

# Diabetes mellitus tipo 1

CONCEPTO, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO pág. 15

RAQUEL BARRIO

Unidad de Diabetes Pediátrica.  
Servicio de Pediatría. Hospital  
Ramón y Cajal. Madrid. España.

## Tratamiento

### Puntos clave

El tratamiento intensivo de la diabetes retrasa la presentación de las complicaciones crónicas.

Los análogos de insulina de absorción rápida remedian mejor la secreción fisiológica de insulina postingesta.

Los análogos de insulina de acción prolongada cubren mejor las necesidades basales de insulina.

El tratamiento con infusión continua de insulina es una buena alternativa terapéutica en la edad pediátrica.

La dieta del niño y el adolescente con diabetes debe ser semejante a la del niño sano, pero adaptada a la insulinoterapia y el ejercicio.

El ejercicio en el paciente diabético sólo es beneficioso si se realiza en condiciones de óptimo control glucémico.

Los pacientes con diabetes tipo 1 no producen suficiente cantidad de insulina para mantener la normalidad metabólica. Por esto, para su manejo debemos administrarla de manera que remede su producción fisiológica, tanto para cubrir las necesidades basales como las de la ingesta. La terapia nutricional es otro componente del manejo de la diabetes. El ejercicio realizado en condiciones óptimas puede ayudar a un mejor control de la enfermedad.

El objetivo del tratamiento es conseguir un adecuado control metabólico con glucemias próximas a la normalidad, para evitar tanto las complicaciones agudas como las crónicas.

Los resultados del Diabetes Control and Complications Research Group (DCCT)<sup>1</sup> apoyaron la necesidad de realizar un tratamiento intensivo de la diabetes en los adolescentes. Datos posteriores han corroborado también la necesidad de su uso en todo el período infantil. Este tipo de tratamiento debe implantarse desde el inicio de la enfermedad<sup>2</sup>.

Para un tratamiento adecuado (que debe ser eficaz y seguro) se precisa contar con insulinas que se ajusten lo más posible a la secreción fisiológica, para evitar las hiperglucemias posprandiales y las hipoglucemias tardías. Para conseguir los objetivos, además de mejorar el aporte insulínico, hay que realizar una educación y motivación continuada, entrenar a los pacientes en el autocontrol e individualizar los objetivos.

En la actualidad, la posibilidad de utilizar sistemas de medición continua de glucosa en fluidos extracelulares (MiniMed® Glucoday®), el uso de infusores de administración continua de insulina y la utilización de análogos de insulina de acción rápida y retardada, con una farmacocinética más fisiológica, hace que la relación riesgo/beneficio del tratamiento intensivo sea más favorable que cuando se realizó el estudio del DCCT.

### Insulinoterapia

Los requerimientos basales de insulina se cubren con la insulina de acción retardada y, para evitar la hiperglucemia posprandial, se debe administrar insulina de acción rápida antes de cada ingesta<sup>3-6</sup>.

La insulina de acción rápida regular (Actrapid®) tiene un inicio de acción tardío (30-45 min) y un pico y duración prolongada (5-6 h), por lo que no remeda la secreción fisiológica de insulina. Para evitar estos inconvenientes se han obtenido análogos de absorción más rápida (AAR) y con un perfil de acción más corto<sup>7,8</sup>. En la actualidad, contamos con 2 tipos: la insulina lispro (Humalog®) y la aspártico (Novorapid®). Tienen un comienzo más rápido de su acción y una duración más corta que la insulina humana regular (tabla 1). Brunelle et al<sup>9</sup>, en el metaanálisis realizado, concluyen que en los pacientes tratados con insulina lispro se observa un menor número de episodios de hipoglucemia grave en comparación con los que recibieron insulina regular humana.

Los AAR son la insulina ideal para la administración preprandial, de cara a corregir las hiperglucemias incidentales y para el manejo de la cetosis en el paciente pediátrico ambulatorio. Con la insulina regular se debe esperar de 30 a 45 min entre su administración y la ingesta; con los AAR, el momento óptimo de administración es el inmediatamente anterior a la comida, excepto si la glucemia es inferior a 80 mg/dl, en cuyo caso debe ser administrada tras la ingesta para evitar el riesgo de hipoglucemia temprana<sup>10</sup>. En caso de hiperglucemia, tanto en la insulina regular como con los AAR, se debe esperar más tiempo del habitual, de manera proporcional al grado de ésta. En los niños muy pequeños es útil la administración posprandial de AAR adaptados a la glucemia y a la ingesta real del niño, lo que ayuda a evitar hipoglucemias<sup>11,12</sup>.

