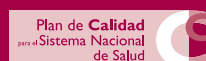


Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus Tipo 1

Versión resumida

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus Tipo 1

Versión resumida

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2012

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Biblioteca General del Gobierno Vasco: <http://www.bibliotekak.euskadi.net/WebOpac>

Esta GPC es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye al juicio clínico del personal sanitario.

Edición: 1.^a, mayo 2012

Tirada: 4.000 ejemplares

Internet: <http://publicaciones.administraciones.es>

Edita: Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: Ipar, S. Coop.
Zurbaran, 2-4 - 48007 Bilbao

Impresión: Grafo, S.A.
Cervantes etorb., 51 - 48970 Basauri (Bizkaia)

NIPO: 725-12-022-9 (Ministerio de Economía y Competitividad)

NIPO: 680-12-018-5 (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)

Depósito legal: VI 130-2012

Esta GPC ha sido financiada mediante el convenio suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación, y la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba, en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social.

Esta guía debe citarse:

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA n.º 2009/10



Índice

Presentación	11
Autoría y colaboraciones	13
Niveles de evidencia y grados de recomendación	17
1. Introducción	19
2. Definición, criterios diagnósticos de la diabetes mellitus tipo 1	21
2.1. Definición de diabetes mellitus tipo 1	21
2.2. Autoanticuerpos al diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1	22
2.3. Factores predictores de la «remisión espontánea»	23
2.4. Estudio genético para descartar diabetes MODY	25
2.5. Estudio de anticuerpos para descartar otras enfermedades multiglandulares autoinmunes	28
3. Educación diabetológica	31
3.1. Educación estructurada dirigida a familiares y/o pacientes con diabetes mellitus	31
3.2. Educación dirigida a pacientes y familiares	33
3.3. Modalidades de apoyo comunitario	40
4. Alimentación	43
4.1. Características de la alimentación de personas con diabetes mellitus tipo 1	43
4.2. Plan de alimentación aconsejable para los pacientes con diabetes mellitus tipo 1	47
5. Ejercicio físico	49
5.1. Beneficios del ejercicio físico en los pacientes DM1	49
5.2. Tipo, intensidad y duración del ejercicio físico en personas con diabetes mellitus tipo 1	51
6. Control glucémico	53
6.1. Hemoglobina glicosilada	53
6.2. Sistemas de monitorización continua de glucosa	55
6.3. Manejo clínico hospitalario o ambulatorio de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en el momento del diagnóstico	57
6.4. Preparaciones de insulina en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1	58

6.5. Indicaciones de la bomba de infusión subcutánea continua de insulina (bomba de insulina o ISCI)	65
6.6. Métodos de administración de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1	68
6.7. Técnicas de administración de insulina	69
6.8. Indicaciones del tratamiento con metformina añadido a la insulina en adolescentes con diabetes mellitus tipo 1	74
6.9. Trasplante de islotes y de páncreas	75
7. Manejo de la diabetes mellitus tipo 1 en situaciones especiales	77
7.1. Pautas de tratamiento insulínico durante la hospitalización de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1	77
7.2. Medidas preventivas y de tratamiento en el caso de enfermedades intercurrentes agudas ambulatorias en pacientes con diabetes mellitus tipo 1	81
7.3. Trastornos psicológicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1	83
7.4. Riesgos de descompensación de la diabetes mellitus tipo 1 durante la adolescencia	85
7.5. Planificación del embarazo	87
7.6. Complicaciones de la diabetes mellitus tipo 1 durante el embarazo	89
7.7. Control metabólico durante el embarazo	90
7.8. Anticoncepción y diabetes mellitus tipo 1	93
7.9. Manejo clínico de la diabetes mellitus tipo 1 en pacientes con necesidades especiales	94
8. Complicaciones agudas	99
8.1. Hipoglucemia	99
9. Complicaciones crónicas	105
9.1. Riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1	105
9.2. Retinopatía diabética	107
9.3. Nefropatía diabética	111
9.4. Pie diabético	116
9.5. Disfunción eréctil en personas con diabetes mellitus tipo 1	119
9.6. Neuropatía diabética dolorosa	120
10. Organización de consulta	123
10.1. Transición de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 desde los servicios de pediatría a los servicios de adultos	124
10.2. Estudio inicial de las personas recién diagnosticadas de diabetes mellitus tipo 1	125
10.3. Consultas de seguimiento y control: pruebas y periodicidad	127

Anexos	131
Anexo 1. Centros de referencia en los que se pueden realizar estudios genéticos para descartar diabetes tipo MODY	131
Anexo 2. Edulcorantes	134
Anexo 3. Cálculo de las necesidades calóricas	135
Anexo 4. Método basado en menús	137
Anexo 5. Método basado en raciones y vaso medidor	139
Anexo 6. Sistema de intercambio y equivalencias	141
Anexo 7. Criterios de elegibilidad de anticonceptivos en mujeres diabéticas	146
Anexo 8. Tratamiento de las hipoglucemias	149
8.1. Hipoglucemia leve	149
8.2. Hipoglucemia severa	150
Anexo 9. Utilización del monofilamento	151
Anexo 10. Fármacos para el dolor neuropático	153
Anexo 11. Información para pacientes	154
11.1. Grupos de apoyo a personas con diabetes	154
Anexo 12. Glosario	156
Anexo 13. Abreviaturas	162
Bibliografía	165

Presentación

Documentar la variabilidad de la práctica clínica, analizar sus causas y adoptar estrategias orientadas a eliminarla han demostrado ser iniciativas que fomentan la toma de decisiones efectivas y seguras, centradas en los pacientes, por parte de los profesionales sanitarios. Entre dichas estrategias destaca la elaboración de guías de práctica clínica (GPC), conjunto de *«recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica»*.

El Plan de Calidad 2010 para el Sistema Nacional de Salud (SNS) pretende responder a los retos que tiene planteados el SNS, incrementando la cohesión del sistema, garantizando la equidad en la atención sanitaria a los ciudadanos, con independencia del lugar en el que residan y asegurando que esta atención sea de la máxima calidad. Entre sus objetivos figura el impulso a la elaboración y uso de GPC vinculadas a las Estrategias de salud, consolidando y extendiendo el Proyecto Guía-Salud. En este contexto se enmarca la presente **GPC sobre Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)**.

Aunque la DM1 normalmente representa tan sólo una minoría de la carga total de la diabetes en la población, es la forma predominante de la enfermedad en los grupos de edad más jóvenes en la mayoría de los países desarrollados y tiene un impacto importante en el estilo de vida de los pacientes, así como en su nivel de autoestima.

El propósito de esta guía es mejorar la calidad, la eficiencia y la equidad en la atención a las personas con DM1 en el SNS. Para ello aborda aspectos relativos al diagnóstico de esta patología y la detección de enfermedades autoinmunes asociadas, educación diabetológica, control glucémico, complicaciones agudas y crónicas y aspectos organizativos de la atención, siendo destacable el abordaje de la atención a pacientes en situaciones especiales y con necesidades especiales.

Esta guía es el resultado del gran esfuerzo realizado por un grupo muy amplio de profesionales, médicos y de enfermería y por un grupo de pacientes que han dado su visión de todo el proceso y cómo podría mejorarse.

Desde la Agencia de Calidad agradecemos a todos ellos el trabajo realizado y les felicitamos por esta GPC que permitirá sin duda

a los profesionales sanitarios optimizar su práctica clínica y proporcionar a los pacientes con DM1, a sus familiares y cuidadores, información y educación para enfrentarse a las necesidades y problemas que pueden surgir a lo largo del desarrollo de la enfermedad, mejorando así su autocuidado y su calidad de vida.

Carmen Moya García

Directora General de la Agencia de Calidad del SNS

Autoría y colaboraciones

Grupo de trabajo de la GPC de Diabetes mellitus tipo 1

- M.^a Ángeles Antón Miguel.** Médico. Especialista en Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Araba Sede de Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz
- Beatriz Corcóstegui Santiago.** Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Hospital de Galdakao-Usánsolo, Bizkaia
- Alicia Cortazar Galarza.** Médico. CIBERDEM. Especialista en Endocrinología y
Nutrición. Hospital Universitario Cruces, Bizkaia
- Paz Gallego Saiz.** Enfermera. Educadora en Diabetes.
Hospital Universitario Cruces, Bizkaia
- Lorea García Cañibano.** Paciente
- Sonia Gaztambide Sáenz.** Médico. Especialista en Endocrinología y
Nutrición. CIBERDEM. Universidad del País Vasco.
Hospital Universitario de Cruces, Bizkaia
- Virginia Guillén Cañas.** Psicóloga. Servicio de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias, Osteba, Vitoria-Gasteiz
- Paloma Jiménez Huertas.** Enfermera. Educadora en Diabetes.
Hospital Universitario Cruces, Bizkaia
- Marta López de Argumedo González de Durana.** Médico. Especialista en
Medicina Preventiva y Salud Pública. Servicio de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias, Osteba, Vitoria-Gasteiz
- Oscar López de Briñas Ortega.** Paciente. Federación de Asociaciones
de Diabéticos de Euskadi
- Itxaso Rica Echevarría.** Médico. Especialista en Endocrinología Pediátrica
CIBERDEM. Hospital Universitario Cruces, Bizkaia
- Federico Vázquez San Miguel.** Médico. Especialista en Endocrinología y
Nutrición. CIBERDEM, Universidad del País Vasco.
Hospital Universitario Cruces, Bizkaia
- Alfredo Yoldi Arrieta.** Médico. Especialista en Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Donostia, Gipuzkoa

Subgrupo de trabajo de revisiones sistemáticas

- David Cantero González.** Médico. Especialista en Medicina
Preventiva y Salud Pública
- Itziar Güemes Careaga.** Psicóloga
- M.^a Luisa Iruretagoiena Sánchez.** Médico. Especialista en Medicina
Preventiva y Salud Pública

Pedro Maria Latorre García. Médico. Especialista en
Medicina Familiar y Comunitaria

Eduardo Millán Ortuondo. Médico. Especialista en Medicina
Preventiva y Salud Pública

M.^a Dolores Ramírez Ramírez. Documentalista

Jose Ramón Rueda Martínez de Santos. Médico.
Universidad del País Vasco. Leioa, Bizkaia

Jorge Taboada Gómez. Médico. Especialista en Medicina
Preventiva y Salud Pública.

Gemma Villanueva Hernández. Psicóloga. Especialista en Psicología de la salud

Coordinación clínica

Sonia Gaztambide Sáenz. Médico. Especialista en Endocrinología
y Nutrición. CIBERDEM. Universidad del País Vasco.
Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia

Coordinación metodológica

Marta López de Argumedo González de Durana. Médico. Especialista en Medicina
Preventiva y Salud Pública. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias,
Osteba, Vitoria-Gasteiz

Virginia Guillén Cañas. Psicóloga. Servicio de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias, Osteba, Vitoria-Gasteiz

Colaboración experta / Revisión externa

Manuel Aguilar Diosdado. Médico. Especialista en Endocrinología y Nutrición.
Hospital Puerta del Mar, Cádiz

Ignacio Conget Donlo. Médico. Especialista en Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clinic i Universitari, Barcelona

Ricardo V. García-Mayor. Médico. Especialista en Endocrinología y Nutrición.
Complejo Hospitalario Xeral-Cíes, Pontevedra

Juan Adrián Gírbés Borrás. Médico. Especialista de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

Albert Goday Arnó. Médico. Especialista en Endocrinología y Nutrición.
Hospital del Mar, Barcelona

Antonio Hernández Mijares. Médico. Especialista en Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia

Margarita Jansà Moretó. Enfermera. Educadora en Diabetes.
Hospital Clínic, Barcelona

Edelmiro Menéndez Torre. Médico. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Asturias

Mercedes Rodríguez Rigual. Médico. Especialista en Endocrinología pediátrica. Unidad de Diabetes. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

Jose Antonio Vázquez García. Médico. Especialista en Endocrinología y Nutrición. Catedrático de la Universidad del País Vasco

Clotilde Vázquez Martínez. Médico. Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Luis Castaño González. Médico. Especialista en Pediatría. CIBERDEM. Universidad del País Vasco. Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia

Gemma Peralta Pérez. Psicóloga clínica. Fundació Rossend Carrasco I Formiguera. Universidad Autónoma de Barcelona

Otras colaboraciones

Arritxu Etxeberria Agirre. Farmacéutica de Atención Primaria. Apoyo docente

Idoia Fernández de Jáuregui Berrueta. Apoyo administrativo

Patricia Fernández Ostolaza. Revisión de estilo

Rosana Fuentes Gutiérrez. Gestión de referencias bibliográficas, apoyo administrativo y edición

Mar Gil Renedo. Paciente

M.^a Asun Gutierrez Iglesias. Economista. Apoyo en evaluación económica

Ana Larrabe González. Edición

Ana María Patiño Diez. Paciente

Ana María Pedrueza. Paciente

Rafael Rotaache del Campo. Médico de familia. Apoyo docente

Joseba Soloeta Eraso. Familiar de paciente

Marta Urbano Echávarri. Apoyo administrativo

Agradecimientos

Angel Cabrera Hidalgo. Federación de diabéticos españoles

Roberto Elosua Llanos. Institut de Recerca de l'Hospital del Mar (IMIM) de Barcelona

Itziar Etxeandia Ikobaltzeta. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Gobierno Vasco, Osteba

Tomás Lucas Morante. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

Rosa Rico Iturrioz. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Gobierno Vasco, Osteba

Flavia Salcedo Fernández. GuíaSalud. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud
Irene Salgado Rovira. Sociedad Española de Diabetes

Sociedades Colaboradoras

Esta GPC cuenta con el respaldo de las siguientes sociedades:

Federación de Asociaciones de Diabéticos de Euskadi perteneciente
a la Federación de Diabéticos Españoles

Sociedad Española de Diabetes

Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

Miembros de estas sociedades han participado en la autoría,
colaboración experta y revisión externa de la GPC.

Declaración de interés: Todos los miembros del Grupo de Trabajo, así como las
personas que han participado en la colaboración experta y en la revisión externa,
han realizado la declaración de interés que se presenta en el Anexo 14
de la versión completa.

