación no muestren diferencias significativas en relación con el tiempo de evolución de la DM 1 es coherente, ya que no es un elemento que por sí solo ejerza una influencia significativa en el control metabólico, salvo que esté acompañado de cambios favorables en el adecuado cumplimiento del régimen de tratamiento con insulina, alimentación, así como conocimientos relacionados con el control metabólico, entre otros, lo que no ocurrió en el grupo de pacientes estudiados. Autores como *Charelli* y otros,²⁶ en pacientes tratados con régimen intensivo de multidosas, así como *García-García* y otros,²⁸ en niños tratados con bomba de infusión continua, muestran resultados similares a los encontrados en este estudio.

Tampoco se hallaron diferencias significativas con la dosis diaria de insulina, lo que se ha señalado por otros autores,^{23,26} ya que, si bien es cierto que la dosis diaria de insulina por kg de peso corporal en los pacientes con DM 1 es individual y variable, está comprendida dentro de un determinado rango de valores aceptables. Los pacientes de esta investigación recibían dosis diarias de insulina por kg de peso corporal apropiadas, de manera que la presencia de determinaciones elevadas de HbA1c conduce a pensar en la influencia de factores como los hábitos de alimentación, la adhesión y aceptación de la enfermedad, entre otros.

En las determinaciones sistemáticas realizadas en nuestro grupo de pacientes, se obtuvo un valor medio de HbA1c de 13,90 % (DS \pm 8,49), lo que refleja que no tenían un control adecuado. El hecho que este grupo haya tenido un control inadecuado no es de asombrar, puesto que estudios en grupos de pacientes similares a este, arrojan resultados que reflejan un mal control metabólico,^{26,27,29} lo que ha sido corroborado por un estudio multicéntrico²³ en 17 países de Europa, Japón y Norteamérica, que incluyó 21 servicios de pediatría, en el que un total de 3 805 niños y adolescentes de hasta 19 años de edad con DM 1, con un control metabólico inadecuado y a pesar de la intensificación de la terapia insulínica en la mayoría de los centros, solamente se logró mejoría en unos pocos. Este resultado pone de manifiesto lo que es sabido: que el régimen dietético y la adhesión al tratamiento desempeñan un elemento cardinal para lograr un buen control

metabólico, y que en nuestro grupo de pacientes fueron elementos que consideramos hayan incidido de manera negativa al inicio del estudio.

Por otra parte, se ha sugerido que los pacientes tratados con bomba de infusión continua logran mantener niveles de HbA1c similares a 7 %, sin embargo, hay autores²⁸ que han hallado, que a pesar de una adecuada monitorización, presentan un perfil de glucosa intersticial muy irregular, y solamente la mitad del tiempo logran normo regulación de sus glucemias. Más allá de la utilización de un régimen de insulina adecuado a las características del paciente, no es componente único y suficiente para garantizar el éxito de un buen control metabólico, razón por la cual el grupo estudiado mostró un control metabólico inadecuado en esta investigación.

Sin embargo, en las dos últimas determinaciones realizadas se hallaron valores significativamente más bajos que en las determinaciones anteriores. Esta mejoría significativa se debió a que pacientes y familiares eran informados sistemáticamente por los autores de esta investigación acerca de los resultados de las determinaciones de HbA1c, de manera individual y personalmente, así como animados a mejorar el control metabólico y cumplir correctamente el tratamiento impuesto, sin añadir otras acciones.

Es conocido que la relación clínica ha sufrido más cambios sustanciales en los últimos 40 años que en los 25 siglos que le preceden.³⁰ El desarrollo científico técnico en el último siglo en el área de la salud, ha marcado significativamente esta relación, y enfatiza en los profesionales de la atención sanitaria en los conocimientos científicos, para desdeñar, hasta cierto punto, en el valor que ejerce el médico en la relación con el enfermo. Se ha señalado³¹ que la actual medicina socializada, a pesar de ser un logro social de envergadura, entre otros aspectos por el principio de justicia que entraña, tiene sus lógicos inconvenientes y dista de ser satisfactoria, entre otros factores por la escasez de tiempo dedicado a cada enfermo y por la propia formación social del médico. Sería injusto tener una actitud negativa ante la revisión de la conversión de la práctica médica en rutina.

