

AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



ORIGINAL

Resultados del sistema Paradigm Real Time 722® en una serie de pacientes con diabetes mellitus tipo I

Jesús Moreno-Fernández^{a,*}, Pedro Benito-López^b, Álvaro García-Manzanares^c, Julia Silva^c, María López^c, Miguel Aguirre^a e Inés R. Gómez García^c

^aSección de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Ciudad Real, SESCAM, Ciudad Real, España

^bServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Reina Sofía, SAS, Córdoba, España

^cSección de Endocrinología y Nutrición, Hospital La Mancha-Centro, SESCAM, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

Recibido el 13 de febrero de 2010; aceptado el 27 de febrero de 2011

PALABRAS CLAVE

Sistema dual;
Tratamiento;
Diabetes mellitus
tipo 1

Resumen

Introducción. Paradigm Real Time 722® (PRT-722) permite la infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) y la monitorización continua de glucosa intersticial en tiempo real (MCG-TR). Aparte de ensayos clínicos, no hay información sobre sus beneficios en la clínica habitual.

Objetivos. Analizar los cambios en el control glucémico y en la calidad de vida relacionada con la diabetes (CVRD) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) tratados con sistema PRT-722 a 3 y 12 meses.

Material y métodos. Seguimiento durante 12 meses de 24 pacientes que iniciaron tratamiento con el sistema PRT-722. Variables: tratamiento insulínico, CVRD (cuestionario EsQOL), hipoglucemias graves (encuesta retrospectiva), MCG y hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}).

Resultados. Duración media de DM1, 15,5 ± 9,5 años. Las hipoglucemias graves durante el año anterior fue de 1,54 ± 4. La puntuación EsQOL basal, 92,79 ± 18,42. La frecuencia de uso de MCG-TR fue 3 meses, 20 ± 10,7%; 12 meses, 20,2 ± 13,1%. Detectamos un descenso de HbA_{1c} de 0,6 ± 0,2% y 0,49 ± 0,19% a los 3 y los 12 meses, respectivamente, y menos hipoglucemias graves (1,08 ± 0,53; p < 0,05) durante el seguimiento. Además observamos una mejoría en la puntuación EsQOL a 3 (83,8 ± 21,6; p < 0,05) y 12 meses (79,41 ± 13,81; p < 0,05).

Conclusiones. La utilización de PRT-722, con una frecuencia de uso de MCG-TR del 20%, se asoció con un descenso de HbA_{1c}, menos hipoglucemias graves y una mejoría de la CVRD.

© 2010 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmorenof@sescam.jccm.es (J. Moreno-Fernández).

KEYWORDS

Dual system;
Treatment;
Type 1 diabetes
mellitus

Paradigm Real Time 722® results in patient series with diabetes mellitus type 1**Abstract**

Background and objectives. Paradigm Real Time 722® (PRT-722) is a dual electronic device, which allows both continuous subcutaneous insulin infusion and real-time continuous glucose monitoring (RT-CGM). There is no information available from controlled trials on their benefits during normal clinical practice. Our objective was to determine blood glucose and quality of life improvement at three and twelve months in PRT-722 treated type 1 diabetes mellitus (T1DM) patients.

Patients and methods. One-year follow-up was conducted on 24 patients who started PRT-722. Insulin treatment, diabetes quality of life (DQOL), severe hypoglycaemic events, capillary glucose, HbA_{1c} and continuous glucose information, were all recorded.

Results. T1DM medium duration, 15.5±9.5 years. Severe hypoglycaemic events during 1 year before PRT-722, 1.54±4. DQOL pre-PRT 722 score, 92.79±18.42. CGM system frequency use: 3-months, 20±10.7%; 12-months, 20.2±13.1%. We detected a significant reduction in HbA_{1c} levels at 3 and 12 months (0.6±0.2% and 0.49±0.19%, respectively), as well as in severe hypoglycaemic events during follow-up, 1.08±0.53 (p<.05). We also observed a significant improvement in DQOL score at 3 months (83.8±21.6, p<.05) and 12 months (79.41±13.81, p<.05).

Conclusions. RT-CGM use close to 20 per cent with PRT-722 dual system was associated with a reduction of HbA_{1c} levels, less severe hypoglycaemias and improvement of DQOL in T1DM patients at 3 and 12 months.