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN^{1; 2}

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.
Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alta posibilidad de sesgo

Buena práctica clínica

√ ¹	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y en el consenso del equipo redactor
----------------	---

¹ *En ocasiones, el grupo elaborador encuentra aspectos prácticos importantes que es necesario destacar y para los cuales no se ha encontrado ninguna evidencia científica. En general, estos casos están relacionados con algún aspecto del tratamiento que nadie cuestionaría habitualmente y son valorados como puntos de «buena práctica clínica».*

Niveles de evidencia y grados de recomendación para preguntas sobre diagnóstico

Adaptación del NICE de los niveles de evidencia del Oxford Centre for Evidence Based Medicine y del Centre for Reviews and Dissemination^{2; 3}

Niveles de evidencia científica	Tipo de evidencia científica
Ia	Revisión sistemática con homogeneidad de estudios de nivel 1.
Ib	Estudios de nivel 1.
II	Estudios de nivel 2. Revisión sistemática de estudios de nivel 2.
III	Estudios de nivel 3 Revisión sistemática de estudios de nivel 3.
IV	Consenso, opiniones de expertos sin valoración crítica explícita.
Estudios de Nivel 1	Cumplen - Comparación enmascarada con una prueba de referencia («patrón oro») válida. - Espectro adecuado de pacientes.
Estudios de Nivel 2	Presentan sólo uno de estos sesgos: - Población no representativa (la muestra no refleja la población donde se aplicará la prueba). - Comparación con el patrón de referencia («patrón oro») inadecuado (la prueba que se evaluará forma parte del patrón oro o el resultado de la prueba influye en la realización del patrón oro). - Comparación no enmascarada. - Estudios casos-control.
Estudios de Nivel 3	Presentan dos o más de los criterios descritos en los estudios de nivel 2.

Recomendación	Evidencia
A	Ia o Ib
B	II
C	III
D	IV

1. Introducción

Este documento es la versión resumida de la Guía de Práctica Clínica sobre diabetes mellitus tipo 1 en la que se presenta una síntesis de la evidencia científica con su valoración de calidad junto a las recomendaciones para cada una de las preguntas clínicas.

Existe una versión completa del documento en formato electrónico (CD adjunto) donde se presenta y explica con más extensión el análisis de la calidad y de los resultados obtenidos en los estudios y que incluye un capítulo específico sobre la metodología utilizada.

Las estrategias de las búsquedas bibliográficas y las tablas de evidencia se recogen en el documento «Material metodológico» disponible en la página Web del Portal GuíaSalud: <http://www.guiasalud.es/web/guest/gpc-sns>.

La diabetes mellitus (DM) abarca a un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia secundaria a defectos en la secreción de insulina, que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas. Esta hiperglucemia crónica se asocia a largo plazo con alteraciones en diversos órganos como ojos, riñones, sistema nervioso y sistema circulatorio.

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) corresponde a la entidad anteriormente denominada diabetes mellitus insulino dependiente o juvenil, en la que la destrucción de las células β del páncreas conduce a una deficiencia absoluta de insulina.

La prevalencia de DM en España se sitúa en torno al 13,8% en mayores de 18 años, oscilando en diferentes estudios entre el 6 y el 12%. Para la DM1 la prevalencia se sitúa entre 0,2 y 0,3%, representando entre un 10 y un 15% del total de personas con DM. La incidencia anual por 100.000 habitantes oscila entre 9,5 y 16 en menores de 14 años, y en un 9,9 entre los 15 y 29 años. La incidencia es mínima entre 0 y 5 años, y máxima a los 13-14 años. En el grupo de 0 a 14 años no existen diferencias en la incidencia por sexos, mientras que entre 15 y 30 años se observa un claro predominio de varones⁴. Aunque la DM1 normalmente representa tan sólo una minoría de la carga total de la diabetes en la población, es la forma predominante de la enfermedad en los grupos de edad más jóvenes en la mayoría de los países desarrollados⁵.

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud decidió el 16 de junio de 2004 abordar conjuntamente una estrategia en Diabetes para

todo el Sistema Nacional de Salud, para lo que se elaboró la «Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud», presentada y aprobada por el Consejo Interterritorial del SNS el 11 de octubre de 2006⁵.

Asimismo, el Plan de Calidad 2010 para el Sistema Nacional de Salud (SNS) pretende responder a los retos que tiene planteados el SNS, incrementando la cohesión del sistema, garantizando la equidad en la atención sanitaria a los ciudadanos, con independencia del lugar en el que residan y asegurando que esta atención sea de la máxima calidad. Entre sus objetivos figura el impulso a la elaboración y uso de GPC vinculadas a las Estrategias de salud, consolidando y extendiendo el Proyecto Guía-Salud².

El Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco, entidad a la que pertenece la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba, recibió el encargo de desarrollar una GPC que abordase el manejo clínico de la DM1 en adultos y niños en base a las más recientes pruebas aportadas por las investigaciones científicas. Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Política Social y la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Gobierno Vasco/OSTEBA.

Esta guía va a examinar la evidencia a favor o en contra de las prácticas más comunes relacionadas con la atención a las personas con diabetes mellitus tipo 1. Se ha elaborado con el propósito orientar sobre los mejores cuidados a proporcionar a las personas con diabetes mellitus tipo 1, estableciendo recomendaciones basadas en la evidencia y su evaluación razonada cuestiones relacionadas con el diagnóstico, el pronóstico, cribado, tratamiento, complicaciones agudas y crónicas y con el seguimiento clínico de la enfermedad. En ningún caso pretende sustituir el juicio clínico de los profesionales.

Para la elaboración de la GPC se ha seguido el Manual Metodológico de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud.

Una información mas detallada sobre el Alcance, Objetivos y la Metodología puede obtenerse en la Versión Completa de la Guía: <http://www.guiasalud.es/>

2. Definición, criterios diagnósticos de la diabetes mellitus tipo 1

2.1. Definición de diabetes mellitus tipo 1

Preguntas para responder

- ¿Qué es la diabetes mellitus tipo 1?

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia secundaria a un defecto absoluto o relativo en la secreción de insulina, que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas, lo que conlleva una afectación microvascular y macrovascular que afecta a diferentes órganos como ojos, riñón, nervios, corazón y vasos.

La diabetes tipo 1 (DM1) corresponde a la entidad anteriormente denominada diabetes mellitus insulino dependiente o juvenil, en la que la destrucción de las células β del páncreas conduce a una deficiencia absoluta de insulina. En la clasificación actual, la DM1 se subdivide en dos subtipos: DM1 A o autoinmune y DM1 B o idiopática.

DM1 A o autoinmune: enfermedad autoinmune en la que existe una destrucción selectiva de las células β del páncreas mediada por linfocitos T activados en sujetos con haplotipos HLA de predisposición. Después de un período preclínico de duración variable, durante el cual el paciente permanece asintomático, cuando la masa de células productoras de insulina llega a un valor crítico el paciente presenta la sintomatología clásica: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y una progresiva cetosis que puede acabar en cetoacidosis, si no se instaura tratamiento con insulina exógena.

DM1 B o idiopática: como contraposición a la DM1 A, la DM1 B engloba a aquellos pacientes con mismas o iguales características, en los que no se encuentran datos de autoinmunidad ni haplotipos HLA de predisposición. Como entidad de reciente descripción se conoce poco de su etiología, evolución y pronóstico.

2.2. Autoanticuerpos al diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1

Preguntas para responder

- ¿Qué aportan los autoanticuerpos en el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1?

La DM tipo A o autoinmune se relaciona con la destrucción de las células β del islote de Langerhans pancreático, generalmente como consecuencia de una respuesta autoinmune contra determinadas moléculas del islote: insulina, glutamato-decarboxilasa, tirosina-fosfatasa (IA-2); carboxipeptidasa H; ICA69, etc.

Los autoanticuerpos contra estos antígenos pueden ser detectados en el suero de pacientes con DM1, y esto ha sido utilizado como una ayuda en el diagnóstico, en la clasificación y en la predicción de la enfermedad⁶. Los autoanticuerpos pueden ser detectados incluso durante la fase prodrómica, como en el caso de la DM1 tipo A, durante la cual aunque todavía no se den síntomas clínicos se está llevando a cabo una destrucción de las células β ⁷. Además es posible usar estos autoanticuerpos como marcadores de actividad de enfermedad, y su medición pueden ayudar a definir la naturaleza de la diabetes, proporcionando marcadores para clasificarla en autoinmune o no, según la presencia o ausencia de anticuerpos asociados a la enfermedad.

Resumen de la evidencia

La determinación de autoanticuerpos es válida para realizar el diagnóstico diferencial de la DM1 con otros tipos de diabetes⁸.

RS de E.
observa-
cionales
2++

Recomendaciones

B

No se aconseja la medición de manera regular de Péptido C ni de autoanticuerpos específicos para confirmar el diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 1, pero debería considerarse su uso para determinar la etiología autoinmune de la diabetes en casos dudosos.

2.3. Factores predictores de la «remisión espontánea»

Preguntas para responder

- ¿Cuáles son los factores predictores de la «remisión espontánea»?

En pacientes recién diagnosticados de DM1 es frecuente un restablecimiento parcial de la función β al poco tiempo del diagnóstico, lo que conlleva una reducción de la necesidad exógena de insulina y una mejora del control metabólico. Este fenómeno se conoce como «remisión espontánea» (RE) o «luna de miel». La mayor parte de los pacientes siguen necesitando cierta cantidad de insulina (aunque sean dosis bajas) y muy pocos pueden prescindir totalmente de ella.

La definición clínica de RE varía según los autores en función de la dosis de insulina considerada necesaria para el correcto control metabólico (que oscila entre 0,3 y 0,5 UI/kg/día) y en función de los niveles HbA_{1c} a partir de los cuales se considera el control metabólico correcto^{9, 10, 11}.

El Grupo Elaborador de la Guía (GEG) ha consensuado que la definición de periodo de «remisión espontánea» aplicable en esta GPC es la propuesta por Bonfati¹², según la cual se considera periodo de RE aquél en el que se reduce la necesidad exógena de insulina a dosis menores de 0,3 UI/kg peso/día para un control metabólico en valores de HbA_{1c} menores al 6% (36 mmol/mol).

Diferentes factores de carácter individual, clínico, metabólico e inmunológico han sido identificados como posibles factores inductores de la RE y determinantes de su duración.

Resumen de la evidencia

Actualmente no se dispone de suficiente evidencia sobre los factores predictores de la remisión espontánea considerada según los criterios propuestos por Bonfati, por lo que las recomendaciones que se emiten están basadas en el consenso^{13; 14; 15}.

Estudios
observa-
cionales
2+

Recomendaciones

√	Se recomienda hablar con el paciente y sus cuidadores (en caso de que sean niños) sobre la posibilidad de entrar en una fase de remisión espontánea o «luna de miel» a los pocos meses del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 que implique una reducción de las dosis de insulina. Asimismo, es necesario indicarles que ello no conlleva la curación de la enfermedad y que tras este periodo será necesario incrementar de nuevo las dosis de insulina.
---	--

2.4. Estudio genético para descartar diabetes MODY

Preguntas para responder

- ¿Cuándo está indicado hacer un estudio genético para descartar diabetes tipo MODY?

En la última clasificación de diabetes de la *American Diabetes Association* la diabetes tipo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) se encuentra incluida dentro del grupo «otros tipos específicos de diabetes», y de forma específica en los «defectos genéticos de la célula β »¹⁶. La diabetes tipo MODY se considera una enfermedad monogénica, de herencia autosómica dominante (presencia de la mutación en heterocigosis), y actualmente hay identificados al menos siete genes diferentes responsables de la misma (tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de los subtipos de diabetes MODY

Subtipo MODY	GEN	Fenotipo monogénico
MODY 1	HNF4A	Disfunción de célula β progresiva y severa.
MODY 2	Glucocinasa (GCK)	Hiper glucemia de leve a moderada y estable; existe regulación de la glucemia, pero en un nivel más alto.
MODY 3	HNF1A (TCF1)	Disfunción de célula β progresiva y severa.
MODY 4	IPF-1 (PDX1)	Disfunción de célula β progresiva y severa. Agenesia pancreática si la mutación es en homocigosis.
MODY 5	HNF1 B (TCF2)	Disfunción de célula β progresiva y severa; alteraciones renales y genitales.
MODY 6	Neuro D1	Disfunción de célula β progresiva y moderadamente severa.
MODY 7	CEL (Carboxil-éster-lipasa)	Diabetes variable. Insuficiencia pancreática exocrina.

Adaptado de Weedon, Frayling y Raeder^{427; 428}.

Las mutaciones en el gen de la glucoquinasa (MODY2) se diagnostican en la población pediátrica y las mutaciones en el gen *HFN1A* (MODY3) en la población adulta. Las personas con MODY2 se diagnostican a edades más tempranas que las que presentan otros tipos y, en su mayoría, están bien controladas mediante dieta y ejercicio. Los sujetos que no son MODY2 presentan niveles más altos de glucemia en ayunas y sensibilidad a la insulina disminuida^{17; 18; 19}.

La afectación de los diferentes genes da lugar a los distintos subtipos de diabetes tipo MODY, que presentan características variables tanto en relación con la edad de aparición como con la severidad de la hiperglucemia o las características clínicas asociadas. El fenotipo que presentan los distintos subtipos de diabetes tipo MODY pueden orientar el diagnóstico genético molecular y, en función del gen afectado, se puede predecir la evolución y adecuar los tratamientos. Los casos de diabetes con criterios de MODY, pero sin alteración en alguno de los genes conocidos, se llaman MODY X.

En ocasiones un diagnóstico de DM en un niño o joven con síntomas escasos o inexistentes lleva a un diagnóstico erróneo de DM1. Por ello es importante, ante la ausencia de autoanticuerpos específicos positivos y un HLA no compatible, valorar la posibilidad de realizar un estudio de DM monogénica. Los antecedentes personales y familiares, la severidad y la frecuencia pueden orientar hacia el tipo específico por el que iniciar el estudio. Realizando un diagnóstico del subtipo de DM monogénica se puede predecir el curso probable de la enfermedad y modificar el tratamiento. Además, la detección de la alteración genética permitirá la identificación temprana de familiares y un tratamiento más precoz.

Resumen de la evidencia

En los casos en los que se identifica una hiperglucemia mantenida en una persona joven, sin obesidad y/o con historia de diabetes en dos generaciones, en ausencia de autoinmunidad antipancreática y con HLA no compatible para diabetes mellitus tipo 1, hay que descartar una diabetes MODY. Los tipos más frecuentes son los MODY 2 y 3.

Consenso
de expertos
4

En los niños la macrosomía y la clínica de hiperinsulinismo son los signos de sospecha.

La confirmación diagnóstica debe realizarse mediante estudio genético²⁰.

Recomendaciones

D	En los casos en los que se identifica una hiperglucemia leve mantenida en una persona joven, sin obesidad y/o con historia de diabetes leve en dos generaciones, en ausencia de autoinmunidad antipancreática y con HLA no compatible para diabetes mellitus tipo 1, hay que descartar una diabetes MODY 2.
D	Si la hiperglucemia es más severa y progresiva se recomienda descartar una diabetes MODY 3.
D	Si el estudio genético resulta negativo para MODY 2 y MODY 3 habría que descartar el resto de variedades de diabetes tipo MODY.

Los centros de referencia en los que se pueden realizar estas determinaciones se detallan en el Anexo 1.

