

REVISION BIBLIOGRAFICA**Enfoque clínico - epidemiológico de la diabetes mellitus tipo 1 en el niño menor de 5 años.****Clinic-epidemiological approach to diabetes mellitus 1 in children under 5 years.**

Hussimy Marchena Morera, ⁽¹⁾ Alina Esther González Hermida, ⁽²⁾ Jorge Luis Irizar Hernández, ⁽³⁾ Yanet Fragoso Cordero, ⁽⁴⁾ Idalmis Reyes Rodríguez. ⁽⁵⁾

¹Especialista II Grado en Endocrinología. Profesor Asistente. Hospital Pediátrico Universitario "Paquito González Cueto". ²Especialista I Grado en Pediatría. Profesor Asistente. Policlínico Docente Área V. ³Especialista de I Grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor Instructor. Policlínico Docente Área V. ⁴Especialista I Grado en MGI. Profesor instructor. Policlínico Docente Área V. ⁵Especialista I Grado en Microbiología. Profesor Instructor. Centro Provincial de Higiene y Epidemiología.

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 1 es la endocrinopatía crónica de mayor prevalencia en la infancia. Su incidencia en etapas cada vez más tempranas de la vida ha ido en aumento. Con frecuencia se cometen errores diagnósticos en los niños menores de cinco años. Saber reconocer y tratar esta enfermedad evita o retarda la aparición de complicaciones que pueden disminuir la calidad de vida de estos niños. La educación diabetológica engloba los distintos pilares del tratamiento; como parte de ella y con el fin de facilitar el diagnóstico precoz y tratamiento adecuado, se realizó una revisión de la diabetes mellitus tipo 1 en niños menores de cinco años.

Palabras clave: diabetes mellitus (diag)(epidemiol) (terap); infante; revisión [tipo de publicación]; educación del paciente

ABSTRACT

Diabetes mellitus 1 is of the most prevalent chronic endocrinopathy during childhood. Its appearance in earlier stages of life has increased. Mistakes are often made while dealing with children under five. The diagnoses and treatment of this disease prevent or delay the emergence of complications that can reduce the life quality of these children. The education related to this disease includes different treatment stages. As part of

this educations and aimed to facilitate the early diagnosis and appropriate treatment, a review in this field was carried out.

Key words: diabetes mellitus (epidemiology)(diagnose) (therapy); child, preschool; review [publication type]; patient education

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia. Su incidencia ha ido aumentando, particularmente en los niños menores de cinco años de edad. ⁽¹⁻⁵⁾ Las estadísticas cubanas de diabetes mellitus muestran que en el país los menores de 5 años representan el 5,1 % del total de pacientes diabéticos menores de 15 años y en nuestra provincia el 22 % del total de niños menores de 15 años con diagnóstico de esta enfermedad entre 1996 y 2006. ⁽⁶⁾

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad autoinmune crónica en la que se produce la destrucción progresiva y selectiva de las células beta del páncreas, lo que ocasiona un déficit de insulina y como consecuencia un trastorno del metabolismo de los principios inmediatos, principalmente de los hidratos de carbono, pero también de las grasas y las proteínas. ⁽¹⁾

Puede presentarse en cualquier momento de la vida. No hay diferencias en cuanto a sexo y situación económica;

Recibido: 5 de junio de 2008

Aprobado: 2 de agosto de 2008

Correspondencia:

Dra. Hussimy Marchena Morera.

Hospital Pediátrico Universitario "Paquito González Cueto",
Cienfuegos. CP: 55 100.

E-mail: endo@hosped.cfg.sld.cu

aunque se ha demostrado que es la raza caucásica la más afectada. ^(2,3)

DESARROLLO

No es habitual que se "piense" en diabetes mellitus en los niños menores de cinco años; por tanto, no se realiza un diagnóstico precoz y la evolución hacia la descompensación severa es lo más frecuente. ⁽⁷⁻¹¹⁾