## Lectura rápida



### Objetivo

El objetivo del tratamiento de la diabetes tipo 1 es conseguir un control glucémico próximo a la normalidad evitando las hipoglucemias para evitar o retrasar la aparición de complicaciones crónicas.

### Insulinoterapia

Hoy se propugna un tratamiento intensivo consistente en la administración de múltiples dosis de insulina o sistema de infusión continua, realización de múltiples glucemias capilares, automonitorización y autocontrol, basado todo esto en una educación diabetológica continuada.

El tratamiento insulínico comprende la administración de insulina de acción intermedia (NPH) o larga (análogo de acción prolongada) que cubre las necesidades basales y la administración preprandial de insulina de acción rápida (regular o análogo) para evitar las hiperglucemias posprandiales.

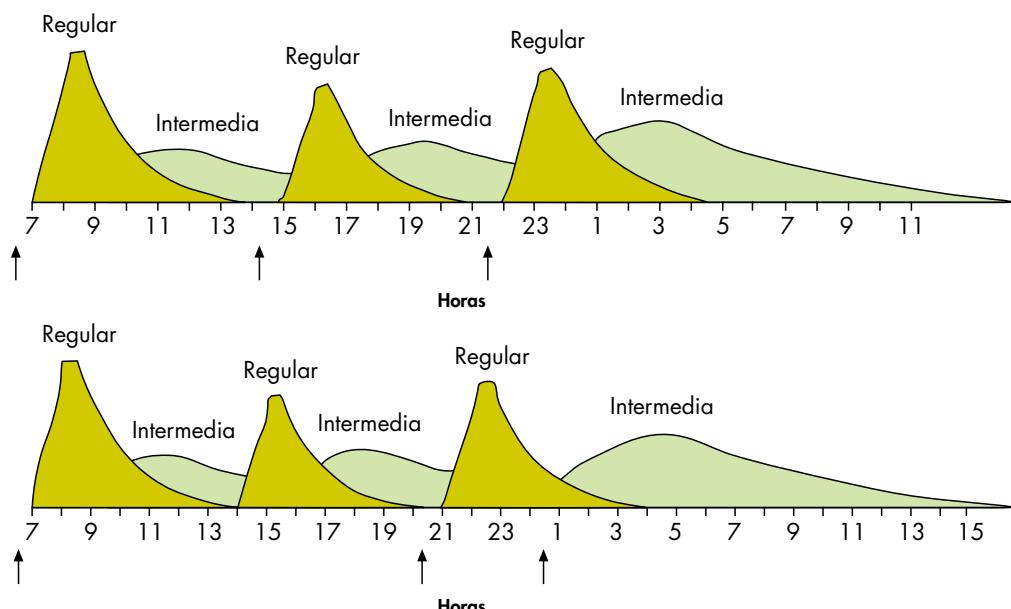


Figura 1. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 con 3 y 4 dosis de insulina regular e insulina de acción intermedia.