2.5. Estudio de anticuerpos para descartar otras enfermedades multiglandulares autoinmunes

Preguntas para responder

- ¿Qué otras enfermedades autoinmunes se asocian con la diabetes mellitus tipo 1?
- ¿Es necesario descartar las enfermedades autoinmunes que se asocian con la diabetes mellitus tipo 1?
- ¿Cómo considerar las enfermedades autoinmunes que se asocian con la diabetes mellitus tipo 1 en el estudio inicial?
- ¿Con qué frecuencia deben valorarse en el seguimiento las enfermedades autoinmunes que se asocian con la diabetes mellitus tipo 1?

La DM1 se asocia con otras enfermedades autoinmunes con producción de autoanticuerpos órganoespecíficos, como la enfermedad celíaca, la enfermedad tiroidea autoinmune y la enfermedad de Addison. Una estimación de la prevalencia de estas enfermedades autoinmunes asociadas a DM1 se recoge en la tabla 2.

Tabla 2. Enfermedades autoinmunes asociadas a DM1

Enfermedad	Autoantígenos	Anticuerpos en pacientes con DM1 (%)	Enfermedad en pacientes con DM1 (%)	Anticuerpos en población general (%)	Enfermedad en población general (%)
Hipotiroidismo	TPO	17-27%	28%	13%	<1% evidente
	TG	8-16%		11%	5% subclínica
Enfermedad celíaca	EM	10%	4-9%	<1%	0,9-1%
	TTG	12%		1,5%	
Enfermedad de Addison	21-OH	1,5%	< 0,5%	Raro	0,005%

TPO: Peroxidasa tiroidea. TG: Tiroglobulina. EM: Endomisio. TTG: Transglutaminasa. 21-OH: 21-Hidroxilasa. Adaptada de Barker JM et al.⁴²⁹.

Estas enfermedades pueden presentarse asociadas, dando lugar a síndromes con fisiopatología y características distintas:

- Síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (*Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dysplasia: APECED*): Está causado por mutaciones del Gen Regulador Autoinmune (*AIRE, Autoimmune Regulator Gene*), se hereda de forma autosómica recesiva y se presenta con una baja frecuencia. Se define por la presencia de dos o tres de las siguientes patologías: candidiasis mucocutánea, insuficiencia adrenal y/o hipoparatiroidismo. Cerca del 20% de los pacientes presentan además DM1.
- Síndrome poliglandular autoinmune tipo 2: Es la asociación de dos alteraciones endocrinas autoinmunes mayores (DM1, enfermedad tiroidea autoinmune y enfermedad de Addison). Es la forma más común e incluye pacientes con DM1 y enfermedades autoinmunes asociadas como la enfermedad tiroidea autoinmune, la enfermedad de Addison, hipogonadismo primario, miastenia gravis, enfermedad celíaca, artropatía y vitíligo. Tiene una base genética basada en HLA al igual que la DM1.

El cribado de estos autoanticuerpos en los pacientes con DM1 puede detectar autoinmunidad órganoespecífica antes del desarrollo de la enfermedad y la detección precoz puede prevenir morbilidades significativas y complicaciones a largo plazo de estas enfermedades.

Resumen de la evidencia

Las enfermedades autoinmunes tiroideas, la enfermedad celíaca y la enfermedad de Addison aparecen más frecuentemente en personas con diabetes mellitus tipo 1 que en la población general ^{21; 22; 23; 24} .	RS estudios observacionales 2++
---	------------------------------------

La presencia de anticuerpos antitiroideos es más frecuente en mujeres, y más frecuentes a mayor edad en el momento del diagnóstico de la diabetes y cuanto mayor sea la duración de la diabetes ²³ .	RS estudios observacionales 2++
---	------------------------------------

La presencia de anticuerpos específicos de la enfermedad celíaca es más frecuente a menor edad en el momento del diagnóstico de la diabetes y cuanto mayor sea la duración de la misma ²⁵ .	Estudios descriptivos 3
--	----------------------------

Respecto a la enfermedad de Addison, no se dispone actualmente de evidencia suficiente que permita emitir una recomendación sobre el cribado sistemático de enfermedad autoinmune suprarrenal.

Recomendaciones

B	Se recomienda descartar enfermedad tiroidea autoinmune y enfermedad celíaca en el debut de la diabetes mellitus tipo 1 en niños y adolescentes.
√	Este estudio debe de hacerse cada 2 años durante los primeros 10 años de evolución de la enfermedad y, posteriormente, cada 5 años.

3. Educación diabetológica

3.1. Educación estructurada dirigida a familiares y/o pacientes con diabetes mellitus

Preguntas para responder

- ¿Son efectivos los programas educativos estructurados dirigidos a personas con diabetes mellitus tipo 1 y a sus familiares?

La educación del paciente con DM1 es fundamental para un adecuado control de la enfermedad. El objetivo es capacitar al paciente para asumir el control de su enfermedad para ser autónomo, integrando el tratamiento en su vida cotidiana.

Según la ISPAD^{21:26}, los aspectos que caracterizan un programa educativo estructurado son los siguientes:

- Comprende un plan de estudios estructurado, acordado y escrito.
- Es impartido por educadores formados.
- Tiene una calidad asegurada.
- Existe una evaluación adecuada del programa.

Resumen de la evidencia

Los programas educativos estructurados dirigidos a adultos con diabetes mellitus tipo 1 mejoran su calidad de vida²⁷. ECA 1+

Los programas que incluyen terapia cognitiva conductual, terapia familiar y formación en habilidades prácticas y diabetes mejoran el control metabólico y disminuyen el riesgo de complicaciones agudas²⁸. ECA 1+

Los estudios realizados con niños indican que no parece tan importante el carácter estructurado de los programas como que se impartan e incluyan todos los contenidos educativos²⁸. ECA 1+

Hay evidencia que indica que los programas educativos específicos sobre hipoglucemia son efectivos para prevenir esta complicación y mejorar su manejo, y que los programas educativos específicos sobre manejo de la insulina mejoran el control metabólico y la calidad de vida^{29; 30; 31}.

**ECA
1+**

Recomendaciones

A	Todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 deberían tener acceso a un programa de educación en diabetes impartido por un equipo multidisciplinar (médicos, enfermeras educadoras, psicólogos, dietistas, etc.) con competencias específicas en diabetes, tanto en la fase del diagnóstico como posteriormente, en base a sus necesidades.
A	En casos de hipoglucemias repetidas, se debería ofertar al paciente con diabetes y a sus familiares un programa de educación específico.

3.2. Educación dirigida a pacientes y familiares

Preguntas para responder

- Educación estructurada dirigida a familiares y personas con diabetes mellitus tipo 1: ¿cuándo, cómo, por quién y con qué contenidos impartirla?

Existe gran heterogeneidad en relación al contenido y características de los programas educativos estructurados. El conocimiento sobre los aspectos que aumentan la efectividad de estas intervenciones educativas permitirá optimizar su aplicación y mejorar los resultados en salud.

Resumen de la evidencia

Dada la heterogeneidad de la intervenciones analizadas en la evidencia científica disponible, las recomendaciones que se han elaborado sobre esta cuestión se basan en los documentos de consenso publicados por las siguientes organizaciones internacionales: *National Institute for Clinical Excellence* (GPC NICE 2004)³², *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD)^{33; 34}, *National Standards for Diabetes Self-Management Education. Diabetes Care* (EAMD), emitidas por el grupo de trabajo de la Asociación Americana de Educadores en Diabetes y la *American Diabetes Association* y representantes de *American Dietetic Association, the Veteran's Health Administration, the Centres for Disease Control and Prevention, the Indian Health Service* y *the American Pharmaceutical Association*^{35; 36} y *Teaching letters* elaboradas por el Grupo de Estudio sobre Educación en Diabetes de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD)^{37; 38}.

Consenso
de expertos
4

Recomendaciones

D	La educación estructurada en diabetes debe impartirse en las siguientes circunstancias: • En el momento del diagnóstico (educación de supervivencia). • En el periodo que sigue al diagnóstico (educación de profundización y refuerzo). • A largo plazo: con ocasión de revisiones periódicas sobre autocuidados y necesidades educativas, según se logren o no los objetivos acordados entre el paciente y el profesional.
D	La educación estructurada en diabetes debe impartirse a las siguientes personas: • Todos los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1. • Los padres y cuidadores en los casos en los que exista dependencia por razones de edad o discapacidad. • Las personas que constituyen el entorno escolar de los niños o jóvenes: profesores, cuidadores, etc.
D	Profesionales que deben impartir la educación estructurada sobre diabetes: • Equipos multidisciplinares: los miembros de estos equipos deben contar con competencias y habilidades que les permitan transmitir la información de forma eficaz. Debe existir suficiente disponibilidad de profesionales como para que sea posible organizar programas educativos reglados para grupos. El equipo debería incluir, como mínimo, especialistas en endocrinología, endocrinología pediátrica y enfermeras educadoras en diabetes. También sería deseable que se incluyeran psicólogos en estos equipos para las personas que lo necesiten. • A nivel extrasanitario juegan un importante papel las asociaciones de personas con diabetes, que imparten programas educativos para grupos específicos (campamentos para niños, pacientes ancianos, charlas divulgativas, convivencias, etc.). Los miembros del equipo educativo deberían caracterizarse, además de por su capacidad de empatía, por su flexibilidad y capacidad de comunicación.

D	Métodos y materiales educativos que deben emplearse al impartir educación estructurada sobre diabetes: • Sesiones formativas presenciales utilizando medios audiovisuales, alimentos, objetos relacionados con el aprendizaje sobre alimentación: juegos, alimentos de plástico, carteles descriptivos para facilitar el entendimiento. • Métodos complementarios: - o Libros y folletos: se debe hacer un gran esfuerzo para que las directrices incluidas en estos materiales resulten útiles en el manejo diario de la enfermedad. - o Internet: debido a la ausencia de certificaciones estandarizadas estables sobre el origen, procedencia y credibilidad de los contenidos que circulan por Internet, es importante facilitar direcciones de páginas de consulta fiables y que el educando disponga de un conocimiento básico sobre la enfermedad y su manejo clínico para una correcta interpretación de la información disponible. - o Medios de comunicación: prensa, revistas, televisión y radio. - o Tarjetas, brazaletes o collares de identificación y equipos para el transporte y almacenaje de los dispositivos de insulina. - o Datos sobre asociaciones de personas con diabetes y otros grupos de apoyo. - o Apoyo psicológico en el momento del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1. - o Teléfonos de contacto en caso de emergencias. - o Otras técnicas de información y comunicación (telemedicina, blogs, etc.).
D	Aspectos que debe incluir la educación estructurada sobre diabetes: Nivel 1: Educación de supervivencia • Qué es la diabetes mellitus. Tipos de diabetes. • Síntomas de la diabetes mellitus tipo 1. • Qué es la insulina. Tratamientos con insulina.

D	• Qué es la glucosa y objetivos de glucemia. • Consejos dietéticos básicos. • Complicaciones agudas (hipoglucemia, hiperglucemia y cetosis) • Situaciones especiales (diabetes mellitus tipo 1 en el colegio, enfermedades intercurrentes, celebraciones gastronómicas, eventos, viajes, etc.). • Repercusiones psicológicas de la enfermedad; identificación de creencias previas, temores y expectativas. • Técnicas de la inyección de insulina y glucagón. • Técnicas de autoanálisis de sangre capilar con el medidor de glucosa. • Técnica de autoanálisis de orina, medición de cetonuria, cetonemia e interpretación de resultados. Nivel 2: Educación avanzada • Fisiopatología, epidemiología y clasificación de la diabetes. • Tipos de insulinas: absorción, perfiles de acción, variabilidad y ajustes. • Planificación de la alimentación: consejo cualitativo y cuantitativo sobre ingesta de principios inmediatos y fibra; con especial atención a la ingesta de carbohidratos. • Objetivos de control, incluyendo el concepto de hemoglobina glicosilada. • Refuerzo de los conocimientos sobre las complicaciones agudas. • Resolución de problemas y ajustes en el tratamiento. • Complicaciones micro y macrovasculares: prevención y seguimiento. • Ajuste de las pautas de insulina y de la alimentación en situaciones especiales, como ejercicio físico, vacaciones y viajes. • Tabaco, alcohol y otras drogas.
---	---

D	• Adaptación a la vida laboral y conducción de vehículos. • Sexualidad, anticoncepción, fármacos teratogénicos, embarazo y lactancia. • Actualización en la investigación sobre diabetes mellitus tipo 1. • Bombas de infusión continua. • Cuidados de los pies.
D	Métodos para impartir educación estructurada sobre diabetes: Existen diversos métodos que han sido utilizados con éxito en la educación sobre diabetes. La elección de uno u otro dependerá de las características del paciente, de la situación de la enfermedad y de la capacidad de cada equipo o centro. Educación individualizada. • Se debe proporcionar un programa intensivo individualizado a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de reciente diagnóstico y en el caso de embarazo. Educación en grupos. • Los grupos se deben organizar en función de la edad, antecedentes socioculturales, etc. Es deseable que en los grupos participen también miembros de la familia y amigos de los pacientes. La educación grupal debe incluir los siguientes aspectos: - o Enseñanza estructurada mediante clases expositivas. - o Grupos de discusión, con análisis de las percepciones y experiencias de todos los integrantes del grupo. - o Identificación de miedos y ansiedades. - o Evaluación de necesidades y expectativas. - o Manifestación de experiencias personales sobre hipoglucemia, actividad física, reacción al estrés, etc. - o Métodos audiovisuales. - o Material educativo de apoyo que el paciente pueda consultar en su domicilio.

D	Características que deben tener los programas de educación estructurada sobre diabetes: • Implicar activamente a los pacientes en todas las etapas del programa educativo (diseño, implementación, evaluación), aportándoles las herramientas necesarias para que tomen las mejores decisiones relacionadas con su salud. • Establecer las ventajas de aprender nuevas habilidades, entre ellas las del control diario del tratamiento. • Valorar las necesidades educativas de cada paciente. • Valorar las percepciones personales de los pacientes. • Ser flexibles, de forma que los programas se adapten a las necesidades educativas, sociales y culturales específicas. • Contar con objetivos educativos consensuados con los pacientes. Las expectativas de profesionales y de pacientes pueden diferir; por lo que es importante llegar a acuerdos sobre objetivos comunes, que pueden variar con el tiempo y precisan de revisión continua. Cualquier objetivo terapéutico planteado debe ser alcanzable. • Contar con un plan de estudios y con horario establecido. • No elaborar un programa muy concentrado y programar pausas frecuentes. • Programar clases teóricas que no superen el 25% del tiempo total, e incluir un periodo para plantear y responder preguntas. • Prestar atención a la elección de las palabras y expresiones, evitando un lenguaje excesivamente técnico. • Aportar información uniforme y concordante entre los diferentes miembros del equipo. • Planificar reuniones entre los profesionales implicados, para intercambiar ideas, discutir casos y revisar el programa y los métodos. • Facilitar que los adultos participen en su propio cuidado de salud a través de la posibilidad de realizar juicios y elecciones sobre sus propios cuidados. • Es recomendable establecer un proceso dinámico de contacto con el paciente, bien a través de las visitas médicas, grupos de discusión entre pacientes, contacto telefónico o sistemas informáticos.
---	--

D	Otras consideraciones: • Comentar cualquier cambio que haya tenido lugar a nivel biomédico (nuevas necesidades de tratamiento con insulina, estrategias de monitorización de glucemias, aparición de complicaciones oculares, etc.). • Evaluación: el programa educativo y los objetivos establecidos deberían poder ser evaluados mediante indicadores de procedimiento y resultados. • Deben contemplarse todos los elementos necesarios para que pueda desarrollarse el programa de educación terapéutica: espacio necesario, personal cualificado suficiente, material educativo necesario y agendas laborales y cronogramas.
---	---

3.3. Modalidades de apoyo comunitario

Preguntas para responder

- ¿Son eficaces las modalidades de apoyo comunitario o extrasanitario (centros escolares, asociaciones de diabéticos, etc.) dirigidas a personas con diabetes mellitus tipo 1?