El niño pequeño que debuta con diabetes puede presentarse con cuadro de irritabilidad y llanto continuo que muchas veces constituye la expresión de sed intensa; al interrogar a las madres estas refieren que los pañales descartados son muy pesados y pueden atraer a las hormigas. El período de tiempo que media entre la aparición de los síntomas y el cuadro que lleva a hacer el diagnóstico de la enfermedad, por lo general, es muy corto (menos de 15 días); por otra parte, los síntomas clásicos de la enfermedad (poliuria, polifagia, polidipsia y pérdida de peso) pasan desapercibidos por la mayoría de los padres, quienes los confunden con las características propias del niño a estas edades. Al examen físico del debut de la diabetes, se puede constatar deshidratación de moderada a grave, fiebre, sensorio alternante que oscila desde confusión mental hasta coma, taquipnea, taquicardia, e incluso *shock* hipovolémico. Si se realizan complementarios se puede constatar hiperglucemia y glucosuria con o sin cetonuria. ⁽⁷⁻¹¹⁾

Frecuentemente varias entidades nosológicas se diagnostican erróneamente al debut de la diabetes en estos pacientes; los errores más frecuentes suelen ser las sepsis en los distintos sistemas: infecciones respiratorias agudas (síndrome bronquial obstructivo, neumopatías), sepsis del Sistema Nervioso Central, sepsis urinaria, gastroenteritis y con menor frecuencia los cuadros secundarios a intoxicación salicílica; mientras que en los mayores de dos años los diagnósticos más frecuentes son los trastornos genitourinarios (infecciones urinarias, enuresis de causa orgánica o emocional, etc.), trastornos psicoemocionales y la diabetes insípida. ^(7,8)

El diagnóstico de la enfermedad como un hallazgo casual es muy infrecuente en estos niños. ⁽⁸⁾ La fase de remisión clínica, poco frecuente en esta edad, se produce cuando la alteración metabólica es corregida, mejorando la secreción espontánea de insulina y disminuyendo sus necesidades exógenas. ⁽⁸⁻¹³⁾

Diagnóstico

Para el diagnóstico se tienen en cuenta los criterios de diabetes mellitus tipo 1 aceptados por la OMS y la ADA (siglas en inglés de Asociación Americana de Diabetes). (Cuadro 1) ⁽⁷⁾

Tratamiento

El tratamiento del paciente con diabetes debe tener un enfoque integral. Se basa en varios pilares con los que se persigue obtener un control metabólico glucémico lo más próximo a la normalidad. ⁽⁷⁾ Un mecanismo eficaz

Manifestaciones clínicas	Glucemias en plasma venoso
Niños con síntomas y signos característicos de diabetes	Glucemias superiores a 200 mg/dl (11,1 mmol/l) en cualquier momento Glucemia en ayuna mayor de 126 mg/dl (7,0 mmol/l).
Pacientes sin signos clínicos	Glucemia en ayuna \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/l) en más de una ocasión. Glucemia post prandial de 2 horas \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Glucemia en ayunas \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/l) y glucemia post prandial \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

Fuente: Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus en el niño y el adolescente. Rev Assoc Latinoamer diabetes. 2006;7-23.

Cuadro 1. Criterios de diabetes mellitus tipo 1.

para lograrlo es la educación diabetológica. Educar al paciente implica desarrollar en él los conocimientos, las destrezas, las motivaciones y los sentimientos que le permiten afrontar las exigencias terapéuticas de la diabetes con autonomía y responsabilidad, pero sin menoscabo del bienestar general. ⁽¹³⁻¹⁵⁾ Debe iniciarse de forma inmediata al debut, desde el ingreso del niño en el hospital y tiene como objetivo lograr una adecuada integración social del niño diabético. Consta de varias etapas; inicialmente se brindarán los conocimientos básicos de supervivencia (automonitoreo, administración de insulina, conducta ante situaciones de riesgo, como hipoglucemias y cetosis), y una vez que se haya superado el estrés inicial que implica toda enfermedad crónica, se ampliarán los conocimientos de acuerdo a las necesidades del niño y su familia. ⁽⁷⁻¹⁷⁾

La educación en estos pacientes pequeños va dirigida fundamentalmente a los padres, pero el niño puede participar como receptor de mensajes sencillos orientados a su gusto e impulsos propios de la edad. ^(7,9) El niño debe ir desarrollando la capacidad de autoinyectarse y realizar sus controles a medida que su maduración se lo permita, pero en estas edades siempre es preciso la supervisión de un mayor. ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

La educación diabetológica se extenderá a los cuidadores en círculos infantiles, e incluye a los compañeros y amigos del niño. ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Para educar en diabetes es necesaria la participación de un equipo multidisciplinario que incluye médico, enfermera especializada en diabetes, nutricionista, psicólogo y trabajador social. ^(7,16,17)