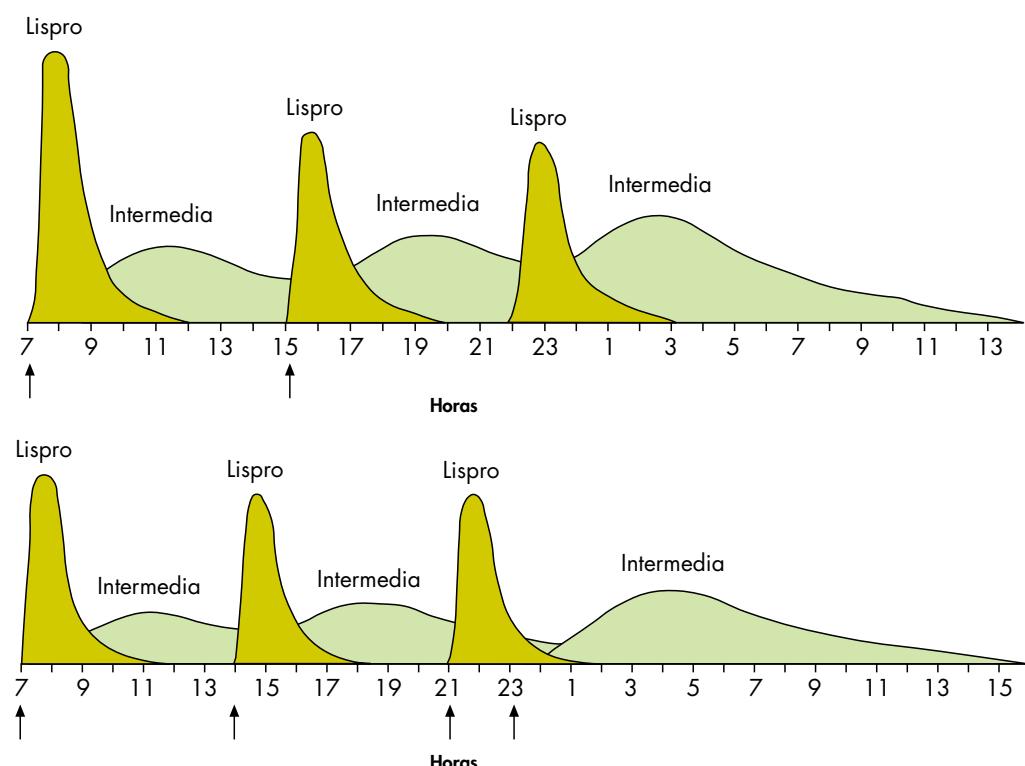


Figura 2. Tratamiento de diabetes mellitus tipo 1 con 3 o 4 dosis de insulina lispro e insulina de acción intermedia.

La insulina de acción intermedia (NPH)<sup>13</sup>, con una gran variabilidad de absorción y acción, no provee una adecuada insulinenia basal, ya que su pico pronunciado puede producir hipoglucemias tardías (sobre todo nocturnas) y su duración demasiado corta hace necesaria su administración en varias dosis al día. La dosis nocturna de NPH administrada con la cena frecuentemente da lugar a hiperglucemias al levantarse, por no ser suficiente su duración. El nuevo aná-

logo de acción retardada, la insulina glargina (Lantus®) aprobado por la FDA en abril de 2000 y por la AEEP europea en junio de 2000, que no está todavía disponible en España, tiene una duración de unas 24 h, con menor variabilidad de acción y menor pico<sup>14-16</sup> (tabla 1). Toda pauta de insulinoterapia debe ser individualizada, adaptada a las circunstancias de cada paciente<sup>17-19</sup>. En general, los pacientes pediátricos están controlados con 3 dosis de insulina re-

**Tabla 1.** Características de acción de los distintos tipos de insulina

Tipo	Insulina Regular	Análogo de insulina de acción rápida. Lispro	Análogo de insulina de acción rápida. Aspártico	Insulina NPH	Análogo de insulina de acción prolongada. Glargina
Inicio de acción	30-45 minutos	10-15 minutos	15-20 minutos	60-120 minutos	90 minutos
Máximo efecto	1-3 horas	0,5-1,5 horas	0,75-1,5 horas	3-6 horas	Poco pico
Duración	5-6 horas	2-3 horas	3-4 horas	8-10 horas	24 horas

gular o AAR y NPH antes de desayuno, comida y cena, debido a la separación horaria habitual en nuestro medio entre las principales comidas. También es frecuente la utilización de 4 dosis desdoblando la insulina de la cena en dos, administrando la rápida antes de cenar y la NPH 2 h después (figs. 1 y 2). Esta última pauta es la más frecuente en el adolescente y en el niño muy pequeño, para intentar cubrir el fenómeno del alba y disminuir el riesgo de hipoglucemia nocturna. En ocasiones, incluso con esta pauta, no se logran valores adecuados de glucemia al día siguiente, y hay que aportar una dosis extra de AAR en la madrugada. En fases iniciales de la diabetes, en el período prepupal, algunos pacientes pueden estar inicialmente bien controlados con 2 dosis de insulina regular y NPH.

#### Terapia con bombas de infusión continua de insulina (BICI)

Es una buena alternativa de tratamiento en pacientes motivados pero incapaces de obtener un buen control con múltiples dosis de insulina (MDI). El tratamiento con BICI puede ser usado en la edad pediátrica en niños con edades superiores a los 10 años, o inferiores a esta edad si tienen un adulto las 24 h pendiente de ellos. Entre sus indicaciones están: el no poder conseguir un buen control con MDI, la existencia de hipoglucemias graves o de importante fenómeno del alba. También es una alternativa para aquellos que desean una vida más flexible en cuanto a horarios. Para su implantación se requiere una unidad de diabetes pediátrica disponible las 24 h. Numerosas experiencias han demostrado su eficacia también en la edad pediátrica<sup>20-24</sup>.

Ha habido un incremento llamativo en el número de pacientes diabéticos pediátricos tratados con BICI en los últimos años, sobre todo en los EE.UU., debido a las mejoras técnicas. Para el uso de la bomba se requiere enseñanza, conocimientos, motivación y supervisión.