La DM1 tiene un impacto importante en el estilo de vida de los pacientes, así como en su nivel de autoestima. En la forma de enfrentarse a esta enfermedad influyen tanto las características psicológicas de la persona como sus relaciones sociales. Los pacientes con DM1 y sus familias y cuidadores, a través del contacto e implicación con diferentes grupos de apoyo comunitario, pueden conseguir información para enfrentarse a las necesidades y a los problemas que pueden surgir a lo largo del desarrollo de la enfermedad. Si bien estas modalidades de apoyo comunitario son consideradas positivas en la evolución de la enfermedad, es de interés conocer su efectividad en términos de salud.

Resumen de la evidencia

Las redes sociales son factores clave en el control de la diabetes mellitus tipo 1 ³⁹ .	E. cohortes 2+
--	---------------------------

Los sistemas de terapia familiar y los programas de tutorías con actividades sociales y educativas en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1 son efectivos en la reducción de los conflictos familiares relacionados con la diabetes ⁴⁰ .	ECA 1+
--	-------------------

El apoyo de amigos y familia en un programa de intervención dirigido a niños permite obtener mayores niveles de conocimiento de diabetes y autoestima ^{40; 41} .	E. cohortes 2+
---	---------------------------

Los campamentos de verano son efectivos para mejorar la adherencia al tratamiento y el control metabólico ^{42; 43; 44; 45} .	E. cohortes 2+
---	---------------------------

Recomendaciones

B (adultos)/ A (niños)	Se debería ofrecer información actualizada a los adultos, y a niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 junto a sus familias en el momento del diagnóstico, y de forma periódica a partir de entonces, sobre la existencia de grupos de apoyo a diabéticos, tanto en el ámbito local como nacional y la forma de contactar con ellos. (Anexo 11.1.)
B	Los equipos de cuidados en diabetes deberían ser conscientes de que un pobre apoyo psicosocial tiene un impacto negativo sobre diversos resultados de la diabetes mellitus tipo 1 en niños y jóvenes, incluyendo el control glucémico y la autoestima.
A	A los jóvenes con diabetes mellitus tipo 1 se les debería ofrecer estrategias de apoyo específicas, como tutorías sobre autoanálisis apoyado en solución de problemas, para mejorar su autoestima y el control glucémico, así como convivencias para el intercambio de experiencias, para reducir los conflictos relacionados con la diabetes entre miembros de la familia.
√	No existe una relación formal entre los servicios de atención sanitaria y las asociaciones de diabéticos. Esta relación puede ser beneficiosa siempre y cuando las actuaciones sean confluentes. Sería aconsejable que en las asociaciones de diabéticos participara algún médico y/o enfermera educadora en diabetes, como apoyo técnico a las actividades a desarrollar.

4. Alimentación

Preguntas para responder

- ¿Cuál es la alimentación más adecuada para las personas con diabetes mellitus tipo 1?
- ¿Qué plan de alimentación es más aconsejable para las personas con diabetes mellitus tipo 1?

4.1. Características de la alimentación de personas con diabetes mellitus tipo 1

Es importante que la alimentación más adecuada para las personas con DM1 sea equilibrada, variada y responda a las necesidades calóricas, y tenga en cuenta las variaciones glucémicas con las ingestas y la relación con el tratamiento insulínico. De cara a un mejor control metabólico y a la prevención de complicaciones, es muy importante que las personas con esta enfermedad conozcan y comprendan la estrecha relación existente entre alimentación y complicaciones.

La evidencia sobre alimentación en la DM1 incluida en esta GPC procede de una RS de alta calidad publicada en el año 2010⁴⁶, actualizada mediante estudios publicados con posterioridad o que no estaban no incluidos en ella.

Resumen de la evidencia

4.1.1. Hidratos de carbono

La regularidad en la ingesta de hidratos de carbono ha demostrado mejorar el control de la glucemia ^{47; 48; 49} .	ECA 1+
---	-----------

El ajuste de las dosis de insulina basado en la ingesta planificada de hidratos de carbono mejora el control metabólico y la calidad de vida sin producir efectos adversos ^{31; 50; 51} .	ECA 1+
--	-----------

4.1.2. Sacarosa (azúcar de mesa)

La ingesta total de hidratos de carbono es el principal determinante de los niveles de la glucemia posprandial, independientemente de que la fuente sea sacarosa o almidón^{52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 61; 62}.

ECA
1+

4.1.3. Edulcorantes

La ingesta de edulcorantes artificiales acalóricos no tiene efectos significativos sobre el control metabólico a corto plazo en personas con diabetes mellitus tipo 1^{56; 63; 64; 65; 66}.

E. observa-
cionales
2+

El consumo de fructosa en porcentajes de entre 15% y 20% de la ingesta calórica produce un aumento significativo de los niveles de los de LDL-colesterol y triglicéridos plasmáticos en hombres con y sin diabetes⁶⁷.

RS E.
observa-
cionales
2++

4.1.4. Índice glucémico

El uso del índice glucémico y la carga glucémica pueden proporcionar un modesto beneficio adicional al que aportan otras intervenciones, como el recuento de hidratos de carbono. Sin embargo, los estudios que analizan el efecto del índice glucémico sobre el control metabólico presentan gran variabilidad en cuanto a la definición de índice glucémico e importantes factores de confusión, por lo que no es posible obtener una información concluyente a partir ellos^{46; 68}.

RS de ECA
1++

4.1.5. Fibra

La evidencia disponible sobre la ingesta de fibra en la dieta en personas con diabetes mellitus tipo 1 no presenta resultados concluyentes en cuanto a su efecto sobre el control metabólico^{69; 70; 71; 72; 73; 74; 75; 76; 77; 78}.

ECA
1+

La dieta rica en fibra total y soluble se asocia con menor riesgo cardiovascular por su efecto reductor del colesterol plasmático total en un 2-3%, y el LDL-colesterol en un 7% en personas con diabetes⁷⁹.

RS E.
observa-
cionales
2++

4.1.6. Proteínas

No se dispone de evidencia directa sobre el efecto de la ingesta de proteínas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, ya que los estudios encontrados incluyen sólo pacientes con DM2^{80; 81; 82; 83; 84; 85; 86}.

RS de ECA
1++
ECA
1+

4.1.6.1. Proteínas en pacientes con nefropatía

La dieta con ingesta proteica menor de 0,8 g/kg/día mejora la albuminuria en personas con nefropatía diabética, pero no se ha demostrado ningún efecto sobre el filtrado glomerular^{87; 88; 89; 90; 91; 92; 93; 94}.

RS de ECA
1++
ECA
1+

4.1.7. Dieta para la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular

Las intervenciones nutritivas cardioprotectoras, como la reducción de ácidos grasos saturados, ácidos grasos trans y el colesterol de la dieta, reducen el riesgo cardiovascular y mejoran el pronóstico de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1^{31; 95; 96; 97; 98; 99; 100}.

E. observacionales
2+

Recomendaciones

Recomendaciones generales	
✓	Las recomendaciones de nutrición para un estilo de vida saludable válidas en la población general también son apropiadas para las personas con diabetes mellitus tipo 1. Actualmente, se encuentran disponibles varias opciones de insulina, lo que permite adaptar el régimen de insulina más adecuado a los gustos y elecciones alimentarias de las personas con diabetes mellitus tipo 1 en el contexto de una alimentación saludable.
✓	La mejoría del control glucémico con la terapia de insulina se asocia a menudo con aumento del peso corporal. Debido a que el potencial aumento de peso puede afectar negativamente a la glucemia, lípidos, presión arterial y a la salud general, es conveniente prevenirlo.
✓	Aunque el contenido de hidratos de carbono de la comida determina la dosis de insulina preprandial, también debería prestarse atención a la ingesta total de proteínas y grasas.

Hidratos de carbono	
A	La dosis de insulina debe ajustarse a la ingesta de hidratos de carbono en personas con diabetes mellitus tipo 1. Esta recomendación debe acompañarse del apoyo de los profesionales sanitarios mediante una educación nutricional global.
A	En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, los alimentos con azúcar de mesa pueden ser sustituidos por alimentos que contengan otras fuentes de hidratos de carbono.
√	Si se ingiere un alimento con un alto contenido de sacarosa, se debe intentar ralentizar su absorción asociando su ingesta con alimentos con grasa o fibra.
Edulcorantes artificiales	
B	En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 es preferible el uso de edulcorantes artificiales que no interfieren en el incremento glucémico (ver Anexo 2).
B	Se recomienda evitar el abuso de bebidas y alimentos edulcorados con fructosa. Esta recomendación no debe hacerse extensiva a la fructosa contenida en frutas y verduras, ya que éstos son alimentos sanos que proporcionan cantidades pequeñas de fructosa en una dieta habitual.
Índice glucémico	
√	En el caso de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que estén valorando la planificación de la dieta exclusivamente en base al índice glucémico de los alimentos, los profesionales sanitarios deben informarles sobre la falta de evidencia concluyente respecto a sus beneficios.
Fibra	
A	Las recomendaciones sobre la ingesta de fibra en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 son similares a las de la población general, es decir, se aconseja una dieta que contenga de 25 a 30 g de fibra/día, con especial énfasis en el consumo de fibra soluble (de 7 a 13 g).
Proteínas en pacientes con nefropatía	
A	En personas con nefropatía diabética se recomienda una ingesta proteica inferior a 0,8 g/kg/día.
A	En personas con nefropatía diabética avanzada (insuficiencia renal crónica en fases 3-5) se debe vigilar una posible hipoalbuminemia, modificando la ingesta proteica y calórica de forma que se prevenga la malnutrición.

Dieta para la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular	
B	Se deben implementar intervenciones nutricionales que mejoren el control metabólico y el perfil lipídico para la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

4.2. Plan de alimentación aconsejable para los pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Existen muchas posibilidades a la hora de planificar la alimentación para personas con DM1. La elección dependerá de las características de cada persona y de la disponibilidad de recursos —recursos materiales y profesionales con experiencia— para elegir un modelo u otro.

4.2.1. Método basado en menus (Anexo 4)

Se basa en la utilización de planes de alimentación predefinidos y adaptados a menús diarios, manteniendo unos parámetros nutricionales adecuados.

4.2.2. Método basado en raciones (Anexo 5)

Se basa en el recuento de todos los nutrientes básicos: grupo de los HC, grupo de las proteínas y grupo de los lípidos o grasas, contemplando así una cantidad y distribución correcta de los mismos en el contexto de una alimentación saludable.

Para facilitar su empleo se establecen 6 grupos de alimentos en función de la proporción más importante de los nutrientes que contengan:

1. Lácteos (HC).
2. Farináceos (HC).
3. Verduras y ensaladas (HC).
4. Frutas (HC).
5. Proteínas.
6. Grasas.

Se incluye el concepto *ración* como terminología cuantitativa que se define como la cantidad de alimento que contiene 10 gramos de cada uno de los nutrientes principales. Por ejemplo:

20 gramos de pan contienen 10 gramos de hidratos de carbono = 1 ración.

50 gramos de carne contienen 10 gramos de proteínas = 1 ración.

10 gramos de aceite contienen 10 gramos de grasas = 1 ración.

4.2.3. Sistema de intercambio y equivalencias (Anexo 6)

El sistema de intercambio y equivalencias se fundamenta en una ampliación del método basado en raciones de forma que se ha creado un listado de alimentos agrupados por valores de nutrientes similares. Esto permite, dentro del plan prescrito, intercambiar alimentos equivalentes, ofreciendo mayor variedad y más libertad para la confección y adaptación del menú.

La aplicación correcta requiere que la persona demuestre deseo de aprender y reciba un adiestramiento adecuado.

4.2.4. Sistema basado en el recuento de raciones de hidratos de carbono

Se basa en el concepto de que la cantidad y distribución de hidratos de carbono aportados en la alimentación es el factor que más influye en la glucemia posprandial, aunque sea también importante prestar atención a las proteínas y a las grasas.

Resumen de la evidencia

La evidencia disponible sobre la efectividad de los planes de alimentación es escasa y no aporta resultados concluyentes en cuanto al efecto sobre el control metabólico y la calidad de vida^{101; 102; 103}.

ECA
1+

Recomendaciones

√

Es necesario ajustar el plan de alimentación a la edad, pauta de insulina, actividad física, peso y situación personal (embarazo, hipercolesterolemia, etc.) del paciente y a su capacidad de comprensión.

5. Ejercicio físico

La realización de actividad física regular constituye, junto con la dieta equilibrada, uno de los pilares básicos del tratamiento de la DM.

Los cambios metabólicos y hormonales en respuesta al ejercicio dependen de varios factores: intensidad y duración del ejercicio, grado de control metabólico, tipo y dosis de insulina administradas antes del ejercicio, zonas de inyección y tiempo entre la administración de insulina y la última ingesta realizada.

5.1. Beneficios del ejercicio físico en los pacientes DM1

Preguntas para responder

- ¿Cuáles son los beneficios del ejercicio físico para las personas con diabetes mellitus tipo 1?

Resumen de la evidencia

En personas con diabetes mellitus tipo 1, la evidencia científica aporta resultados poco concluyentes en cuanto al efecto del ejercicio físico regular sobre el control metabólico (HbA_{1c}), ya que algunos estudios encuentran efectos beneficiosos en los pacientes que lo practican^{104; 105; 106; 107}, mientras que otros^{108; 109; 110; 111; 112; 113} no encuentran diferencias significativas con las personas que no practican actividad física de forma regular.

El análisis por grupos de edad permite identificar que los escasos estudios realizados en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 indican un efecto beneficioso del ejercicio físico sobre el control metabólico^{104; 105; 106; 114}.

RS
1++/2++
ECA
1+
E. observacionales
2+

ECA
1+
E. observacionales
2+

La mayoría de los estudios demuestran que la práctica de ejercicio físico tiene un efecto positivo en el perfil lipídico, disminuyendo el LDL-colesterol y la concentración de triglicéridos, aumentando el colesterol HDL y el cociente colesterol HDL/colesterol total^{108; 109; 111; 112}.