Adquiere una especial relevancia la seguridad y el cariño que reciba el niño por parte del equipo educador sanitario y evidentemente de la familia, para conseguir su colaboración y confianza. ^(16,17) Es necesario cada 1 ó 2 años evaluar la educación diabetológica recibida por el paciente. ⁽⁷⁾

Un pilar fundamental en el tratamiento de la diabetes es la dieta, factor que condiciona en gran medida la calidad del control glucémico.⁽¹⁸⁾ No es fácil establecer un plan de alimentación para los menores de 5 años ya que se requiere cubrir necesidades muy precisas en relación con el crecimiento, el horario de sueño, las dosis de insulina y sobre todo, la prevención de hipoglucemias.⁽⁹⁾

Los requerimientos energéticos del niño diabético son semejantes a los del niño sano de la misma edad.⁽¹⁹⁾ Deben recibir lactancia materna los primeros 4 meses de edad; posteriormente, se comenzará a introducir los alimentos sólidos. Es importante administrar el biberón de la madrugada con el objetivo de evitar las hipoglucemias nocturnas.^(9,19)

Se administrarán suplementos vitamínicos, como en niños sanos, desde el primer mes de vida hasta los 2 años de edad.⁽⁷⁾

Desde los 2 a los 5 años de edad, la dieta debe modificarse gradualmente, hasta sustituirla por otra relativamente baja en grasas y en carbohidratos naturales no refinados, según las necesidades energéticas y los hábitos nutricionales de la familia.⁽¹⁹⁾

Los hidratos de carbono deben aportar del 50 al 60 % del total de las calorías; de ellos, el 60 % debe proceder de féculas complejas (pan, galletas, patatas, arroz) y el 40 % restante se obtendrá del aporte de disacáridos y monosacáridos, incluyendo la lactosa procedente de lácteos y la fructosa de las frutas, así como algunos vegetales. Es permisible un aporte muy limitado de sacarosa. En relación a las grasas, se modificará su ingestión con el objetivo de mejorar el perfil lipídico, estas constituirán del 25 al 30 % del total de las calorías, con aporte diario de colesterol inferior a 300 mg/dl. Las proteínas deben representar alrededor del 12–15 %; hay que tener en cuenta que los requerimientos proteicos son altos al nacer (2,2 g/kg) y descienden gradualmente hasta la edad de 4 años (1,2 g/kg), permaneciendo estables en la edad adulta (0,8 g/kg). El ingreso de fibras se sitúa entre 30–40 g/día.^(7, 18, 19)

El niño con diabetes debe efectuar 6 comidas diarias. Tres deberán ser comidas principales (desayuno, almuerzo y comida) y las tres restantes serán: meriendas en la mañana y la tarde y cena antes de acostarse.^(7,9,18,19)

Se insistirá en la ingestión de líquidos para lograr una adecuada hidratación, tanto en estados de normalidad metabólica, como de descompensación.⁽¹⁹⁾

No está contraindicado el uso de edulcorantes no calóricos, pero se recomienda no emplearlos, de hacerlo se prefiere el aspartamo.^(7, 18)

La participación de un nutricionista en el equipo multidisciplinario es indispensable para garantizar la adecuación del plan alimentario a los hábitos, gustos y posibilidades económicas del niño y la familia.⁽¹⁷⁾

El descubrimiento de la insulina constituyó el avance terapéutico más importante en la diabetes mellitus.⁽¹⁸⁾

La insulina ha sido extraída de una gran cantidad de especies (peces, ballenas, ovejas, etc.). Durante años, han sido utilizadas las insulinas animales (bovina y porcina); de ellas, la insulina bovina es la más antigénica y no se recomienda su uso en pediatría.⁽⁷⁾ En la actualidad, estas han sido desplazadas por las insulinas humanas.⁽¹⁰⁻¹⁸⁾

El tratamiento con insulina en el niño puede dividirse en 2 fases: fase inicial (con o sin cetoacidosis) y fase de seguimiento a largo plazo.⁽¹⁷⁻²⁰⁾

Realizado el diagnóstico, debe comenzarse cuanto antes la insulino terapia, tanto para corregir los trastornos metabólicos y la hiperglucemia, como para intentar preservar la eventual producción residual de insulina exógena.⁽⁷⁾