Las bombas de insulina no miden la glucemia ni modifican ellas mismas la insulina; los pa-

cientes deben ajustarla de acuerdo con las glucemias capilares, que deben monitorizar de manera frecuente. La BICI es un sistema abierto que tiene dos maneras de liberar insulina: intermitente mediante bolo y de manera continua a través de la infusión basal. Los bolos (hay distintos tipos) se administran en el momento de las comidas y de los *snacks*, así como para corregir las hiperglucemias incidentales. La infusión basal es preprogramada y puede ser cambiada a lo largo del día y de la noche, según las necesidades. Para evitar el fenómeno del alba, la secreción basal se incrementa en esas primeras horas del alba.

Numerosos estudios han demostrado que los AAR son superiores a la insulina regular humana en el tratamiento con BICI. Con este tipo de insulina, en diversos estudios se ha evidenciado una mayor estabilidad de la glucemia, una HbA<sub>1c</sub> más baja y menores requerimientos de insulina, sin incremento en la frecuencia de hipoglucemias<sup>25</sup>.

## Nutrición y diabetes

El objetivo del plan de nutrición dietético en la DM tipo 1 es disminuir los efectos deletéreos de la enfermedad, manteniendo un estado metabólico normal. Las medidas nutricionales son un elemento imprescindible en el tratamiento. Sin embargo, el cumplimiento del plan de comidas es poco constante en estos pacientes, por lo que se requiere un esfuerzo coordinado de todo el equipo diabetológico con un papel especial para el especialista en dietética<sup>26</sup>.

Los requerimientos nutricionales de los niños con diabetes son muy similares a los de los niños de la misma edad no diabéticos (tabla 2)<sup>27</sup>. Es fundamental la educación dietética para hacer modificaciones en sus hábitos alimentarios que lleven a mejorar su control metabólico. La dieta debe de ser equilibrada y adecuada para la edad, con tomas regulares. Hay que controlar el peso y la talla para comprobar que la ingesta es adecuada<sup>28</sup>.

## Lectura rápida



La terapia con infusión continua de insulina es una alternativa de tratamiento en pacientes motivados y con dificultades de control o que quieren mayor flexibilidad en su vida diaria. Es eficaz también en la edad pediátrica.

### Nutrición

El control de la ingesta es parte integral del tratamiento. Los requerimientos calóricos son semejantes a los de los otros niños de su misma edad y actividad. Las tomas deben ser regulares.

La alimentación debe ser equilibrada en los distintos nutrientes esenciales. El aporte de hidratos de carbono, preferiblemente complejos, debe comprender del 50 al 60% de las calorías. Hay que restringir las grasas, sobre todo las saturadas. El aporte proteico debe constituir del 10 al 15% de las calorías.



## Lectura rápida



### Ejercicio físico

El ejercicio físico en condiciones de buen control metabólico es beneficioso. El ejercicio no habitual incrementa el riesgo de hipoglucemia durante su práctica, en las horas siguientes y hasta 18-24 horas después, por lo que hay que adecuar la ingesta y la insulina.

El ejercicio puede ser causa de hiperglucemia en caso de ejercicio intenso realizado cuando el sujeto presenta glucemia elevada por niveles bajos de insulina; incluso en estos casos puede llegar a producirse cetosis.

**Tabla 2. Recomendaciones nutricionales para niños y adolescentes con diabetes tipo 1**

**Consumo energético: igual al de los niños sanos, adecuado para mantener peso y talla normal**

RN: 120 cal/kg  
Lactantes: 80-100 cal/kg  
1.er año a pubertad: 1.000+ (años x 100)  
Varones durante la pubertad: 2.000 a 2.500 calorías (incrementarlas si se practica mucho ejercicio)  
Mujeres durante la pubertad: 1.500 a 2.000 calorías (incrementarlas si se practica mucho ejercicio)

**Hidratos de carbono: 50-55% de la energía total, preferiblemente complejos**

**Grasas: 30% de la energía total**

Ácidos grasos saturados <10%  
Ácidos grasos poliinsaturados <10%  
Ácidos grasos monoinsaturados >10%  
Colesterol total < 300 mg/día

**Proteínas: 15% de la energía total**

**Fibra: 30-35 g/día**

**Objetivos dietéticos.** Proporcionar una alimentación equilibrada en nutrientes esenciales: proteínas, hidratos de carbono, grasas, minerales y vitaminas. Conseguir un equilibrio entre el aporte alimentario y la insulina para obtener un control metabólico adecuado. Ofrecer una dieta flexible que se adapte a las necesidades cambiantes del niño y prevenir las complicaciones tanto agudas (hipoglucemia) como crónicas de la diabetes<sup>29</sup>.