© 2010 Sociedad Española de Diabetes. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El tratamiento intensivo de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) reduce la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y el número de complicaciones relacionadas con la diabetes^{1,2}. El aumento en la frecuencia de hipoglucemias inadvertidas y sintomáticas limita conseguir valores normales de glucosa en muchos pacientes³⁻⁵. El desarrollo tecnológico permitió la aparición de tratamientos con infusores subcutáneos continuos de insulina (ISCI) y la monitorización continua de glucosa en tiempo real (MCG-TR), que ofrecen tratamientos más flexibles con insulina y más información sobre los valores de glucosa^{6,7}.

De esta forma, el tratamiento con ISCI de pacientes seleccionados con DM1 se está convirtiendo en una actividad habitual en las consultas de endocrinología^{8,9}. Este tipo de tratamiento ha demostrado mejorar la calidad de vida relacionada con la diabetes (CVRD), una reducción mayor del número de hipoglucemias y un mejor control glucémico que las pautas con múltiples dosis de insulina (MDI)¹⁰⁻¹³.

Por otro lado, la MCG-TR ha revolucionado el tratamiento y los cuidados de las personas con DM1. La utilización de la MCG-TR reduce de modo significativo las cifras de HbA_{1c} y el tiempo de exposición a hipoglucemias, aunque sus resultados se ven influidos en los estudios clínicos por el tiempo de uso de la MCG-TR, obteniéndose los mejores efectos con frecuencias de uso superiores al 60-70%^{14,15}.

Por lo tanto, la adición de la MCG-TR a un sistema ISCI permite mejorar el control metabólico de los pacientes con DM1, estando sus beneficios igualmente relacionados con el tiempo de utilización de la MCG-TR¹⁶⁻¹⁹.

Sin embargo, no disponemos de información sobre los beneficios de los sistemas duales fuera de ensayos clínicos, con una adherencia real y fuera de protocolos hacia la MCG-TR.

El objetivo de este estudio fue valorar los resultados glucémicos y los cambios en la CVRD asociados al uso de dispositivos duales en pacientes con DM1 en la actividad clínica habitual.

Material y métodos

Se trata de un estudio prospectivo y descriptivo, realizado en la consulta monográfica ISCI-MCG del Hospital La Mancha-Centro de Alcázar de San Juan. Se realizó un seguimiento clínico de 12 meses de duración, durante el periodo de enero 2007-agosto 2010, a los pacientes con DM1 que iniciaban por primera vez un tratamiento dual con Paradigm Real Time 722® (PRT-722, Medtronic Inc.), mediante visitas clínicas o telemáticas regulares, con una frecuencia semanal durante el primer mes, quincenal durante el primer trimestre, mensual durante los 3 meses siguientes y, posteriormente, trimestral hasta concluir el primer año. En las consultas telemáticas los pacientes recibían un correo electrónico con la valoración y las recomendaciones sobre los datos que descargaban previamente desde su PRT-722 y glucómetro Optium Xceed® (Abbott Laboratories SA) mediante CareLink USB® (Medtronic Inc.) y cable USB Optium® (Abbott Laboratories SA), respectivamente, en la web CareLink Personal® (<https://carelink.minimed.com/patient/entry.jsp?bhcp=1>; Medtronic Inc.),

y contaban con la posibilidad de realizar comentarios adicionales a su descarga mediante correo electrónico. Las consultas telemáticas se realizaron en función del acceso a internet, conocimiento de nuevas tecnologías y comodidad de cada paciente. Además, los pacientes tenían la libertad de realizar consultas de este tipo, a excepción de las visitas del primer mes y las trimestrales, que fueron presenciales. No se duplicaron consultas telemáticas con presenciales. Todos los pacientes recibieron un completo programa educativo específico sobre su enfermedad y el manejo de sistemas duales por las enfermeras educadoras en diabetes. Se realizó una MCG durante 5 días mediante el sistema CGMS Gold® (Medtronic Inc.) en todos los casos. El uso de la MCG-TR con el sistema PRT-722 se recomendó positivamente de manera uniforme a todos los pacientes, quienes dispusieron libremente de su uso, sin que se exigiera en ningún momento un mínimo de adherencia a esta parte del tratamiento. En todos los casos se inició el sistema de MCG-TR durante el primer mes de tratamiento con el sistema ISCI.

Los criterios de inicio del tratamiento ISCI siguieron las recomendaciones recogidas en BOE núm. 68 (19 de marzo de 2004) para la selección de pacientes susceptibles de indicación de ISCI.