La cetoacidosis es la forma de presentación más frecuente en los niños menores de cinco años que debutan con diabetes. Los requerimientos iniciales de insulina oscilan entre 0.2 – 0.5 U/kg/día y su administración se realizará por vía intravenosa a la dosis de 0,05 ud/kg de forma horaria, posterior a una adecuada hidratación del paciente. Una vez lograda la desaparición de la cetonuria y la cetonemia, las dosis de insulina se irán administrando cada 3 a 4 horas y variarán de acuerdo a las cifras de glucemias detectadas en los controles.⁽²⁰⁾

El ingreso se mantendrá por un período variable de tiempo, generalmente tienden a extenderse más allá de los 15 días; es durante este tiempo que se iniciará la educación diabetológica.⁽⁷⁾

Una vez que haya pasado el debut y el período de remisión, si es que aparece, las necesidades de insulina, en el menor de cinco años, van a oscilar entre 0,3 – 0,5 U/kg de peso/día, e incluso pudieran ser mayores en dependencia de los hábitos alimentarios, difíciles de controlar a estas edades.⁽²⁰⁾

Los niños muy pequeños, en los que los requerimientos de insulina son mínimos, el medicamento debe ser diluido.^(9,18,20)

El manejo de un niño menor de 5 años siempre será mucho más difícil debido a la inmadurez orgánica y la gran labilidad en su comportamiento y respuesta en general.⁽¹⁾ Existen características propias de estas edades como son los períodos prolongados de sueño sin ingestión de alimentos, las irregularidades en la alimentación, la actividad física no prevista, etc. que los hacen más susceptibles de presentar hipoglucemias, de ahí que se recomiende el uso de 2 dosis de insulina NPH (siglas en inglés de *neutral protamine hedergon*), que permitan una mejor adaptación y un adecuado control metabólico.^(9,18,21)

Actualmente se utiliza con muy buenos resultados el régimen de multidosis de insulina, con administración de insulina preprandial, o sea, insulina regular antes del desayuno (20 % de la dosis), antes del almuerzo (30 % de la dosis), y antes de la comida (30 % de la dosis) e

insulina NPH antes de la cena (20 % de la dosis). En el menor de 5 años se puede utilizar también este esquema, pero la insulina se administrará postprandial, lo que permite ajustar la dosis a la ingestión de alimentos. ^(18, 21)

Los preparados con mezclas de insulina regular y NPH (20/80; 30/70; etc.) no deben ser utilizados en niños. ⁽¹⁸⁾

Hasta la fecha, la vía subcutánea es la más útil para el manejo a largo plazo y la vía endovenosa es la óptima para el manejo de las complicaciones. ^(9,18,20)

Para la inyección subcutánea, se recomienda formar un pliegue e insertar la aguja en un ángulo de 45 grados. Se debe realizar rotación sistémica de los sitios de inyección para evitar la lipodistrofia. Estos sitios son: muslos, regiones glúteas (zona de absorción lenta), hombros, alrededor del ombligo (absorción más rápida). ⁽¹⁸⁻²¹⁾ Un método sencillo para el cumplimiento del tratamiento es la utilización de insulina U-100 en jeringuillas calibradas a un máximo de 30 ó 50 unidades/cc. ^(9,18,22)

En los últimos años han aparecido análogos de la insulina de acción rápida (insulina Lispro –Humalog- e insulina Aspart –Novo Rapid-) que constituyen alternativas válidas para un mejor ajuste de las dosis de insulina, en relación con el total de alimentos ingeridos por los niños pequeños, al poder ser administrados durante las comidas o inmediatamente después de ellas. ^(18,23-28)

Glargine y Levemir son análogos de acción prolongada, cuyas características principales son su absorción más lenta que las insulinas NPH y ultralenta, y su efecto metabólico "plano" o sin pico de acción máxima, permite que sean usados en estos pacientes. En Cuba no existen experiencias de su uso en niños pequeños con diabetes. ⁽²³⁻²⁵⁾

Para conocer sobre el control metabólico, se realizarán monitoreos frecuentes de la glucemia, ya que las glucosurias no resultan confiables a estas edades. Lo ideal es realizar perfiles glucémicos, o sea 4 ó 5 exámenes al día (antes del desayuno, antes de almuerzo, antes de comida, antes de dormir y en la madrugada). ^(7, 9,20)