RS
1++/2++
ECA
1+

No obstante otros estudios no han demostrado cambios significativos en el perfil lipídico^{110; 115}.

En cuanto a los efectos sobre la tensión arterial, una revisión sistemática demuestra que la práctica de ejercicio disminuye la presión arterial¹¹², sin embargo un estudio descriptivo¹¹⁰ no encontró cambios significativos.

RS
1++
E.
descriptivo
3

El ejercicio físico conduce a un aumento de la sensibilidad a la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, que está asociado con una reducción en el aporte de insulina exógena¹¹² aproximadamente un 5%¹¹¹.

RS
1++/2++
RS
1++

Recomendaciones

A	En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 se recomienda la práctica de ejercicio físico, especialmente por su efecto positivo sobre el perfil lipídico y sobre la presión arterial.
A	En niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 se debe de enfatizar más la recomendación de practicar ejercicio físico ya que existe cierta evidencia que indica beneficios del mismo sobre el control metabólico.

5.2. Tipo, intensidad y duración del ejercicio físico en personas con diabetes mellitus tipo 1

Preguntas para responder

- ¿Qué tipo de ejercicio es más recomendable para las personas con diabetes mellitus tipo 1?

Resumen de la evidencia

En niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1, la práctica de ejercicio entre moderado a intenso, de tres a cinco veces por semana, durante 20 a 60 minutos, produce una mejoría significativa en el control metabólico^{104; 106; 116}.

ECA
1+
RS de E.
observacio-
nales
2++
E. observa-
cional
2+

El ejercicio físico de intensidad moderada durante 30 minutos al día o 3-4 horas a la semana tanto aeróbico como anaeróbico, tiene efectos beneficiosos en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1¹¹¹.

RS de E.
observacio-
nales
2++

No está clara la relación entre las características del ejercicio físico y los efectos sobre el control metabólico^{109; 113; 115; 117; 118}.

ECA no alea-
torizado
1-
E. observa-
cional
2+

Recomendaciones

A	Las personas con diabetes mellitus tipo 1 deben ser animadas a realizar ejercicio físico de forma regular.
A	Se aconseja a las personas con diabetes mellitus tipo 1 realizar ejercicio físico moderado durante al menos 135 minutos a la semana, sin estar más de dos días consecutivos sin realizar ejercicio físico.

√	Las personas con diabetes mellitus tipo 1 y sus familias deben ser informadas de que pueden participar en todas las formas de ejercicio físico, siempre y cuando sepan realizar los ajustes adecuados con la ingesta y la insulina.
√	Las personas con diabetes mellitus tipo 1 que deseen participar en deportes menos comunes y/o de riesgo deben recibir educación específica al respecto, siendo aconsejable que no lo realicen en solitario.
√	Las personas con diabetes mellitus tipo 1 y sus familias deben ser animadas a monitorizar los niveles de glucosa en sangre antes y después del ejercicio para aprender sobre la respuesta glucémica en diferentes condiciones de ejercicio, y realizar los ajustes necesarios antes, durante o después del mismo.
√	Las personas con diabetes mellitus tipo 1 y sus familias deben ser informadas del riesgo de hipoglucemia tardía en situaciones de ejercicio intenso y/o prolongado, para que tomen las precauciones necesarias.
√	Las personas con diabetes mellitus tipo 1 y sus familias deben ser informadas que el ejercicio está contraindicado en caso de existir niveles elevados de glucosa en sangre, y/o cuerpos cetónicos en sangre o en orina.
√	Los jóvenes y adultos con diabetes mellitus tipo 1 que desean realizar ejercicio físico intenso deben consultar previamente al médico para descartar la existencia de complicaciones microvasculares que lo contraindique.

6. Control glucémico

6.1. Hemoglobina glicosilada

Preguntas para responder

- ¿Cuáles son las cifras objetivo de la hemoglobina glicosilada?
- ¿Cuáles son los criterios para la estandarización y la presentación de resultados analíticos de la hemoglobina glicosilada?

El riesgo de enfermedad arterial y de complicaciones microvasculares en personas con diabetes está relacionado con un inadecuado control metabólico a lo largo del tiempo. La hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) ha demostrado ser un buen índice del control metabólico, pero, dado que un control muy estricto se asocia con mayor número de episodios de hipoglucemia, es importante identificar el valor óptimo de este parámetro que debe orientar el tratamiento de personas con diabetes.

6.1.1. Cifras objetivo de la hemoglobina glicosilada

Resumen de la evidencia

La terapia intensiva con niveles medios de HbA_{1c} de 7% reduce el riesgo de complicaciones microvasculares aunque aumenta el riesgo de hipoglucemia^{119; 120}. ECA 1+

Niveles de HbA_{1c} mayores de 7% aumentan el riesgo de muerte cardiovascular y de muerte por todas las causas^{121; 122}. RS de ECA 1++

Recomendaciones

A	Se recomienda informar a las personas con diabetes mellitus tipo 1 y a sus familias de los beneficios de un control metabólico a largo plazo con niveles de HbA _{1c} inferiores a 7% (46 mmol/mol) sin hipoglucemias incapacitantes, por lo que el conjunto de cuidados debe estar diseñado para alcanzar estos objetivos.
√	Los objetivos del tratamiento deben individualizarse y acordarse con el paciente, valorando riesgos y beneficios.
√	Los objetivos deben ser menos exigentes en personas con antecedentes de hipoglucemia severa, no reconocimiento de hipoglucemias, pacientes con expectativas de vida limitadas, niños de corta edad y pacientes con enfermedades concomitantes.
D	Se recomienda emitir los resultados de HbA _{1c} en dos tipos de unidades de manera simultánea en todos los informes de laboratorio: Unidades NGSP/DCCT % (con un decimal) y IFCC (mmol/mol) (sin decimales).

6.2. Sistemas de monitorización continua de glucosa

Preguntas para responder

- ¿Los sistemas de monitorización continua de glucosa permiten mejorar el control metabólico?

En las personas con DM1 se considera adecuado evaluar los niveles de glucemia en diferentes momentos a lo largo del día: antes y después de las comidas; antes, durante y después del ejercicio, y ocasionalmente durante la noche. Sin embargo, las mediciones intermitentes mediante glucemia capilar no siempre proporcionan suficiente información sobre el momento en que cambia la glucemia y, en su caso, con qué rapidez y en qué dirección. Para superar estas limitaciones, desde hace más de 50 años se han intentado desarrollar sistemas que permitan una monitorización continua de la glucosa (MCG) en líquido intersticial.

Por un lado, se han buscado sistemas no invasivos para la monitorización continua: sensores electroquímicos enzimáticos, de espectroscopia, infrarrojos u otros, aunque actualmente la mayoría están en fase de desarrollo^{123; 124; 125}.

Los sistemas de MCG comercializados en la actualidad son invasivos y miden el contenido de glucosa en fluido intersticial usando un sensor electroquímico enzimático insertado subcutáneamente (sistemas Dexcom®, Medtronic® y Navigator®), u obteniendo muestras de líquido intersticial mediante técnicas de microdiálisis (Menarini®)^{126; 127}. Estos dispositivos exigen para su calibración mediciones de glucemia capilar¹²⁸.

Además, hay que diferenciar dos tipos de MCG en función de la forma en que se realiza la lectura de los datos: con lectura retrospectiva o a tiempo real.

En los sistemas con lectura retrospectiva, la información se descarga tras su uso, lo que permite realizar ajustes en la terapia del paciente con diabetes. Inicialmente, el periodo de lectura era de 72 horas; actualmente, alcanza hasta una semana.

En los sistemas a tiempo real la información es procesada mediante un programa informático, proporcionando una lectura de la glucemia intersticial cada pocos minutos, lo que permite realizar ajustes de la terapia en tiempo real. Además, estos sistemas permiten analizar tendencias y programar alar-

mas de hipoglucemia e hiperglucemia y alarmas predictivas. La duración de los sensores a tiempo real comercializados actualmente es de aproximadamente una semana. La evolución tecnológica de los MCG es rápida y constante de forma que sigue dando lugar a mejoras de los sistemas de monitorización.

Resumen de la evidencia

Los sistemas de monitorización continua de la glucosa (tanto retrospectiva como a tiempo real) desarrollados en los últimos años, han demostrado una discreta mejoría a un año de seguimiento del control metabólico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1 ^{129; 130; 131; 132; 133; 134; 135}. **ECA**
1+

Recomendaciones

A	Aunque la monitorización continua de glucosa puede ser un instrumento para mejorar o mantener el control metabólico en pacientes motivados y entrenados en el tratamiento intensivo siempre que se use de manera continua, no se recomienda su uso universal para personas con diabetes mellitus tipo 1.
----------	--

6.3. Manejo clínico hospitalario o ambulatorio de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en el momento del diagnóstico

Preguntas para responder

- ¿Cuáles son los beneficios e inconvenientes del manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 1 en el hospital en el momento del diagnóstico, frente al manejo a nivel ambulatorio?

Tradicionalmente en nuestro contexto sanitario, cuando una persona es diagnosticada de diabetes mellitus tipo 1 se le ingresa en un hospital con el objetivo de normalizar los niveles de glucemia y controlar los síntomas y las complicaciones de la enfermedad. Esta hospitalización se aprovecha además para educar al paciente y a sus familiares sobre la enfermedad. Es de interés analizar la efectividad de intervenciones que se realizan en otros contextos sanitarios, como el tratamiento ambulatorio o domiciliario, que, en el caso de demostrar su utilidad, podrían plantearse como alternativas a la hospitalización y evitar así el estrés asociado al ingreso hospitalario.

Resumen de la evidencia

La educación ambulatoria en el debut de la diabetes mellitus tipo 1 es tan eficaz como la hospitalización, siempre que el paciente clínicamente esté bien, su domicilio esté próximo al hospital y exista una organización sanitaria hospitalaria que lo permita (hospital de día de 12 horas y teléfono de 24 horas)^{32; 136; 137; 138; 139; 140; 141; 142; 143}.

RS de ECA
1++

Recomendaciones

A	En el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1 se puede ofrecer asistencia y educación ambulatoria frente al manejo hospitalario, en función de las necesidades clínicas, circunstancias y deseos del paciente y de la proximidad del domicilio del paciente a los servicios sanitarios, siempre que no existan complicaciones agudas y que se garantice una infraestructura sanitaria suficiente para asegurar la calidad de la asistencia.
---	--

6.4. Preparaciones de insulina en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Preguntas para responder

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad de las diferentes preparaciones de insulina?

Desde los años ochenta están disponibles nuevas formas de insulina, denominadas «análogos de insulina», sintetizadas con técnicas de recombinación genética. Los análogos de acción rápida tienen menor tendencia a asociarse en complejos hexaméricos que la insulina humana y se absorben con más facilidad, por lo que su comienzo de acción es más rápido, el pico de acción más elevado y su duración más corta. Actualmente, en el mercado español existen tres productos con estas características: lispro, aspart y glulisina.

Los análogos de acción lenta (glargina y detemir) producen una liberación de insulina más prolongada y sin picos, con un menor riesgo de hipoglucemias.

Con los análogos de la insulina se ha buscado imitar el perfil fisiológico de secreción basal de insulina; mejorar el perfil farmacocinético de las insulinas convencionales para superar así las limitaciones que éstas presentaban.

6.4.1. Análogos de acción rápida vs. insulina humana

6.4.1.1. Adultos

Resumen de la evidencia

En pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1, el tratamiento con análogos de insulina de acción rápida produce una ligera mejoría en el control glucémico, (globalmente menos de 0,1% de HbA_{1c})^{144; 145; 146} y menos episodios hipoglucémicos^{147; 148; 149; 150; 151; 152; 153; 154; 155; 156} que el tratamiento con insulina humana.

RS de ECA
1++

Algunos estudios indican que el tratamiento con análogos podría mejorar la calidad de vida de los pacientes, aunque los resultados no son consistentes^{149; 155; 156; 157; 158; 159; 160; 161; 162; 163; 164; 165; 166; 167; 168}.

Sin embargo, se desconoce cómo incide este tratamiento en el desarrollo y en la evolución de complicaciones microvasculares, ya que no se dispone de datos a largo plazo.

Recomendaciones adultos

A

En adultos con diabetes tipo 1 no se pueden recomendar de forma generalizada los análogos de insulina de acción rápida, puesto presentan una efectividad similar a la insulina humana y no se dispone de evidencia que garantice su seguridad a largo plazo.

Sin embargo, al proporcionar mayor flexibilidad en su administración aumenta la satisfacción en los pacientes, lo que puede mejorar la adhesión al tratamiento. Por ello se aconseja realizar una valoración individualizada del tratamiento.

6.4.1.2. Niños y adolescentes

Resumen de la evidencia

En niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1, el tratamiento con análogos de insulina de acción rápida no ha demostrado diferencias en el control glucémico ni en la incidencia de episodios hipoglucémicos en comparación con los resultados obtenidos con la insulina humana^{145; 166; 169; 170; 171; 172; 173}. **RS de ECA 1++**

Recomendaciones

A	En niños y adolescentes con diabetes tipo 1 no se pueden recomendar de forma generalizada los análogos de insulina de acción rápida, puesto que presentan una efectividad similar a la insulina humana y no se dispone de evidencia que garantice su seguridad a largo plazo. Sin embargo, al proporcionar mayor flexibilidad en la administración aumenta la satisfacción en los pacientes lo que puede mejorar la adhesión al tratamiento. Por ello se aconseja realizar una valoración individualizada del tratamiento.
---	--

6.4.1.3. Embarazadas

Resumen de la evidencia

En mujeres embarazadas con diabetes mellitus tipo 1, los resultados de los estudios en cuanto a control metabólico, hipoglucemia y efectos adversos sobre el feto de los análogos de acción rápida vs. insulina humana no son consistentes^{174; 175; 176; 177; 178}. **ECA 1+**

Recomendaciones

A	En mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 se recomienda usar insulina humana por su eficacia demostrada y por su mayor seguridad frente a la utilización de los análogos.
---	---

6.4.2. Análogos de acción lenta vs. insulina humana

6.4.2.1. Glargina vs. insulina humana retardada (NPH)

6.4.2.1.1. *Adultos*

Resumen de la evidencia

En personas adultas con diabetes mellitus tipo 1, la glargina ofrece ventajas discretas frente a la insulina NPH con respecto al control metabólico y a la aparición de hipoglucemias. En cuanto a los efectos sobre la calidad los resultados no son concluyentes^{145; 179; 180; 181; 182; 183; 184; 185; 186; 187}.

RS
1++
ECA
1+
E. cohortes
2+

Recomendaciones

B	Puede recomendarse el uso glargina frente a NPH en adultos, aunque se debe tener en cuenta la falta de datos sobre su seguridad a largo plazo.
√	En cuanto a la seguridad de la glargina en el momento actual, se recomienda no adoptar medidas reguladoras ni encomendar un cambio de tratamiento de los pacientes que utilizan insulina glargina hasta que se publiquen los resultados de la evaluación del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA.