Las variables recogidas fueron: demográficas, tiempo de evolución de DM1, peso, dosis media diaria de insulina, número de autocontroles, glucemia media capilar, frecuencia de uso de MCG-TR, glucemia media intersticial, área bajo la curva en hiperglucemia (ABCH), área bajo la curva en hipoglucemia (ABCH), HbA_{1c}, número de hipoglucemias graves (encuesta retrospectiva), CVRD (puntuación cuestionario EsQOL). Para ello, utilizamos las historias clínicas, junto a la información obtenida de la descarga de los dispositivos duales a través del *software* CarelinkPro® (Medtronic Inc.) en consulta o vía telemática con la información de las 12 semanas previas a cada visita médica.

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación típica, y las categóricas, en porcentajes. Analizamos la diferencia entre las medias mediante las pruebas de Wilcoxon y Friedman para muestras relacionadas, estableciendo la significación estadística en $p < 0,05$. Utilizamos el paquete informático SPSS (v 11.5) para el análisis estadístico.

Resultados

Se realizó el seguimiento de 24 pacientes, 15 mujeres y 9 varones, con una edad media de 33,6 años (intervalo, 17-60 años) y tiempo de evolución de DM1 de $15,5 \pm 9,5$ años. Los motivos más frecuentes para iniciar el nuevo tratamiento fueron: mal control metabólico (45,8%), control preconcepcional o concepcional (20,8%) y amplia variabilidad glucémica (16,7%), aunque todos los pacientes reunían más de una indicación para la prescripción del tratamiento.

Ningún individuo suspendió el tratamiento ISCI durante el seguimiento, aunque la frecuencia de uso de la MCG fue del $20 \pm 10,7\%$ a los 3 meses y del $20,2 \pm 13,1\%$ a los 12 meses. Por otro lado, no se informó de complicaciones metabólicas graves (cetoacidosis diabética), asistencia en servicios de urgencias, ingresos hospitalarios ni otros efectos adversos relacionados con el uso de los dispositivos.

Peso y tratamiento insulínico

La evolución del peso corporal mostró un incremento significativo respecto al valor inicial ($67,3 \pm 12,8$ kg) hasta $70,9 \pm 13,3$ kg ($p < 0,01$) a los 3 meses. Este aumento de peso se mantuvo a los 12 meses ($70,9 \pm 15,2$ kg; $p < 0,05$) de iniciar el tratamiento.

Todos los pacientes seguían un tratamiento con MDI en el momento del inicio del dispositivo dual, con una media de $5 \pm 0,72$ inyecciones diarias de insulina. Observamos una reducción de la dosis media diaria de insulina a los 3 y los 12 meses, pasando de $0,9 \pm 0,4$ a $0,7 \pm 0,3$ U/kg/día ($p < 0,01$) y $0,7 \pm 0,2$ U/kg/día ($p < 0,01$) a los 3 y los 12 meses, respectivamente.

Control glucémico

El uso del sistema dual se asoció a un descenso de las cifras de HbA_{1c} de $0,6 \pm 0,2\%$ a los 3 meses y de $0,49 \pm 0,19\%$ a los 12 meses, junto con una reducción de la glucemia media intersticial ($p = 0,066$, estadísticamente no significativa) y ABCH ($p = 0,021$) durante la MCG-RT al final del seguimiento. Además, detectamos una mejora en el resto de los parámetros del control glucémico, aunque esta no fue estadísticamente significativa (tabla 1). No encontramos diferencias significativas en la frecuencia de autocontroles de glucemia capilar que se realizaban los pacientes durante el seguimiento (antes del tratamiento dual, $5,2 \pm 2,6$; a los 3 meses, 4 ± 2 controles/día; a los 12 meses, $4,5 \pm 2,8$ controles/día).

Hipoglucemias graves

Los pacientes refirieron una media de $1,08 \pm 0,53$ ($p = 0,028$) menos de hipoglucemias graves durante el primer año de utilización del dispositivo, comparado con los 12 meses previos al inicio de este tratamiento ($1,54 \pm 4,03$ frente a $0,46 \pm 1,64$ episodios).