La hemoglobina glucosilada (Hb A1c o Hb A1) es un elemento fundamental para la valoración del control metabólico en los pacientes diabéticos. Este término describe a la hemoglobina modificada por la glucosa en un proceso no enzimático; se forma lentamente con cada pico de hiperglucemia, durante los 120 días de duración del hematíe que lo transporta. En dependencia de su cifra se puede hablar de un control metabólico normal, bueno, aceptable o malo. ^(13,16,18,20)

Los niveles de glucemias considerados como aceptables pueden variar de acuerdo con las características y peculiaridades de cada paciente. La meta del control glucémico debe ser más permisible en relación con niños mayores a estas edades, considerándose como

adecuados niveles de glucemias que oscilen entre 100 y 200 mg/dl (5,5 y 11 mmol/l) teniendo en cuenta el mayor riesgo de hipoglucemias diurnas y nocturnas. ⁽²⁰⁾

Los episodios de hipoglucemia severa constituyen un problema cardinal en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, no solo por su elevada y casi inevitable frecuencia, sino por el potencial daño que provocan sobre el sistema nervioso central cuyo desarrollo y maduración no se completa hasta aproximadamente los cinco años de edad y por tanto los niños menores son los de mayor riesgo para sufrir daño permanente a este nivel. ⁽²⁹⁻³²⁾

Los cambios de conducta o del nivel de conciencia, llanto persistente, palidez, midriasis, sudoración, enfriamiento, taquicardia, pesadillas durante el sueño, etc., pueden poner sobre aviso a los padres en caso de hipoglucemia. Lo ideal sería realizar una glucemia, pero no se debe esperar a ello, se administrará al niño alimentos azucarados, preferiblemente glucosa, miel o jaleas, pero evitando una ingesta excesiva de carbohidratos, que con frecuencia es causa de hiperglucemias posteriores. Si el estado de conciencia no permite la ingestión de alimentos, se debe inyectar al niño pequeño 0,5 mg de glucagón, por vía intramuscular o subcutánea; si no hay respuesta en 15 minutos es necesario administrar una infusión endovenosa de 10 g de glucosa en un servicio de emergencias. ^(9,32)

Pueden citarse algunas medidas para el éxito de la insulino terapia. ¹⁷⁻²⁶

- Relativa estabilidad en otros factores del tratamiento (dieta, situaciones de estrés, ejercicios).
 - Régimen de insulina adecuado, individualizado.
 - Realización frecuente de glucemias capilares en casa.
 - Paciente y familia de acuerdo en relación a:
 - Metas a conseguir
 - Comprender y manejar el patrón de control
 - Algoritmo para modificar la dosis de insulina
- Paciente y familia en disposición de tomar la responsabilidad de la diabetes.

Realización de ejercicio físico

Numerosos trabajos publicados reflejan los beneficios del ejercicio físico en el paciente diabético tanto en el aspecto psicológico como físico. ^(7,18,33)

La actividad física debe ser regular, individualizada y supervisada, de preferencia aeróbica (natación, baile, ciclismo, marcha). En los niños más pequeños, el retozo o los juegos son suficientes; la marcha se recomienda como ejercicio excelente. ^(18,33)

Durante el ejercicio pueden ocurrir hipoglucemias, si la práctica de este se realiza en el momento "pico", de mayor acción de la insulina administrada. También pueden ocurrir hipoglucemias inmediatamente después u horas más tarde, por lo que habrá que considerar el

intervalo entre la administración de la insulina y el inicio del ejercicio. ^(7,18)

Apoyo psicosocial

Las características de esta enfermedad crónica (descompensaciones agudas, necesidad de controles y cambios frecuentes en el tratamiento) provocan en el niño y su familia una situación de angustia y ansiedad que hace indispensable el apoyo psicoemocional. ⁽⁷⁾