6.4.2.1.2. Niños y adolescentes

Resumen de la evidencia

En niños mayores de 6 años no se han demostrado diferencias significativas entre el tratamiento con glargina vs. insulina humana NPH en cuanto a control metabólico, hipoglucemia y calidad de vida^{145; 188; 189; 190}. **ECA 1+**

Se ha encontrado una mayor tasa de episodios de cetoacidosis con insulina glargina que con insulina NPH¹⁹¹.

Recomendaciones

B	No se recomienda el uso generalizado de glargina en niños con diabetes mellitus tipo 1 mayores de 6 años, puesto que no se ha demostrado un beneficio respecto al uso de NPH. Por ello se recomienda individualizar el tratamiento en función de las preferencias y circunstancias de cada paciente.
√	No se recomienda el tratamiento con glargina en niños con diabetes mellitus tipo 1 de 6 años o menos, dado que no existe evidencia que permita comparar glargina vs. NPH en este grupo de edad y existiendo, además, una alternativa terapéutica eficaz y segura.

6.4.2.1.3. Embarazadas

Resumen de la evidencia

Una RS¹⁷⁸ ha analizado la seguridad de los análogos durante el embarazo. Los resultados indican una tasa semejante de malformaciones congénitas con insulina glargina que con insulina humana. **RS de E. observacionales 2++**

Recomendaciones

B	Por el momento y a la espera de nuevas evidencias sobre la seguridad de glargina, se recomienda la utilización de NPH como insulina basal durante el embarazo. De forma individual, podría plantearse su utilización en los casos de empeoramiento significativo del control metabólico con NPH o ante la presencia de hipoglucemias.
---	---

6.4.2.2. Detemir vs. insulina humana

6.4.2.2.1. *Adultos*

Resumen de la evidencia

En pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1, detemir proporciona un mejor control metabólico y menor tasa de hipoglucemias que la insulina humana retardada NPH^{179; 180}. **RS de ECA 1++**

Recomendaciones

A	Puede recomendarse el uso de detemir frente a NPH en adultos con diabetes mellitus tipo 1, aunque se debe tener en cuenta la falta de datos sobre la seguridad a largo plazo de esta insulina.
---	--

6.4.2.2.2. *Niños y adolescentes*

Resumen de la evidencia

La limitada evidencia disponible no muestra beneficios de detemir, frente a insulina NPH, en niños con diabetes mellitus tipo 1, en cuanto a control glucémico e hipoglucemia diurna, aunque detemir podría ser una alternativa en caso de hipoglucemias nocturnas¹⁹². **ECA 1+**

Recomendaciones

A	No se puede recomendar el uso generalizado de detemir en niños con diabetes mellitus tipo 1, aunque esta terapia debe ser considerada en niños con hipoglucemias nocturnas o riesgo de las mismas.
---	--

6.4.2.3. Glargina vs. detemir

Resumen de la evidencia

Los análogos glargina y detemir no han demostrado diferencias significativas entre ellos en cuanto al control metabólico ni al riesgo de hipoglucemia global, aunque el detemir parece presentar menor riesgo de hipoglucemia severa y nocturna que la glargina.

ECA
1+

La diferencia clínica más relevante entre glargina y detemir, es la necesidad de 2 dosis que presentan algunos pacientes en el caso de detemir, aspecto que afecta a la calidad de vida^{193, 194, 195}.

Recomendaciones

A	Tanto insulina detemir como glargina tienen efectos semejantes en adultos con diabetes mellitus tipo 1 en cuanto a control metabólico e hipoglucemia, siendo la insulina glargina la que puede aportar una mayor de vida a los pacientes ya que la insulina detemir debe administrarse en algunos casos dos veces al día.
---	---

6.5. Indicaciones de la bomba de infusión subcutánea continua de insulina (bomba de insulina o ISCI)

Las personas con DM1 para poder mejorar su control metabólico deben inyectarse insulina varias veces al día (terapia de múltiples dosis de insulina o MDI) y determinar sus niveles de glucemia por lo menos 4 veces al día. La finalidad de la terapia con bomba de infusión subcutánea continua de insulina (bomba de insulina o ISCI) es proporcionar un aporte exacto, continuo y controlado de insulina, y en pulsos que pueden ser regulados por el usuario para cumplir sus objetivos de control de la glucemia. A diferencia de la terapia con MDI, las ISCI ofrecen al paciente la posibilidad de mantener un óptimo control metabólico sin necesidad de inyección de insulina varias veces al día pero, a cambio, exigen mucha responsabilidad, disciplina, entrenamiento, educación y dedicación.

Resumen de la evidencia

6.5.1. Adultos

En el caso de adultos con diabetes mellitus tipo 1, cuatro revisiones sistemáticas^{146; 196; 197; 198}, un ECA¹⁹⁹ y un estudio cuasi-experimental²⁰⁰ encontraron una mejora significativa del control metabólico con el tratamiento con bomba de infusión subcutánea continua de insulina (bomba de insulina o ISCI) *vs.* múltiples inyecciones diarias de insulina. Sin embargo, una revisión sistemática²⁰¹ no ha demostrado diferencias significativas entre ambos tratamientos.

RS
1++
ECA
1+

El tratamiento con bomba de infusión subcutánea continua de insulina (bomba de insulina o ISCI) disminuye los requerimientos totales de insulina frente al tratamiento con múltiples inyecciones diarias de insulina en adultos con diabetes mellitus tipo 1^{146; 201; 202}.

RS
1++
ECA
1+

La tasa de hipoglucemias es semejante mediante el tratamiento con bomba de infusión subcutánea continua de insulina (bomba de insulina o ISCI) o con múltiples inyecciones diarias de insulina en adultos con diabetes mellitus tipo 1^{146; 196; 197; 201; 203; 204}.

RS
1++

La evidencia que compara la calidad de vida del tratamiento con bomba de infusión subcutánea continua de insulina (bomba de insulina o ISCI) vs. múltiples inyecciones diarias de insulina no aporta resultados concluyentes en adultos con diabetes mellitus tipo 1^{197; 204; 205}.

RS
1++

6.5.2. Niños y adolescentes

Los resultados de los estudios realizados en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 no aportan información concluyente sobre los efectos del tratamiento con bomba de infusión subcutánea continua de insulina en relación con el control metabólico, hipoglucemias y calidad de vida comparado con el tratamiento mediante múltiples inyecciones diarias de insulina^{196; 197; 204; 206; 207; 208; 209; 210; 211; 212; 213; 214; 215; 216}.

RS
1++
ECA
1+

6.5.3. Embarazadas

En mujeres embarazadas con diabetes mellitus tipo 1, la evidencia disponible no demuestra diferencias entre el tratamiento con bomba de infusión subcutánea continua de insulina (bomba de insulina o ISCI) vs. múltiples inyecciones diarias de insulina en cuanto en la mortalidad perinatal [RR 2 (IC 95%: 0,20 a 19,91)], en las anomalías fetales [RR 1,07 (IC 95%: 0,07 a 15,54)], en la hipoglucemia materna [RR 3 (IC 95%: 0,35 a 25,87)], en la hiperglucemia materna [RR 7 (IC 95%: 0,39 a 125,44)], ni tasa de macrosomía [RR 3,20 (IC 95%: 0,14 a 72,62)]^{217; 218; 219}.

RS ECA
1++

Recomendaciones

√	El tratamiento con bomba de infusión subcutánea continua de insulina no es una opción universal para todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, ya que los candidatos a este tratamiento deberán tener un alto nivel de educación en diabetes y contar con el apoyo de un equipo sanitario experto en este tipo de terapia. Por ello, para obtener una mayor rentabilidad del tratamiento se deberá realizar una adecuada selección de los pacientes candidatos, teniendo en cuenta el control metabólico, el riesgo de complicaciones agudas y el mayor coste económico.
---	--

A	Se recomienda el uso de bombas de insulina en pacientes con mal control glucémico o con hipoglucemias incapacitantes que hayan agotado otros tratamientos convencionales (terapia de múltiples dosis de insulina) y que sean capaces de lograr buena adherencia al tratamiento.
√	El nivel de HbA _{1c} no es el único criterio a considerar a la hora de recomendar el tratamiento con ISCI en el embarazo. Se debe considerar esta opción de tratamiento cuando no se logre un objetivo de HbA _{1c} inferior a 7% una vez optimizados previamente los demás aspectos, integrando los datos de control metabólico, la presencia de hipoglucemias de difícil manejo, la calidad de vida de los pacientes y la disponibilidad del recurso en el medio de trabajo.

6.6. Métodos de administración de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

La vía usual de administración de insulinas es la vía subcutánea, excepto en el caso de las descompensaciones diabéticas, en las que se recurre en general a la vía intravenosa siempre con insulina rápida y con menos frecuencia, se ha utilizado la insulina rápida por vía intramuscular. La administración puede realizarse mediante jeringas desechables o plumas precargadas.

Es de interés conocer si la utilización de estos métodos de administración puede dar lugar a diferentes resultados en salud, así como examinar las preferencias de los pacientes respecto a estas alternativas.

6.6.1. Jeringa desechable vs. pluma precargada

Resumen de la evidencia

La evidencia disponible no demuestra diferencias en efectividad o seguridad entre las plumas precargadas y las jeringas en niños y adultos con diabetes mellitus tipo 1 ^{220; 221; 222; 223; 224; 225; 226}. **ECA 1+**

Desde la perspectiva de las preferencias de los pacientes, la evidencia indica una mayor predilección de los pacientes por las plumas frente a las jeringas ^{137; 222; 223; 224; 225; 226; 227}.

Recomendaciones

A	Se recomienda el uso de las plumas precargadas porque pueden favorecer la adherencia al tratamiento, pero será el paciente el que en última instancia decida el sistema de administración.
---	--

6.7. Técnicas de administración de insulina

Existe consenso en relación a que la mejor vía de administración de la insulina es la inyección subcutánea. Sin embargo, numerosos factores pueden afectar a la absorción subcutánea de la insulina: tipo de insulina, sexo del paciente, índice de masa corporal, morfología y distribución de la grasa abdominal, zona de inyección, grosor del tejido subcutáneo de la zona elegida y la técnica de inyección. Otros factores a tener en cuenta son la presencia o no de lipodistrofias, el volumen de insulina inyectada, la temperatura de la zona, la toma de medicación vasoconstrictora o vasodilatadora y la existencia de contracción del músculo subyacente a la zona de inyección²²⁸.

6.7.1. Lugar de administración: zona de inyección

Resumen de la evidencia

La velocidad de absorción de la insulina varía en función de la zona de inyección siendo más rápida en el abdomen, intermedia en el brazo y más lenta en el muslo²²⁹.

E. observacional
2+

El porcentaje de absorción de la insulina es mayor en el abdomen que en otras zonas de inyección^{229; 230; 231}.

E. observacional
2+

Recomendaciones

B	En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 se recomienda la inyección de insulina rápida en el abdomen con el fin de favorecer una rápida absorción, especialmente en casos de descompensación hiperglucémica.
---	---

6.7.2. Rotación de puntos de inyección

Resumen de la evidencia

La rotación de las zonas de inyección de insulina da lugar a mayores niveles de glucosa en plasma y mayor media de variación del nivel de glucosa en plasma que la inyección siempre en el abdomen²³⁰. ECA
1+

La rotación del lugar de inyección de insulina es un buen método para mantener la piel en buenas condiciones^{230; 232; 233; 234}. ECA
1+

Recomendaciones

A	Se recomienda la rotación en las zonas de inyección de insulina para evitar la lipodistrofia.
A	Se recomienda cambiar la zona de inyección de insulina si la zona actual presenta síntomas de lipodistrofia, inflamación, edema o infección.
√	Se debe enseñar a los pacientes un esquema de rotación de los lugares de inyección.
√	Se recomienda dividir la zona de inyección en cuadrantes y cambiar de cuadrante semanalmente siguiendo la dirección de las agujas del reloj.
√	Las inyecciones dentro de cada cuadrante han de espaciarse al menos 1 cm con el fin de evitar la repetición del trauma de los tejidos.
√	El profesional sanitario debe verificar en cada visita que se está siguiendo el esquema de rotación y debe ofrecer consejo cuando sea necesario.

6.7.3. Técnica de inyección (ángulo de inyección y pliegue cutáneo)

Resumen de la evidencia

En pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1 el control metabólico no presenta diferencias si la inyección de insulina se realiza con ángulo de 45° o de 90°²³⁵. ECA
1+

En personas delgadas es preferible inyectar con aguja de 4 mm, perpendicular a la piel y sin pliegue para favorecer la administración subcutánea de insulina^{236; 237}. En los casos en que se utilicen agujas de 6 mm es mejor utilizar pliegue cutáneo y ángulo de 45°²³⁶. ECA
1+

En niños con diabetes mellitus tipo 1, si se utiliza aguja de 6 mm, la inyección a 45° y con pliegue cutáneo favorece la administración subcutánea de insulina²³⁸. ECA
1+

Recomendaciones

√	Es importante tener en cuenta las preferencias de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 a la hora de valorar la técnica de inyección más adecuada ya que este aspecto puede mejorar la adherencia al tratamiento.
C	El pliegue cutáneo debe efectuarse haciendo pinza con los dedos pulgar e índice.
B	En personas delgadas, cuando la inyección se realice sobre extremidades o abdomen con agujas de 4 mm, se aconseja no utilizar pliegue cutáneo inyectando de forma perpendicular con el fin de prevenir posibles inyecciones intramusculares. Si las agujas son de mayor longitud se aconseja inyectar con pliegue y ángulo de 45°.
B	En personas delgadas las inyecciones con agujas de 6 mm han de realizarse bien con pliegue cutáneo y ángulo de 45°.
B	Los pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1 que emplean agujas de 8 mm o mayores han de elevar un pliegue cutáneo o aplicar un ángulo de inclinación de 45° grados para evitar las inyecciones intramusculares.

A	En niños y adolescentes que empleen agujas de 6 mm, la inyección se ha de aplicar con una inclinación de 45 ° y pliegue cutáneo.
B	En niños y adolescentes que empleen agujas de 4 mm, la inyección se ha de aplicar con una inclinación de 90°, sin pliegue cutáneo. En el caso de personas algunos especialmente delgadas se puede requerir además el pliegue cutáneo.
√	Si los niños o adolescentes solo disponen de agujas de 8 mm (como es el caso de los que emplean jeringas), la inyección se ha de aplicar con pliegue cutáneo y con una inclinación de 45°.