Calidad de vida relacionada con la diabetes

Detectamos una mejora (reducción) en la puntuación total del cuestionario EsQOL de CVRD a los 3 y los 12 meses de iniciar el tratamiento dual. Estas diferencias fueron más evidentes en el apartado de satisfacción. Observamos un empeoramiento no significativo en la valoración de la preocupación relacionada con la diabetes a los 3 meses de comenzar con el tratamiento; sin embargo, la estimación final que realizaron los pacientes de este parámetro a los 12 meses fue significativamente mejor que antes de iniciar el uso del dispositivo (tabla 2).

Discusión

En el presente estudio, detectamos una reducción de los valores de HbA_{1c}, un número menor de hipoglucemias graves y una mejora de la CVRD en pacientes con DM1 tras año de tratamiento con ISCI, con una frecuencia de utilización de MCG-TR del 20% mediante el dispositivo dual PRT-722.

Al tratarse de un estudio observacional en el que describimos el seguimiento de una serie de pacientes —y no de un

Tabla 1 Evolución del control glucémico

	Basal	3 meses	12 meses
MCG (mg/dl)	173,1 ± 31,2	164,6 ± 37	154,2 ± 23,7
GMI (mg/dl)	169,9 ± 30,6	157,6 ± 24,7	142,9 ± 19,2
ABCH (mg/dl)	25,8 ± 14,3	15,05 ± 8,2	10,9 ± 9,5*
ABCh (mg/dl)	0,7 ± 1	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,6
HbA _{1c} (%)	7,65 ± 1,14	7,04 ± 0,68*	7,16 ± 0,76*

ABCH: área bajo la curva en hiperglucemia; ABCh: área bajo la curva en hipoglucemia; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; MCG: monitorización continua de glucosa.
*p < 0,05.

Tabla 2 Evolución de la calidad de vida relacionada con diabetes mediante el cuestionario EsQOL

	Basal	3 meses	12 meses
Satisfacción	33,8 ± 6,7	28,9 ± 7,4*	29,6 ± 6,4*
Impacto	34,1 ± 7,7	31,7 ± 8	30,4 ± 5,9
Preocupación social/vacacional	14 ± 4,9	13,3 ± 6,8	11 ± 3,5*
Preocupación relacionada con DM	10,3 ± 3,1	10,9 ± 5,8	8,5 ± 2*
Total	92,8 ± 18,4	83,8 ± 21,6*	79,4 ± 13,8*

DM: diabetes mellitus.
*p < 0,05.

estudio de intervención aleatorizado en el que se compare el efecto de la MCG-TR añadida o no a un tratamiento ISCI—, no podemos distinguir los resultados del sistema ISCI de los propios de la MCG-TR, por lo que hay que considerar a ambos de manera global. Aunque, desde otro punto de vista, nos permite observar los beneficios de manera conjunta y por primera vez, tal como se observaron en la práctica clínica habitual.

La utilización de la MCG-TR en adición a un sistema ISCI permite mejorar el control metabólico sin necesidad de incrementar la cantidad de tiempo en hipoglucemia en pacientes con DM1^{16,17}. En esta serie, el uso del sistema dual con un tiempo de uso sensiblemente inferior al descrito en los ensayos clínicos previos (> 60-70%) consiguió igualmente un descenso significativo de las cifras de HbA_{1c} y del tiempo en hiperglucemia (ABCH), sin aumentar la duración del tiempo en hipoglucemia. La potencia en la reducción de la HbA_{1c} que detectamos (0,6 ± 0,2% y 0,49 ± 0,19% a los 3 y los 12 meses, respectivamente) fue superior a la observada en pacientes que inician tratamiento ISCI sin MCG-TR (0,21-0,4%)¹⁰⁻¹³, aunque similar a lo descrito en algunos estudios aleatorizados (0,55-0,72%)^{10,20}. La ausencia de resultados más satisfactorios en este aspecto puede estar justificada por el menor uso de la MCG-TR (20%) o por los valores sensiblemente inferiores de HbA_{1c} (7,65 ± 1,14%) de los que partieron los pacientes de nuestro estudio, comparado con la frecuencia de utilización de la MCG-TR y las cifras basales de HbA_{1c} que se describen en los estudios de intervención^{10,20}. Al efecto beneficioso del tratamiento dual en el control glucémico podrían sumarse el del programa educati-

vo recibido por los pacientes antes de la instauración del tratamiento dual y el del atento seguimiento clínico que recibieron los pacientes (15 visitas durante el primer año de seguimiento), aunque no el relacionado con la frecuencia de autocontroles, donde no observamos diferencias.