La DM 1 presenta un gran componente social, de manera que además del tipo de insulina y régimen de tratamiento utilizado, amén de aspectos relacionados con la alimentación, existen estas aristas que se relacionan estrechamente con el control metabólico y que habitualmente no se toman en cuenta.^{32,33}

*Laín Entralgo*³¹ señala que el acto médico requiere consejo, educación y asistencia médica, lo que se ha puesto de manifiesto por diversos investigadores,^{34,35} al mostrar que para lograr un adecuado control en estos pacientes, es necesario que haya educación acerca de cómo manejar la enfermedad y motivación para lograr un buen control metabólico.

Esta investigación tuvo un tiempo de duración de año y medio, que contó con 6 determinaciones periódicas de HbA1c. El solo hecho de que todos los pacientes fueran sistemáticamente avisados personalmente cuando le correspondía realizar la extracción de sangre, e informados individualmente del resultado por los autores de este trabajo y animados a cumplir el tratamiento (estímulo y motivación), fue, a nuestro juicio, el elemento clave que determinó el cambio significativamente favorable en las dos últimas determinaciones de HbA1c.

En conclusión, la relación clínica y el mejor cumplimiento del tratamiento fueron elementos decisivos en la mejoría del control metabólico en nuestros pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Diabetes Control and Complication 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.
2. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Derived Average Glucose (ADAG) Study Group. Translating the A1c Assay into Estimated Average Glucose Value. *Diabetes Care.* 2008;31:1473-8.
3. Behan KJ, Merschen J. HbA1c does not always estimate average glucose. *Clin Lab Sci.* 2011;24:71-7.
4. Srisurin W. Prevalence and Effect of Hemoglobin E Disorders on HbA1c and Lipid Profile of Diabetic Patients at Surin Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2011;94:36-42.
5. Jain N, Kesimer M, Hoyer JD, Calikoglu AS. Hemoglobin raleigh results in factitiously low hemoglobin A1c when evaluated via immunoassay analyzer. *J Diabetes Complications.* 2011;25:14-8.
6. National Glycohemoglobin Standardization Program [homepage en internet]. Factors that interfere with GHB Test Results. [citado 10 de junio de 2011]. Disponible en: <http://www.ngsp.org/factors.asp>
7. Thomas LB, Agosti SJ, Man MA, Mastorides SM. Screening for Hemoglobinopathies During Routine Hemoglobin A1c Testing Using the Tosoh G7 Glycohemoglobin Analyzer. *Ann Clin Lab Sci.* 2007;37:251-5.
8. Thomas A. Standardization of HbA1c measurement-the issues. *Diabetic Medicine.* 2000;17:2-4.
9. Behan KJ, Storey NM, Lee HK. Reporting variant hemoglobins discovered during hemoglobin A1c analysis-common practices in clinical laboratories. *Clin Chim Acta.* 2009;406(1-2):124-8.
10. Jaisson S, Guillard E, Leroy N, Gillery P. Comparaison des interferences analytiques sur le dosage de l'HbA1c par deux analyseurs de chromatographie liquide haute pression. *Ann Biol Clin.* 2011;69:63-9.
11. Grosse SD, Boulet SL, Amendah DD, Oyeku SO. Administrative data sets and health services research on hemoglobinopathies: a review of the literature. *Am J Prev Med.* 2010;38(4 Suppl):S557-67.
12. Bleyer AJ, Vidya S, Sujata L, Russell GB, Akinnifesi D, Hire D, et al. The impact of sickle cell trait on glycosylated haemoglobin in diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2010;27:1012-6.
13. González Fernández P. Crecimiento y desarrollo en la drepanocitosis. *Rev Cubana Endocrinol [serie en internet].* 2006 Abr [citado 25 de octubre de 2011];17(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532006000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
14. Sickle Cell Trait and other Hemoglobinopathies and Diabetes: Important Information for Physicians [homepage en internet] [citado 4 de octubre de 2011].