**Requerimientos energéticos.** Son semejantes a los del niño sano de edad, peso y actividad física equivalentes<sup>30</sup>. El apetito es habitualmente el mejor indicador de las necesidades. De estos requerimientos al menos el 50% será aportado por los hidratos de carbono (HC); del 25 al 30% por las grasas y del 12 al 15% por las proteínas. La ingesta de fibra ha de ser alta<sup>31,32</sup>.

**Hidratos de carbono.** No hay que restringirlos. Hoy no se insiste tanto en evitar los azúcares simples como en valorar el índice glucémico de cada alimento (respuesta glucémica posprandial)<sup>33</sup>. Desde el punto de vista clínico, la prioridad debe ser aportar la cantidad total de HC más que las fuentes de éstos<sup>34,35</sup>. Es preferible aportar HC complejos.

El modo más simple de conocer la cantidad de alimento que aportará los HC necesarios se basa en la utilización de las denominadas raciones. Una ración de un alimento es el peso de éste cuyo contenido en HC es de 10 g; esto permite el intercambio entre distintos alimentos.

**Grasas.** Deben ser restringidas en los niños con diabetes a partir de los 5 a 6 años<sup>36</sup>. No deben superar el 30% de las calorías, y sobre todo hay que restringir las grasas saturadas. Hay que estimular el consumo de ácidos grasos mono y poliinsaturados<sup>37</sup>. Desde un punto de vista práctico, hay que estimular el consumo de una dieta rica en vegetales y pescado, reducir la ingesta de productos lácteos enteros y eliminar la mantequilla y la margarina<sup>38</sup>.

**Proteínas.** Sus necesidades son semejantes a las de la población sana. Deben de aportar del 10 al 15% de las calorías. En el niño se aconseja no ingerir más de 2 g/kg de peso<sup>39</sup>.

**Vitaminas y minerales.** Con la administración de una dieta equilibrada, no se precisan suplementos vitamínicos ni de minerales, excepto que el niño diabético tenga una patología asociada.

**Edulcorantes artificiales.** Pueden utilizarse la sacarina y el aspartamo. Hay que restringir su uso en los niños muy pequeños<sup>40,41</sup>.

**Normas dietéticas generales.** Hay que individualizar la dieta según el tipo de tratamiento insulínico, el peso del niño y la actividad física. La dieta debe consistir en 6 tomas al día si el tratamiento es con insulinas clásicas; en el caso de utilizar análogos de acción rápida, la toma de media mañana y la merienda deben omitirse o ser escasas. Las comidas deben realizarse todos los días a las mismas horas. Hay que hacer una toma extra antes de acostarse para prevenir la hipoglucemia nocturna (adaptada al nivel de glucemia en ese momento).

## Ejercicio físico

El ejercicio físico regular es parte integral del tratamiento de la diabetes del niño y adolescente<sup>42</sup>. Todos los niveles de ejercicio, incluyendo actividades y deportes recreativos así como competitivos, pueden ser realizados por todos los niños y adolescentes diabéticos con buen control de su enfermedad y sin complicaciones crónicas. Se recomiendan los ejercicios aeróbicos<sup>43</sup>. Antes del ejercicio hay que ajustar bien la dieta y la insulina; para ello hay que monitorizar la glucemia capilar, lo que les permitirá una actuación adecuada en cada situación. Además



de las ventajas que a corto plazo aporta su práctica (descenso de la glucemia, disminución de las necesidades de la insulina por aumento de la sensibilidad a ésta) es beneficioso también a largo plazo sobre el perfil lipídico, la tensión arterial y la actividad cardíaca; es decir, mejora los factores de riesgo cardiovascular<sup>44</sup>.

Hay que tener en cuenta que mientras que el ejercicio físico puede ser beneficioso realizado por pacientes con diabetes mellitus tipo 1 bien controlados<sup>45,46</sup>, en los mal controlados puede dar lugar a complicaciones como hiperglucemia o incluso cetosis<sup>47</sup>. El ejercicio potencia el efecto hipoglucemante de la insulina. La combinación de insulina y ejercicio puede llevar a hipoglucemia aguda inmediata o más tardía, y a una disminución posterior de las necesidades de insulina.

Todos los niños y adolescentes diabéticos bien controlados deben de ser instruidos para hacer ejercicio de manera regular<sup>48</sup>. Hay que tener en cuenta sus preferencias, enseñarles las estrategias e instruirles para que puedan participar en los deportes u otra forma de ejercicio físico evitando o minimizando las complicaciones de éste. Las recomendaciones sobre el ejercicio deben ser individualizadas y van a variar según el grado de control de la enfermedad, el tipo de tratamiento y la capacidad de autocontrol. Una cuidadosa monitorización de la glucemia antes, durante y después del ejercicio proporciona información útil para que cada niño o adolescente ponga en marcha las estrategias para disminuir los riesgos.