La familia recibe el impacto del diagnóstico y cada uno de los integrantes responderá de una manera particular a esta nueva situación. ^(33,34) En los lactantes se produce irritabilidad, alteraciones del sueño; mientras que en los niños preescolares aparece regresión motora, alteración del control esfinteriano, y del desarrollo del lenguaje. En los padres se produce una reacción de *shock*, incredulidad, negación, ira, culpa y depresión. ^(7,34) Por ello, se brindará apoyo psicosocial desde el inicio de la enfermedad, o sea, desde el diagnóstico y en todas las situaciones de crisis o pérdida que se presenten (mudanzas, muerte o pérdida de animal doméstico, problemas familiares, etc.), ante descompensaciones frecuentes o mal control metabólico crónico. ⁽³⁴⁾

Este puede realizarse de forma individual, familiar o grupal. ⁽⁷⁾

Control del paciente con diabetes

Al debut y anualmente, además de realizarse una buena anamnesis y examen físico, se realizarán exámenes complementarios ⁽³²⁻³⁵⁾ como hemograma, eritrosedimentación, parcial de orina, heces fecales, glucemias en ayuna, glucosurias, hemoglobina

glucosilada y microalbuminuria de 24 horas y otros más específicos como pruebas funcionales hepáticas: TGP, TGO; pruebas funcionales renales: urea, creatinina, cuenta minutada, conteo de Addis, filtrado glomerular; exudado nasofaríngeo; exudado vaginal (en el sexo femenino); fondo de ojo (debe realizarse al menos una vez al año); lípidos plasmáticos; ultrasonido renal y vesical postmiccional, velocidad de conducción nerviosa. ⁽¹⁸⁾ Las consultas de seguimiento se efectuarán con secuencia trimestral, evaluando el ritmo de crecimiento y la ganancia de peso, indicadores importantes de buen control metabólico. ⁽³⁴⁾

No existen contraindicaciones para la vacunación; deben ser administradas acorde a la edad y a lo establecido en el calendario vacunal vigente. ⁽²⁰⁾

CONCLUSIONES

La diabetes mellitus tipo 1 en el niño menor de 5 años constituye un reto para todos los profesionales de la salud encargados de la atención del paciente pediátrico por lo difícil que resulta su diagnóstico y más aún su manejo; sin embargo, las estadísticas demuestran que en se está produciendo un incremento de esta enfermedad y en edades cada vez más tempranas por lo que debemos estar preparados para poder diagnosticar, tratar y seguir a este grupo de pacientes, pues de ello dependerá la aparición de complicaciones a corto mediano o largo plazo que pueden comprometer de alguna manera la calidad de vida de la población infantil diabética.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mouridsen SE, Rich B, Isager T, Nedergaard NJ. Autoimmune diseases in parents of children with infantile autism: a case-control study. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49(6):429-32.
2. Pitkäniemi J, Onkamo P, Tuomilehto J, Arjas E. Increasing incidence of Type 1 diabetes--role for genes?. *BMC Genet.* 2004;5(1):5.
3. Saukkonen T. Significance of cow's milk protein antibodies as risk factor for childhood IDDM: interactions with dietary cow's milk intake and HLA-DQB1 genotype: Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia.* 2006;41(1):72-78.
4. Quinn M, Fleischman A, Rosner B, Nigrin DJ, Wolfsdorf JI. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *J Pediatr.* 2006; 148 (3): 366-71.
5. Registros Estadísticos Nacionales. La Habana: MINSAP; 2006.
6. Eyzaguirre F, Peláez JM, Sepúlveda C, Gaete X, Codner E, Unanue N, et al. Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) en niños menores de 5 años: Características al debut vs otros grupos etarios en Chile. *Rev Chil Pediatr.* 2006; 77 (4):375-381.
7. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus en el niño y el adolescente. *Rev Assoc Latinoamer diabetes.* 2006:7-23.
8. Guell R. El niño diabético menor de 5 años. *Rev Cub Endocrinol.* 2000; 11:189-91.
9. Briscoe VJ, Tate DB, Davis SN. Type 1 diabetes: exercise and hypoglycemia. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007 Jun;32(3):576-82.
10. Devendra D, Galloway TS, Horton SJ, Wilkin TJ. Exploring the idiotypes of insulin antibodies as major remission in type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2004, 21:1316 – 24.
11. Pawłowicz M, Birkholz D, Niedźwiecki M, Balcerska A. Difficulties or mistakes in diagnosing type 1 diabetes mellitus in children? The consequences of delayed diagnosis. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2008;14(1):7-12.