Disponible en: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/hemovari-A1C/SickleCell-Fact.pdf>

15. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM, et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1761-3.
16. Laxmisan A, Vaughan-Sarrazin M, Cram P. Repeated hemoglobin A1C ordering in the VA Health System. *Am J Med*. 2011;124:342-9.
17. Smellie WSA, Forth J, Bareford D, Twomey P, Galloway MJ, Logan ECM, et al. Best practice in primary care pathology: review 3. *J Clin Pathol*. 2006;59:781-9.
18. Jordán RJ. Crecimiento humano en Cuba. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1975. p. 35-114.
19. Weinzimer SA, JAH Ahern, EA Doyle, MR Vincent, J Dziura, AT Steffen, et al. Persistence of benefits of continuous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report. *Pediatrics*. 2004;114:1601-5.
20. Minkina-Pedras M, Jarosz-Chobot P, Polanska J, Kalina MA, Marcinkowski A, Malecka-Tendera E. Prospective assessment of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;85:153-8.
21. Diabetes Research in children Network (DirecNet) Study Group. Blunted counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in young children and adolescents with well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1954-9.
22. Chobot AP, Deja G, Marcinkowski A, Myrda A, Minkina-Pedras M, Jarosz-Chobot P, et al. Treatment of type 1 diabetes mellitus revealed below 7 years old age in the Diabetes Center of Silesia, Poland. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2007;13:75-8.
23. Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, Lynggaard H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, et al. 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;24:1342-7.
24. González Fernández P, González Fernández C, Álvarez González MÁ, García Sáez J. Características clínicas de los episodios de hipoglucemia en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 atendidos en el Hospital Pediátrico "William Soler". *Rev Cubana Endocrinol*. 2010 Dic;21(3):279-96.
25. Sasigarn A, Bowden SA, Duck MM, Hoffman RP. Young children (<5 yr) and adolescents (>12 yr) with type 1 diabetes mellitus have low rate of partial remission: diabetic ketoacidosis is an important risk factor. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(Part 1):197-201.
26. Chiarelli F, de Martino M, Mezzetti A, Catino M, Morgese G, Cuccurullo F, et al. Advanced glycation end products in children and adolescents with diabetes: relation to glycemic control and early microvascular complications. *J Pediatr*. 1999;134:486-91.

27. Baena G, Carral F, Roca MM, Cayón M, Ortego J, Escobar L, et al. ¿Es posible alcanzar en la práctica clínica los objetivos de control metabólico establecidos para pacientes con diabetes mellitus tipo 1? *Endocrinol Nutr.* 2008;55:442-7.
28. García-García E, Sánchez-Pérez R, Galera R, Aguilera P, Ramos J, Bonillo A. Monitorización continua de glucosa en niños tratados con bomba de insulina. *Endocrinol Nutr.* 2008;55:249-52.
29. González Sarmiento E, Delgado Morales JL, Hinojosa Mena-Bernal MC, Fernández Galante I, Zurro Hernández J. Importancia de la monitorización continua de glucosa en el control de la diabetes mellitus tipo 1. *Endocrinol Nutr.* 2006;53:587-91.
30. Gracia D. Bioética Clínica. Colección Ética y Vida. Estudios de Bioética. Tomo 2. 2^{da} edición. Bogotá: Editorial Códice; 2001. p. 61-6.
31. Laín Entralgo P. El médico y el enfermo. 2^{da} edición. Madrid: Editorial Triacastela; 2003. p. 193-208.
32. Nansel TR, Anderson BJ, Laffel LMB, Simons-Morton BG, Weisberg-Benchell J, Wysocki T, et al. A multisite trial of a clinic-integrated intervention for promoting family management of pediatric type 1 diabetes: feasibility and designs. *Pediatric Diabetes.* 2009;10:105-15.
33. Nansel TR, Weisberg-Benchell J, Wysocki T, Laffel LMB, Anderson BJ. Quality of life in children with type 1 diabetes: a comparison of general and diabetes-specific measures and support for a unitary diabetes quality-of-life construct. *Diabet Med.* 2008;25:1316-23.
34. Rossetti P, Porcellati F, Bolli GB, Fanelli CG. Prevention of hypoglycemia while achieving good glycemic control in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(Suppl 2);31:S113-S120.
35. Heller SR. Minimizing hypoglycemia while maintaining glycemic control in diabetes. *Diabetes.* 2008;57:3177-82.

Recibido: 20 de diciembre de 2011.

Aprobado: 13 de febrero de 2012.

Pedro González Fernández. Hospital Pediátrico Universitario "William Soler".
Avenida San Francisco No. 10 112, reparto Altahabana, municipio Boyeros. La
Habana, Cuba. Correo electrónico: gonzalez@infomed.sld.cu