### Hipoglucemia precoz y tardía inducida por el ejercicio

El descenso de glucemia que ocurre en el individuo bien insulinizado durante el ejercicio se relaciona primariamente con una disminución de la producción hepática de glucosa frente a una utilización exagerada de ésta por el músculo. En los pacientes diabéticos, los niveles de insulina en plasma no disminuyen con el ejercicio e incluso pueden aumentar por mayor absorción al movilizar la zona de inyección.

Las estrategias para evitar la hipoglucemia durante un ejercicio prolongado vigoroso son disminuir la dosis previa de insulina y, tomar hidratos de carbono suplementarios. Durante un ejercicio no extenuante se precisa reducir las necesidades de insulina alrededor de un 30%. Cuando se utilicen AAR, no se debe realizar ejercicio en las dos primeras horas tras su administración, por existir un riesgo mayor de hipoglucemia.

Otro aspecto es el riesgo de hipoglucemia post-ejercicio inmediata y más tardía (hasta 18-24 horas después), que se debe al incremento del consumo de glucosa para reponer los depósitos

**Tabla 3. Riesgos potenciales del ejercicio en los pacientes con diabetes tipo 1**

#### Hipoglucemia

Durante el ejercicio  
Inmediata  
Tardía (hasta 18 a 24 horas después)

#### Hiperglucemia después de ejercicio intenso si no está bien insulinizado

#### Hiperglucemia con cetosis en pacientes con déficit de insulina

#### Empeoramiento de las complicaciones crónicas si las hubiere

## Bibliografía recomendada

Rosenbloom AL, Schatz DA, Krischer JP, Skyler JS, Becker D, Laporte RE, et al. Therapeutic controversy. prevention and treatment of diabetes in children. *J Clin End & Metab* 2000;85:494-522.

Presenta los distintos puntos de vista de varios expertos en diabetes pediátrica de los EE.UU. sobre distintos aspectos de la diabetes tipo 1. Realiza especial énfasis sobre prevención de la diabetes, análisis de los factores de riesgo del edema cerebral como complicación del tratamiento de la cetosis y valoran la posibilidad de implantar el tratamiento intensivo en la edad pediátrica, así como la respuesta a aquél.

Brink SJ. How to apply the experience from the diabetes control and complications trial to children and adolescents? *Ann Med* 1997;29:425-38.

El autor hace una valoración de los componentes del tratamiento intensivo y su aplicabilidad en la diabetes del niño y adolescente. Resalta la necesidad de un equipo diabetológico interdisciplinar que permita un contacto frecuente con las familias y aplicación de nuevas estrategias para el control de la glucemia evitando los riesgos del incremento de hipoglucemias.

de glucógeno muscular y hepático y, al aumento de la sensibilidad a la insulina. El tratamiento consiste en aportar hidratos de carbono extra y reducir las dosis de insulina posteriores al ejercicio junto a un control frecuente de las glucemias.

### Hiperglucemia inducida por el ejercicio

En contraste al ejercicio moderado, durante el que la glucemia se mantiene constante o desciende ligeramente en el individuo no diabético, el ejercicio de alta intensidad y poca duración en los individuos sanos, generalmente, se asocia con elevación transitoria de la glucemia, que vuelve a los niveles preejercicio a los 40 a 60 minutos.

En el paciente diabético, esta respuesta ante el ejercicio de alta intensidad es anormal y se produce hiperglucemia, que es mayor y persiste durante más tiempo, estando en relación con los niveles de glucemia preejercicio. Ello se debe a la gran estimulación del sistema nervioso simpático y a la falta de aumento posterior de los niveles de insulina en el período post-ejercicio. Algunos propugnan en estos casos aportar pequeñas dosis de insulina para acortar el período de hiperglucemia, pero hay riesgo de hipoglucemia posterior por el aumento de sensibilidad a la insulina inducida por el ejercicio.

### Cetosis inducida por el ejercicio

Se produce cuando existe deficiencia de insulina durante el ejercicio. Ante el déficit de insulina la utilización de la glucosa está alterada y aumenta la lipólisis. La falta de niveles adecuados de insulina lleva a un incremento en la producción hepática de glucosa y cuerpos cetónicos, y se empeora el control metabólico por lo que no debe realizarse ejercicio si la glucemia es superior a 250 mg/dl y existe cetosis. En estas circunstancias, hay que añadir suplementos de insulina y normalizar previamente el control metabólico.