12. White NH, Clearly PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* [Seriada en Internet]. 2001 [Citado:12 de febrero de 2007];139 (6):804-12. Disponible en: <http://www.gghjournal.com/volume18/18-2/articles/beneficial.htm>.
13. Maguire AM, Craig ME, Craighead A, Chan AK, Cusumano JM, Hing SJ, et al. Autonomic nerve testing predicts the development of complications: a 12 years follow – up study. *Diabetes Care* [Seriada en Internet]. 2007 [Citado: 13 de abril de 2007];30(1):77-82. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/abstract/30/1/77>.
14. Buckloh LM, Lochrie AS, Antal H, Milkes A, Canas JA, Hutchinson S, Wysocki T. Diabetes Complications in Youth: Qualitative Analysis of Parents' Perspectives of Family Learning and Knowledge. *Diabetes Care*. 2008;5:28.
15. Masike N, Kotze S, Leuner S. Niños que llegan a los niños. Los consejeros diabéticos en formación. *Rev Diabetes Voice*. 2004; 46: 32 – 6.
16. Edmunds S, Roche D, Stratton G, Wallymahmed K, Glenn SM. Physical activity and psychological well-being in children with Type 1 diabetes. *Psychol Health Med*. 2007;12(3):353-63.
17. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Adiponectin and catecholamine concentrations during acute exercise in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(3 Pt 1):221-7.
18. Oyarzábal M, Chueca M, Berrade M. Diabetes mellitus. *An Pediatr*. 2003;58(2):41-2.
19. Licea Puig ME. Análogos de Insulina. *Rev Cubana Endocrinol*. 2006; 17(3):27-32
20. Puig A, Díaz G, Montesinos T. Alteraciones de la maduración ósea y el crecimiento en niños con diabetes mellitus insulino dependiente. *Rev Cub Med Gen Integr*. 2004; 17: 127-32.
21. López MJ, Oyarzabal M, Rodríguez M. Insulinotherapy treatment shedule in diabetic children and adolescents present status. *Horm Res*. 2005; 44:81.
22. 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;9:197-201.
23. Danne T, Lupke K, Walte K, Von Schuetz W, Gall MA. Levemir is characterised by a consistent pharmacokinetic profile across age groups in children, adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;26:3087-3092.
24. Gerich JE. Novel insulins: expanding options in diabetes management. *American Journal of Medicine*. 2004; 113: 308–16.
25. Weller NJ, Ives FJ, Carne CL, Murray K, Vanden Driesen RI, et al. Prevalence of Structural Central Nervous System Abnormalities in Early-Onset Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr*. 2008;4: 25.
26. Kozek E, Górska A, Fross K, Marcinowska A, Citkowska A, Sieradski J. Chronic complications and risk factors in patients with type 1 diabetes mellitus – retrospective analysis. *Przegl Lek* [Seriada en Internet]. 2003 [Citado: 19 de mayo de 2007];60(12):773-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15058014>.
27. Iafusco D. New insulins and quality of live. *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 2003;74:18-20.
28. Vera M, Álvarez MA, González P. Hipoglucemias en el niño y adolescente diabéticos: Aspectos clínicos. Estudio multicéntrico en Ciudad de La Habana. *Rev Assoc Latinoamer Diabetes*. 2000;8:209-216.
29. González P, Pozo D, Álvarez A, Rodríguez Fernández T, Cabrera Panizo R. Hallazgos electroencefalográficos e hipoglucemia severa en niños con diabetes mellitus tipo 1. *Rev Cubana Endocrinol* [Seriada en Internet]. 2003 [Citado: 11 de julio de 2004];14(2): [Aprox. 10 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol14_2_03/end04203.htm.
30. Plotnick L, Clark L, Brancati F, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:1142-1146.
31. Briscoe VJ, Tate DB, Davis SN. Type 1 diabetes: exercise and hypoglycemia. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007 Jun;32(3):576-82.
32. Edmunds S, Roche D, Stratton G, Wallymahmed K, Glenn SM. Physical activity and psychological well-being in children with Type 1 diabetes. *Psychol Health Med*. 2007;12(3):353-63.
33. Primary and secondary disorders of lipid metabolism in pediatrics. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008;5 (Suppl 2):727-38.
34. Carvajal Martínez F, Piñeiro Lamas R. Diabetes mellitus en el niño y en el adolescente. *Rev Pediatría*. 2004;7:38-47.