6.7.4. Inyección a través de la ropa

Resumen de la evidencia

La inyección de insulina a través de la ropa no se ha asociado a una mayor frecuencia de efectos adversos o a peores resultados en el control metabólico que la inyección subcutánea directa²³⁹. **ECA 1+**

Recomendaciones

A	Aunque no se considera una práctica óptima, ya que no permite la elevación correcta del pliegue cutáneo ni permite visualizar el lugar de inyección, no se descarta la inyección de insulina a través de una capa de tejido en situaciones concretas.
---	---

6.7.5. Tamaño de las agujas

Resumen de la evidencia

Las agujas de 5 mm y 6 mm han demostrado efectividad, seguridad y tolerabilidad similares a las de 8 mm y 12,7 mm, incluso en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 obesos^{236; 240; 241; 242; 243; 244}. ECA 1+

No existe evidencia concordante que indique más fugas de insulina o peor control metabólico con agujas cortas (4 mm, 5 mm, 6 mm)²⁴². Por otra parte, se ha demostrado que producen menos dolor y que son mejor aceptadas por los pacientes con diabetes mellitus tipo 1²⁴¹. ECA 1+

Recomendaciones

A	En adultos con diabetes mellitus tipo 1 las agujas de 4, 5 y 6 mm pueden ser utilizadas incluso por personas obesas y no requieren generalmente de pliegue cutáneo, en particular las agujas de 4 mm.
B	No hay ninguna razón médica para recomendar agujas mayores de 8 mm. La terapia inicial ha de comenzar con agujas lo más cortas posibles.
A	Los niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 han de emplear agujas de 4, 5 o 6 mm. Las personas delgadas o que se inyecten en una extremidad han de elevar un pliegue cutáneo, especialmente cuando agujas de más de 4 mm.
B	No hay ninguna razón médica para recomendar agujas de más de 6 mm en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1.
A	Los niños con peso normal que utilicen agujas de 8 mm deben inyectarse con pliegue y ángulo de 45°.

6.8. Indicaciones del tratamiento con metformina añadido a la insulina en adolescentes con diabetes mellitus tipo 1

La metformina, biguanida utilizada hace más de 40 años en el tratamiento de la diabetes, actúa principalmente en la reducción de la producción hepática de glucosa y en la disminución de la resistencia a la insulina en tejidos periféricos. En los adolescentes con DM1, el control metabólico resulta difícil, debido a la resistencia a la insulina, a los hábitos alimentarios, a la realización de deporte, a una menor adherencia a la medición y a los reajustes de las dosis.

Resumen de la evidencia

Aunque hay algunos estudios en adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 y control metabólico deficiente que agregan metformina al tratamiento con insulina, que indican una mejora del control metabólico, se requieren pruebas más sólidas aportadas por estudios más amplios para recomendar esta opción^{245; 246; 247; 248}. **RS de ECA 1++**

Recomendaciones

√	No se puede recomendar el uso generalizado de metformina asociada al tratamiento insulínico en pacientes adolescentes, si bien en algunos pacientes su utilización puede mejorar el control glucémico.
---	--

6.9. Trasplante de islotes y de páncreas

El trasplante de tejido pancreático, tanto de todo el órgano como de islotes pancreáticos aislados, se ha convertido en una opción terapéutica a considerar en el tratamiento de los pacientes con DM1.

Resumen de la evidencia

El trasplante aislado de páncreas y el trasplante simultáneo de riñón y páncreas son efectivos para la restauración de la secreción endógena de insulina, ya que mantienen a largo plazo la homeostasis glucémica y, con ello, previenen las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes, lo que mejora la calidad de vida en personas con diabetes mellitus tipo en relación al miedo a la hipoglucemia^{249; 250; 251; 252; 253; 254; 255; 256}.

E. cohortes
2+

Aunque el trasplante de islotes parece reducir a corto plazo las necesidades de insulina, no está demostrada su efectividad a largo plazo ni sus efectos sobre las complicaciones de la diabetes²⁵⁷.

Serie de casos
3

Recomendaciones

B	Se debe ofertar el trasplante simultáneo de páncreas y riñón a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 jóvenes (menos de 45 años), bien informados y motivados, con insuficiencia renal terminal y sin factores de riesgo cardiovasculares.
B	Los criterios para el trasplante único de páncreas son los siguientes: • Fallo persistente en el tratamiento con insulina en relación al control glucémico y a la prevención de complicaciones. • Problemas clínicos y emocionales incapacitantes para el tratamiento con insulina.
C	En la actualidad, solo se recomienda el trasplante de islotes en el contexto de ensayos controlados.

7. Manejo de la diabetes mellitus tipo 1 en situaciones especiales

7.1. Pautas de tratamiento insulínico durante la hospitalización de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Preguntas para responder

- ¿Cuáles son las pautas de tratamiento insulínico durante la hospitalización del paciente con diabetes mellitus tipo 1: paciente quirúrgico, paciente crítico y paciente estable?

En los pacientes con DM1 que precisan hospitalización puede verse alterado su control glucémico entre otras causas por la enfermedad de base que ha motivado la hospitalización, los cambios en la alimentación y en los horarios, los periodos forzosos de ayuno, la realización de pruebas, la inmovilización al menos parcial, los fármacos con potencial hiperglucemiante, el estrés psicológico y por la pérdida absoluta del control sobre la administración de insulina. Este último aspecto puede ser variable en función del área de hospitalización y de la frecuencia con que atiendan pacientes con DM1 y de su conocimiento. No es infrecuente la pauta de insulinización a demanda, según niveles de glucosa, antes de cada comida o cada 4-6-8 horas (siempre por debajo de sus necesidades previas), así como el aporte insuficiente de hidratos de carbono que provocan grandes oscilaciones en los niveles de glucemia, prolongan estancias y ponen al paciente en situación de mayor riesgo de infecciones. Por todo ello, resulta imprescindible la puesta en marcha de protocolos dirigidos a pacientes estables, con pautas de tratamiento en función de las variables más frecuentes, para que la hospitalización en sí misma no sea un riesgo añadido en el control de la diabetes.

7.1.1. Paciente quirúrgico

Resumen de la evidencia

La infusión continua de insulina durante y después de la cirugía se relaciona con menores niveles de glucemia y menor mortalidad que la inyección de insulina subcutánea^{258; 259; 260}. **E. observacionales 2+**

La administración de insulina intravenosa en cirugía mayor y menor permite alcanzar una menor relación insulina/glucosa y menor número de dosis de ajuste en comparación con la vía subcutánea^{261; 262}. **ECA 1+**

Recomendaciones

A	El sistema de infusión intravenosa continua de insulina es el método ideal para conseguir un buen control metabólico y evitar complicaciones como la acidosis metabólica o la hipoglucemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que van a someterse a cirugía mayor y menor.
√	Los hospitales deberían asegurar la existencia de un protocolo adecuado para la cirugía en pacientes con diabetes insulín dependiente. Este protocolo ha de asegurar el mantenimiento de niveles de normoglucemia mediante determinaciones de glucosa frecuentes que permitan el ajuste de la insulina IV, sin riesgo de complicaciones agudas.

7.1.2. Paciente crítico

Resumen de la evidencia

Estudios preliminares en pacientes críticos con diabetes mellitus tipo 1 mostraron que un mayor control de las glucemias se traducía en mejores resultados en salud^{259; 263; 264}. Sin embargo, estudios posteriores no han logrado reproducir esos resultados y han encontrado que el tratamiento intensivo con insulina para obtener la normoglucemia aumenta el riesgo de hipoglucemia, cuya aparición constituye un factor pronóstico independiente de mortalidad^{265; 266; 267}. En un ensayo clínico con un diseño antes-después²⁶⁸ se encontró que la aplicación de un protocolo dirigido a mantener glucemias entre 80 y 110 mg/dl en pacientes críticos se asociaba a una reducción de la mortalidad, la morbilidad y la estancia en la UCI sin un aumento significativo en el riesgo de hipoglucemia.

RS de ECA

1++

ECA

1+

Recomendaciones

A	En el caso de hiperglucemia persistente en pacientes críticos el tratamiento debe de iniciarse con un umbral no mayor de 180 mg/dl (10 mmol/l). Una vez que se ha iniciado el tratamiento los objetivos de glucemia deben de establecerse en un rango entre 140-180 mg/dl (7,8 a 10 mmol/l) para la mayoría de los pacientes críticos.
√	Es necesario establecer un protocolo efectivo y seguro de forma que permita alcanzar el rango de glucemia adecuado sin un incremento de episodios graves de hipoglucemia.

7.1.3. Paciente estable

Resumen de la evidencia

Durante la hospitalización de los pacientes estables con DM1 los objetivos para la glucemia deben ser semejantes a la de los pacientes con diabetes no hospitalizados^{269; 270; 271}. **Consenso de expertos 4**

La utilización de una pauta basal-bolus consigue mejor control glucémico que la *sliding scale* o pautas de insulina rápida cada 6 horas en pacientes sin tratamiento insulínico previo²⁶⁹. **ECA 1+**

Recomendaciones

√	Todos los pacientes con diabetes ingresados en un centro sanitario deberán tener claramente identificado este diagnóstico en su historia clínica.
√	A todos los pacientes con diabetes deberá monitorizarse la glucemia y esta información debe estar disponible para el equipo sanitario.
B	Se deberá iniciar monitorización en cualquier paciente no diabético conocido al que se administre algún tratamiento con alto riesgo de hiperglucemia, incluyendo dosis altas de glucocorticoides, iniciación de nutrición enteral o parenteral u otras medicaciones tales como octreótida o inmunosupresores.
√	Si la hiperglucemia es identificada y persistente, se necesita tratamiento. Estos pacientes deberán ser tratados con los mismos objetivos glucémicos que los pacientes con diabetes conocida.
√	Deberá establecerse un plan de tratamiento de la hipoglucemia para cada paciente. Los episodios de hipoglucemia en el hospital deberían ser registrados.
√	Todos los pacientes ingresados en un hospital deberían tener una determinación de HbA _{1c} si no existen datos disponibles de los 2-3 meses anteriores al ingreso.
√	Los pacientes con hiperglucemia en el hospital que no tienen un diagnóstico previo de diabetes debieran tener un protocolo de seguimiento de diagnóstico y cuidado al alta.

7.2. Medidas preventivas y de tratamiento en el caso de enfermedades intercurrentes agudas ambulatorias en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Preguntas para responder

- ¿Cuáles son las medidas preventivas y de tratamiento en el caso de enfermedades intercurrentes agudas ambulatorias?

Las enfermedades intercurrentes en pacientes con DM1 pueden afectar los requerimientos de insulina, debido a que se pueden asociar a una menor ingesta calórica por disminución del apetito, a la pérdida de nutrientes por vómitos y/o diarrea y a un aumento variable de las hormonas contrarreguladoras por el estrés de la enfermedad.

Resumen de evidencia

No se ha encontrado evidencia científica relevante sobre el manejo de la diabetes mellitus tipo 1 con enfermedades intercurrentes. Las recomendaciones se basan principalmente en el consenso de entidades científicas de prestigio.

Consenso
de expertos
4

Recomendaciones

D	Las personas con diabetes mellitus tipo 1 y/o sus familias o cuidadores han de ser informadas de que las enfermedades intercurrentes pueden causar hiperglucemia. Además pueden dar lugar a cetosis e hipoglucemia, siendo ésta última más frecuente en niños menores de 6 años.
D	Todas las personas con diabetes mellitus tipo 1 y/o sus familiares o cuidadores han de recibir educación acerca del manejo en caso de enfermedad intercurrente y han de tener a mano insulina de acción rápida, tiras de medición de glucosa en sangre, glucómetros, lancetas, tiras y medidores para la medición de cuerpos cetónicos en orina o en sangre, refrescos/zumos de frutas/limonada u otras bebidas similares, saber utilizar el glucagón, termómetro, paracetamol o ibuprofeno, guías de emergencia o manuales de diabetes y un teléfono de contacto con el médico o el hospital.

D	Nunca se ha de omitir la administración de insulina, incluso si el paciente no puede comer.
D	La glucosa en sangre y los cuerpos cetónicos en orina (cetonuria) o en sangre (cetonemia) se han de monitorizar con frecuencia.
D	Cualquier enfermedad ha de ser tratada de inmediato.
D	Se ha de estimular la ingesta de líquidos orales extra, especialmente si la glucosa en sangre es alta o hay presencia de cuerpos cetónicos.
D	Se han de dar bolos adicionales de insulina de acción rápida en una cantidad igual o superior al 10-20% del total de la dosis diaria, cada 2-4 horas si la glucosa en sangre es alta o hay presencia de cuerpos cetónicos.
D	Los pacientes/cuidadores han de solicitar asistencia sanitaria inmediatamente si, tras los bolos extra de insulina, la glucemia permanece alta, persisten los cuerpos cetónicos, tiene náuseas o aparecen vómitos o dolor abdominal.
B	En niños pequeños se pueden emplear pequeñas dosis de glucagón subcutáneo para prevenir o tratar la hipoglucemia. Para la hipoglucemia severa se recomienda el glucagón intramuscular. El tratamiento con glucosa vía intravenosa debe realizarse en el contexto hospitalario.

7.3. Trastornos psicológicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Preguntas para responder

- ¿Son más frecuentes los trastornos psicológicos en las personas con diabetes mellitus tipo 1?

La diabetes es considerada como un posible factor desencadenante de trastornos psicológicos. Es de interés conocer la prevalencia de este tipo de problemas en los pacientes con DM1 de cara a mejorar su atención.

Resumen de evidencia

7.3.1. Trastornos afectivos

La DM1 se asocia con tasas superiores de depresión que en la población general, independientemente de la edad, la raza y del tiempo de evolución de la DM1, pero no superior a la que presentan poblaciones con otras enfermedades crónicas^{272; 273; 274; 275; 276; 277; 278}.

E.
descriptivos
3

La presencia de depresión se asocia con la presencia de otras enfermedades y con la presencia de complicaciones asociadas a la diabetes²⁷⁹.

E.
descriptivo
3

7.3.2. Trastornos de ansiedad

La ansiedad no está relacionada con el hecho de padecer diabetes mellitus tipo 1^{274; 275; 276; 280}, pero el uso de bombas de infusión subcutánea continua de insulina se asocia con un mayor nivel de ansiedad de los pacientes^{276; 280}.