## Bibliografía recomendada

Ahern JA H, Boland EA, Doane R, Ahern JJ, Rose P, Vincent M, Tamborlane WV. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA<sub>1c</sub> levels across all age groups. *Pediatric Diabetes* 2002;3:10-5.

Examinan la eficacia y seguridad del tratamiento con infusión continua de insulina durante 32 ± 9 meses, en 160 pacientes con diabetes tipo 1 de edades comprendidas entre 18 meses y 18 años que estuvieron incluidos en el Programa de Diabetes de Yale. Consiguieron un mejor control metabólico (< HbA<sub>1c</sub>), sin incremento de la dosis de insulina y con disminución del riesgo de hipoglucemias graves.

Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002;141:490-5.

Analizan el efecto del tratamiento con bomba en 9 niños que iniciaron la diabetes entre los 10 y 40 meses y el tratamiento con bomba después de 13,7 meses de tratamiento con múltiples dosis de insulina. Lograron un mejor control metabólico con disminución del número de hipoglucemias y disminución de las llamadas de los padres a la unidad de diabetes. Encontraron mejoría en la calidad de vida.

Bloomgarden Z. Treatment issues in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:230-6.

Haé una valoración de los trabajos presentados al 61 Congreso de la Asociación Americana de Diabetes del año 2001 sobre: monitorización de glucosa, tratamiento insulínico, induyendo tratamiento con infusión continua de insulina, e hipoglucemia. También analiza estos aspectos en la edad pediátrica.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis  
■■ Ensayo clínico controlado  
■■■ Epidemiología