Por el contrario, de manera similar que en estudios previos con frecuencias de uso de la MCG-TR superiores al > 60-70%^{15,18,21}, detectamos una reducción (aunque no significativa) del ABCh en los registros de MCG-TR, así como un descenso del número de episodios de hipoglucemias graves durante el primer año de tratamiento con el sistema dual.

Además, los pacientes de esta serie registraron una mejora en la CVRD, expresado como una reducción significativa de la puntuación en el cuestionario EsQOL, especialmente en el apartado de satisfacción con el tratamiento recibido, con resultados similares a los descritos en estudios previos^{22,23}. Sin embargo, detectamos un empeoramiento transitorio a 3 meses de la preocupación relacionada con la diabetes, que puede estar justificado por el aumento de conocimientos sobre su enfermedad recibido durante el programa educativo.

Los presentes datos indican que podrían obtenerse beneficios en el control glucémico y en la CVRD sin necesidad de un uso mínimo la MCG-TR junto a tratamiento ISCI en pacientes con DM1. Además, por primera vez tenemos información de los resultados en práctica clínica real a medio plazo (1 año) asociados al uso de los sistemas duales. La aparición de sistemas combinados ISCI y MCG-TR con novedades en utilidades tecnológicas (suspensión por hipoglucemias, nuevas alarmas, etc.) o mayores comodidad y preci-

sión de los sensores facilitarán el uso de la MCG-TR en los pacientes con DM1, pudiendo mejorar los resultados descritos hasta el momento.

Agradecimientos

A las enfermeras educadoras en diabetes adscritas a nuestras consultas, por su labor profesional y dedicación que ha permitido el presente trabajo.

Financiación

Este estudio ha sido financiado por la Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla-La Mancha, fondo PI-2009/24.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care.* 2008;31:S12-S54.
3. Bode BW, Schwartz S, Stubbs HA, Block JE. Glycemic characteristics in continuously monitored patients with Type 1 and Type 2 diabetes: normative values. *Diabetes Care.* 2005;8:2361-6.
4. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes.* 2008;57:3169-76.
5. Wentholt IM, Maran A, Masurel N, Heine RJ, Hoekstra JB, DeVries JH. Nocturnal hypoglycaemia in Type 1 diabetic patients, assessed with continuous glucose monitoring: frequency, duration and associations. *Diabet Med.* 2007;24:527-32.
6. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:593-8.
7. Wentholt IM, Hoekstra JB, DeVries JH. Continuous glucose monitors: the long-awaited watch dogs? *Diabetes Technol Ther.* 2007;9:399-409.
8. Martín Vaquero P, Calle A, Sánchez-García P. Implantación de los sistemas de infusión subcutánea de insulina (ISCI) en la Comunidad de Madrid. *Av Diabetol.* 2006;22:97-103.
9. Vázquez F. Situación actual del tratamiento con sistemas de infusión subcutánea de insulina (ISCI) en España. *Av Diabetol.* 2007;23:288-95.
10. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med.* 2008;25:765-74.
11. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K, Pieber TR, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2008;51:941-51.
12. Fatourechí MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:729-40.
13. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;20:CD005103.
14. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1464-76.
15. Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, Mathieu C, Frid A, Dayan CM, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA1C in suboptimally controlled Type1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med.* 2011 [En prensa].
16. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10:377-83.
17. Halvorson M, Carpenter S, Kaiserman K, Kaufman FR. A pilot trial in pediatrics with the sensor-augmented pump: combining real-time continuous glucose monitoring with the insulin pump. *J Pediatr.* 2007;150:103-5.
18. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363:311-20.
19. Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R, Hartmann R, et al. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia.* 2010;53:2487-95.
20. Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H, et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. *Diabetes Care.* 2009;32:2245-50.
21. Weinzimer SA, Tamborlane WV. Sensor-augmented pump therapy in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15:118-22.
22. Peyrot M, Rubin RR. Patient-reported outcomes for an integrated real-time continuous glucose monitoring/insulin pump system. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11:57-62.
23. Anarte MT, Ruiz de Adana MS, Carreira M, Domínguez-López M, Machado A, González I, et al. Estudio longitudinal del impacto del tratamiento con infusores de insulina en variables psicológicas, la calidad de vida y el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus tipo 1. *Av Diabetol.* 2010;26:112-8.