1. ●● Diabetes Control and Complications Research Group. Effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993;329:977-86.
2. Lorenz R. The problem with intensive therapy. *Diabetes Care* 1998;21:2021-2.
3. Dahl-Jorgenson K. Modern insulin therapy in children and adolescents. *Acta Paediatr Suppl* 1999;427:25-30.
4. Holleman F, Hoekstra JBL. Insulin Lispro. *N Engl J Med* 1997;337:176-83.
5. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodworth JR. Lys(B28), Pro(B29)-human insulin: a rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes* 1994;43:396-402.
6. ● Torlone E, Fanelli C, Rambotti AM, Kassi G, Modarelli F, DiVincenzo A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and glucose counter regulation following subcutaneous injection of the monomeric insulin analog Lys (B28), Pro (B29) in IDDM. *Diabetologia* 1994;37:713-20.
7. Tuset MJ, Martínez-Badás I, Alonso B, Barrio R. Tratamiento con insulina lispro en adolescentes y jóvenes con diabetes tipo 1. *An Esp Pediatr* 2000;52:334-8.
8. ● Barrio R. Utilización de la insulina lispro en situaciones especiales. II. Niños y adolescentes. *Endocrinología y Nutrición* 2001;48:44-7.
9. Brunelle RL, Llewelyn J, Anderson JH Jr, Gale EAM, Kivistö VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1726-31.
10. Iafusco D, Angius E, Prisco F. Early preprandial hypoglycemia after administration of insulin Lispro. *Diabetes Care* 1998;21:1777-8.
11. ● Rutledge KS, Chase HP, Klingensmith GJ, Walravens PA, Slover RH, Garg SK. Effectiveness of postprandial humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics* 1997;6:968-72.
12. Scherthacher G, Wein W, Sandholzer K, Equiluz-Bruck S, Bates PC, Birkert M A. Postprandial insulin lispro. *Diabetes Care* 1998;4:570-3.
13. ● Ebeling P, Jansson PA, Smith U, Lalli C, Bolli GB, Kivistö VA. Strategies toward improved control during insulin lispro therapy in IDDM: importance of basal insulin. *Diabetes Care* 1997;20:1287-9.
14. Leven TL, Baker DE, White JR, Campbell RK. Insulin glargine. A new basal insulin. *Ann Pharmacother* 2002;36:1019-27.
15. Home PhD, Ashwell SG. An overview of insulin glargine. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:S57-S63.
16. ● Schober E, Schoenle E, Van Dick J, Wernicke-Paten K and the Pediatric Study Group of Insulin Glargine. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:369-76.
17. Barrio R, Argente J, Muñoz MT. Diabetes mellitus tipo 1. Tratamiento. En: Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia (2.ª ed.). Argente J, Carrascosa A, Gracia R y Rodríguez-Hierro F, editores. Doyma, Madrid 2000;1237-66.
18. McAssey K, Perlman K, Daneman. Insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 1999;12:86-95.
19. Becker D. Individualized insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr Suppl* 1998;425:20-24.
20. Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover RH, Mowry CJ, Chase HP. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: an option for routine diabetes care. *Pediatrics* 2001;107:351-6.
21. ● Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1779-84.
22. Kaufman FR, Halvorson M, Kim Ch, Pitukcheewanont P. Use of insulin pump therapy at night-time only for children 7-10 years of age with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;23:579-82.
23. Conrad SC, McGrath MT, Gitelman SE. Transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002;140:235-40.
24. ● Bode BW, Tamborlane WV, Davidson PC. Insulin pump therapy in the 21st century. Strategies for successful use in adults, adolescents and children with diabetes. *Postgraduate Medicine* 2002;111:69-77.
25. Renner R, Pfutzner A, Trautmann M, Harzer O, Sauter K, Landgraf R. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicentral trial. The German H umalog-C SII Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:784-8.
26. Barrio R, Muñoz M, Argente J. En: Tratado de Nutrición Pediátrica. Tojo R, editor. Madrid: Doyma. 2001:571-82.
27. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Towards a prudent diet for children. *Pediatrics* 1983; 71: 78-80.
28. Herbold NH, Frates SE. Update of nutrition guidelines for the teen: trends and concerns. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:303-9.
29. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002;25:S50-S60.
30. Kinmonth AL, Magrath G, Reckless JPD. Dietary recommendations for children and adolescents with diabetes mellitus. *BDA Report. Diabetic Med* 1989;6:537-49.
31. Riccardi G, Rivelles AA. Effects of dietary fiber and carbohydrate on glucose and lipoprotein metabolism in diabetic patients. *Diabetes Care* 1991;14:1115-25.
32. Vinik AJ, Jenkins JDA. Dietary fiber in management of diabetes. *Diabetes Care* 1988;11:160-73.
33. ● Chiasson JL. Glycemic index of foods and glycemic control in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2000;7:25-30.
34. Loghmani E, Rickard K, Washburne L, Vandagriff J, Fineberg N, Golden M. Glycemic response to sucrose-containing mixed meals in diets of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1991;119:531-7.
35. Rickard KA, Loghmani ES, Cleveland JL, Fineberg NS, Freidenberg GR. Lower glycemic response to sucrose in diets of children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 1998;133:429-34.
36. Rayner RHW. Diet for diabetic children a change in emphasis. *Arch Dis Child* 1982;57:487-9.
37. Grundy SM, Florentin L, Nix D, Whelan F. Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for reducing raised levels of plasma cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 1988;47:965-9.
38. Nicolosi RJ, Stucchi AF, Kowwala M, Hennessy LK, Hegsted DM, Scheer ES. Effect of dietary fat saturation and cholesterol on LDL composition and metabolism. *Arteriosclerosis*. 1990;10:119-28.
39. Wiseman MJ, Dodds R, Bending J, Vibern GG. Dietary protein and diabetic kidney. *Diabetic Med* 1987;4:144-6.
40. Bertorelli AM, Czarnowski-Hill JV. Review of present and future use of non nutritive sweeteners. *Diabetes Educ* 1990; 16:415-20.
41. American Diabetes Association. Use of noncaloric sweeteners. *Diabetes Care* 1990;13(Suppl 1):26-7.
42. American Diabetes Association. Diabetes mellitus and exercise. *Diabetecare* 2002;Suppl 1:S64-S68.
43. Wasserman DH, Zinman B. Exercise in individuals with IDDM (Technical Review). *Diabetes Care* 1994;17:924-37.
44. Campagne BN, Landt KW, Mellies M, James FW, Glaeck CJ, Sperling MA. The effects of physical training on blood lipid profiles in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *The Physician and Sports Medicine* 1985;13:83-9.
45. Mosher PE, Nash MS, Perry AC, LaPerriere AR, Goldberg RB. Aerobic circuit exercise training: effect on adolescents with well-controlled insulin-dependent. *Arch of Phys Med Rehabil* 1998;79:652-7.
46. Arslanian S, Nixon PA, Becker D, Drash AL. Impact of physical fitness and glycaemic control on in vivo insulin action in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1990;13:9-15.
47. Grupo de Trabajo sobre Nutrición de la Sociedad Española de Diabetes. Niveles de actividad física habitual, control glucémico y perfil de los factores de riesgo cardiovascular. *An Med Inter* 1998;15:294-7.
48. Nugent AM, Steele IC, Al-Modaris F, Vallely S, Moore A, Campbell N, et al. Exercise response in patients with IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:1814-21.