E.
casos y
controles
2+
E.
descriptivos
3

7.3.3. Trastornos de la conducta alimentaria

Resumen de evidencia

Los trastornos de la conducta alimentaria parecen ser más frecuentes en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que en la población general^{274; 281}, especialmente en chicas adolescentes²⁸². **E. descriptivos 3**

Las personas con diabetes mellitus tipo 1 que padecen trastornos de la conducta alimentaria en la adolescencia presentan más complicaciones microvasculares a medio plazo^{283; 284} y una mayor mortalidad a largo plazo²⁸⁴ que aquellas que no padecen estos trastornos. **E. cohortes 2+**

Recomendaciones

B	Los profesionales dedicados al cuidado de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 deberían estar atentos ante la posible aparición de sintomatología depresiva y/o ansiosa, en particular cuando la persona señala tener problemas con su autocuidado.
√	Los profesionales de la salud deben disponer de las habilidades necesarias para la detección y el manejo de formas no severas de trastornos psicológicos y estar familiarizados con técnicas de orientación psicológica y administración de psicofármacos.
√	Los casos moderados o severos deben de ser remitidos a especialistas en salud mental.
C	Los miembros del equipo profesional involucrados en el cuidado de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 deben estar atentos ante la posibilidad de aparición de casos de bulimia nerviosa, anorexia nerviosa y manipulación de insulina, especialmente en pacientes que manifiesten preocupación sobre su peso o imagen corporal, presenten un índice de masa corporal bajo o un pobre control glucémico.
D	Dado el riesgo de mayor morbilidad y mortalidad asociado a un pobre control metabólico en personas con trastornos de la conducta alimentaria, se recomienda que en caso de sospecha, se lleven a cabo las tareas diagnósticas pertinentes y se contacte con el departamento de psiquiatría con objeto de llevar a cabo la terapia oportuna.
B	Se debe proveer regularmente de información sobre estilos de vida saludable y particularmente sobre dieta a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, especialmente en la edad adolescente, por parte de los profesionales sanitarios cualificados para ello.

7.4. Riesgos de descompensación de la diabetes mellitus tipo 1 durante la adolescencia

Preguntas para responder

- ¿La adolescencia supone un riesgo para las descompensaciones en la diabetes mellitus tipo 1?

La adolescencia es un periodo que implica importantes cambios físicos, psicológicos y sociales. Estos cambios pueden conllevar riesgos para el adolescente con diabetes y provocar descompensaciones metabólicas importantes, que pueden tener consecuencias a largo plazo en su salud, incluyendo enfermedad renal, riesgo cardiovascular, retinopatía, etc.²⁸⁵.

7.4.1. Riesgo de descompensación diabética durante la adolescencia

Resumen de evidencia

La adolescencia se asocia con un peor control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1²⁸⁶ especialmente si se asocia con problemas de conducta^{287; 288}.

E.
descriptivo
3

El buen control de la enfermedad se correlaciona con la cohesión familiar y el conocimiento que la familia tiene acerca de la diabetes mellitus tipo 1⁴¹.

E.
descriptivo
3

Los pacientes con edades entre 14 y 16 años con sintomatología depresiva presentan unos niveles medios de HbA_{1c} significativamente más altos que los pacientes sin sintomatología depresiva^{289; 290; 291; 292; 293}.

E.
descriptivo
3

La presencia de trastornos de la conducta alimentaria predice peor control glucémico ($p < 0,001$)²⁸¹.

E.
descriptivo
3

Las personas de edades entre 10 y 20 años presentan niveles significativamente más altos de HbA_{1c} ($p = 0,01$) y menor adherencia al tratamiento insulínico ($p < 0,001$) que los niños menores o mayores de esa franja de edad²⁸⁶.

E.
descriptivo
3

La presencia de sintomatología de ansiedad y problemas de comportamiento está asociada con peor adherencia, pero solo los problemas de comportamiento predicen peor control metabólico ($p<0,01$)²⁹⁴.

E.
descriptivo
3

Recomendaciones

C	La adherencia al tratamiento es un factor clave en el manejo de la diabetes, por lo que es importante trabajar este aspecto con el paciente adolescente en conjunto con su familia, y analizar las barreras que impiden una adherencia adecuada (ansiedad, depresión, trastornos de la conducta alimentaria y problemas de comportamiento).
C	Los profesionales a cargo de niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 deben tener presente que pueden desarrollar trastornos de depresión y/o ansiedad, particularmente cuando hay dificultades de control de la enfermedad o si la enfermedad es de larga duración.
√	En niños y adolescentes con mal control glucémico persistente debe evaluarse el nivel de ansiedad y depresión.
√	Los niños y adolescentes en los que se sospeche la presencia de trastornos de ansiedad o depresión deben ser referidos a profesionales de salud mental.
C	Dada la elevada presencia de trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes con diabetes, especialmente en mujeres, se recomienda estar alerta ante la presencia de sintomatología que pueda indicar la presencia de algún trastorno de la conducta alimentaria o manipulación de insulina. En caso de sospecha se debe contactar y trabajar con el departamento de psiquiatría para realizar el diagnóstico y la terapia oportuna.
√	Se recomienda abordar el tema del uso de alcohol, tabaco y otras drogas con el adolescente con diabetes mellitus tipo 1 a fin de evitar su consumo y de proporcionarle estrategias adecuadas para prevenir episodios de hipoglucemia.

7.5. Planificación del embarazo

Preguntas para responder

- ¿Es importante planificar el embarazo en mujeres con diabetes mellitus tipo 1?

La planificación del embarazo en mujeres gestantes con DM1 consiste en utilizar métodos anticonceptivos para decidir el momento más adecuado para que éste se produzca.. Para ello es necesario determinar, en función de las complicaciones maternas secundarias a la DM, el riesgo que conlleva una gestación, y reducir las complicaciones materno-fetales con un adecuado control metabólico y vigilancia médica antes de la concepción. Esto se lleva a cabo informando a la pareja de la mutua repercusión entre DM y embarazo, así como de los métodos para prevenir las posibles complicaciones.

Resumen de evidencia

En mujeres con diabetes mellitus tipo 1 los embarazos planificados tienen un mejor control metabólico y un mayor riesgo de hipoglucemia²⁹⁵.

E. cohortes
2+

El cuidado preconceptico es efectivo en la reducción de las malformaciones congénitas^{296; 297; 298}, parto prematuro²⁹⁸ y en la mortalidad perinatal^{298; 299; 300; 301}.

ECA
1+
E. cohortes
2+
RS de e.
observacio-
nales
2++

El cuidado preconceptico disminuye los niveles de HbA_{1c} en el primer trimestre de embarazo²⁹⁸.

RS de e.
observacio-
nales
2++

El sobrepeso está asociado con malos resultados en el embarazo en pacientes con DM1 y diferentes grados de nefropatía²⁹⁷.

E. cohortes
2+

Recomendaciones

B	Al igual que todos los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, las adolescentes y mujeres en edad fértil deberían participar en programas de educación diabetológica con objeto de favorecer el control de su enfermedad y fomentar su autocuidado. Estos programas deberían incluir específicamente nociones sobre la importancia del control previo a la concepción, así como las recomendaciones generales para el embarazo (suplementos vitamínicos, supresión de fármacos teratógenos, etc.). Es conveniente su recuerdo en consultas sucesivas para asegurar un embarazo en óptimas condiciones.
B	En mujeres que planifican quedarse embarazadas se considera relevante la realización de una consulta preconcepcional para establecer los objetivos de control, instaurar el tratamiento correspondiente (ácido fólico, yodo, etc.), revisar las posibles complicaciones y dar «luz verde» para el embarazo.

7.6. Complicaciones de la diabetes mellitus tipo 1 durante el embarazo

Preguntas para responder

- ¿Cómo afecta el embarazo a la evolución de las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 1?

Resumen de evidencia

La retinopatía diagnosticada antes del embarazo tiende a empeorar durante el mismo^{199;302}, especialmente durante el segundo trimestre³⁰².

E. de
cohortes
2+

La progresión de la retinopatía se asocia con los cambios en el control glucémico al principio del embarazo, la hipertensión crónica y la hipertensión inducida por el embarazo³⁰³.

E. de
cohortes
2+

Recomendaciones

B	Se recomienda planificar el embarazo en mujeres con diabetes mellitus tipo 1 hasta lograr un adecuado control glucémico y realizar la valoración de la posible retinopatía y nefropatía antes y durante el embarazo.
√	Se recomienda comunicar a la pareja la mutua repercusión entre diabetes mellitus tipo 1 y embarazo, haciendo referencia expresa a las posibles complicaciones que pueden surgir, así como a los métodos para prevenirlas.

7.7. Control metabólico durante el embarazo

Preguntas para responder

- ¿Cuál debería ser el control metabólico previo y durante el embarazo en mujeres con diabetes mellitus tipo 1?

Si bien existe acuerdo en relación a la necesidad de informar a las mujeres con DM1 sobre la necesidad de llevar un adecuado control glucémico de manera previa al embarazo y durante el mismo, no hay acuerdo en relación a lo que se entiende por un control glucémico adecuado durante esta etapa y cuáles son las metas que se han de establecer para estas mujeres con el objetivo de obtener mejores resultados para ellas y menor morbilidad perinatal.

Resumen de evidencia

Numerosos estudios prospectivos han demostrado una asociación entre un buen control metabólico durante el primer trimestre de embarazo y una menor incidencia de malformaciones congénitas^{304; 305; 306; 307; 308; 309; 310; 311}.

E. de
cohortes
2+

El nivel de HbA_{1c} que ha demostrado estar relacionado con la no presencia de malformaciones es 6,9% o menor³⁰⁸.

E. de
cohortes
2+

El mal control glucémico alrededor de la gestación tiene más relación con la presencia de un aborto espontáneo que el control glucémico durante las semanas previas al mismo³⁰⁷.

E. de
cohortes
2+

El riesgo de presentar abortos espontáneos es mayor con valores de HbA_{1c} mayores de 12% ($p < 0,05$)^{312; 309}.

E. de
cohortes
2+

Recomendaciones

B

En mujeres embarazadas con diabetes mellitus tipo 1 han de acordarse metas individualizadas en el autocontrol de la glucosa en sangre, teniendo en cuenta el riesgo de hipoglucemia.

Se han de tratar de mantener niveles de HbA_{1c} por debajo de 6,2% siempre que se pueden alcanzar de manera segura.

B	Se ha de informar a estas mujeres acerca de que cualquier disminución de los niveles de HbA _{1C} por debajo de 6,2% reduce el riesgo de malformaciones congénitas y recomendarles no sobrepasar niveles mayores de 6,9%.
B	Se debería desaconsejar el embarazo a las mujeres con diabetes mellitus tipo 1 cuyos niveles de HbA _{1C} estén por encima del 8% de forma temporal hasta conseguir un control metabólico óptimo.
D	Situaciones que hacen desaconsejable la gestación: • Niveles de HbA_{1C} mayores de 8%. • Nefropatía grave (creatinina plasmática >2 mg/dl o proteinuria >3 g/24 horas y/o HTA de difícil control). • Cardiopatía isquémica. • Retinopatía proliferativa grave, con mal pronóstico visual. • Neuropatía autonómica grave.
√	Es necesario proporcionar información a la futura gestante y a su pareja sobre la necesidad, en primer lugar, de valorar la situación de la diabetes materna para detectar posibles contraindicaciones de una gestación y, en segundo lugar, expresar la conveniencia de una participación activa de ambos para la consecución de los objetivos preconcepcionales.
B	Se ha de ofrecer a las mujeres que estén planificando quedarse embarazadas medidas mensuales o bimensuales del HbA _{1C} .
B	Las mujeres que estén planificando quedarse embarazadas y requieran de intensificación de la terapia insulínica han de ser informadas de la necesidad de incrementar la frecuencia del autoanálisis de la glucosa en sangre incluyendo controles tanto en situación de ayunas como pre y postprandiales. En caso necesario, se ofertará tratamiento con bomba de infusión continua de insulina.
√	Se les han de ofrecer tiras reactivas para la autoevaluación de la cetonuria o la cetonemia si presentan hiperglucemia o se encuentran mal.
√	La atención a la paciente con diabetes mellitus tipo 1 ante la planificación del embarazo, su seguimiento y el parto debe realizarse en un hospital que cuente con personal con dedicación específica a estos aspectos (enfermera educadora, endocrinólogo, obstetra, neonatólogo).

√	Durante el embarazo, la frecuencia de visitas debería ser al menos de carácter mensual, tanto con endocrinología como con obstetricia.
√	Dado que se recomienda una medición de HbA _{1c} mensual sería aconsejable que se hiciera en muestra capilar y no venosa.
√	Debe contemplarse un aumento del consumo de tiras reactivas para medición de glucemia, cetonuria y/o cetonemia.
√	Deben existir protocolos de optimización de control glucémico.
√	Se recomienda establecer un protocolo de atención en el parto con pautas generales de necesidades de aporte de hidratos de carbono e insulina, que debe ser conocido por el personal implicado, así como un protocolo de atención al recién nacido.

7.8. Anticoncepción y diabetes mellitus tipo 1

Preguntas para responder

- ¿Cuáles son los métodos anticonceptivos más aconsejables en mujeres con diabetes mellitus tipo 1?

En preguntas anteriores se ha determinado la importancia de la planificación del embarazo en mujeres con DM1 de forma que permita intensificar el tratamiento de la DM1 hasta alcanzar un adecuado control glucémico y controlar las enfermedades asociadas (retinopatía, nefropatía, etc.) de manera previa a la concepción.

Es por ello importante indentificar los métodos anticonceptivos más efectivos y seguros para las mujeres con DM1.

Resumen de evidencia

No existe evidencia suficiente sobre la efectividad y seguridad de los métodos anticonceptivos en mujeres con DM1. Las recomendaciones proceden del consenso de entidades y organizaciones de prestigio (Anexo 7).

Consenso
de expertos
4

Recomendaciones

D	En mujeres con diabetes tipo 1 se recomienda utilizar el DIU de cobre como método anticonceptivo más seguro. No se puede descartar el uso de DIU que libera levonorgestrel, ya que no se han observado que afecte al metabolismo de la glucosa.
---	---

7.9 Manejo clínico de la diabetes mellitus tipo 1 en pacientes con necesidades especiales

Preguntas para responder

- ¿Cómo adaptar el manejo clínico de la diabetes mellitus tipo 1 en pacientes con necesidades especiales?

7.9.1. Población inmigrante

Manejo clínico de la diabetes mellitus tipo 1 en pacientes musulmanes durante el Ramadán

El Ramadán es el mes sagrado del Islam que tiene lugar en el noveno mes del calendario lunar. Durante este periodo los fieles musulmanes practican ayuno, tanto de alimentos sólidos como líquidos, incluida el agua, y de medicamentos desde la salida del sol hasta su puesta. Generalmente se realizan dos ingestas al día: una antes de que amanezca (suhur) y otra después de la puesta del sol (iftar). Las personas menores de 12 años, las de edad avanzada, las mujeres embarazadas y aquellas personas que padecen determinadas enfermedades están exentas de su cumplimiento. Sin embargo, es frecuente que los pacientes musulmanes insistan en ayunar durante el Ramadán, lo cual aumenta de forma importante el riesgo de desarrollar complicaciones agudas en las personas con DM1. Los riesgos asociados al ayuno en personas con diabetes son la hipoglucemia, la hiperglucemia, la cetoacidosis diabética, la deshidratación y la trombosis³¹³.

Resumen de la evidencia

La terapia basal bolus eliminando los bolus de las comidas que no se realicen, permite un adecuado control metabólico en personas con diabetes mellitus tipo 1 que practican el ayuno durante el Ramadán ^{314; 315; 316; 317} .	ECA 1+
--	-------------------

Recomendaciones

Población inmigrante. Recomendaciones generales

√	Si el paciente con diabetes mellitus tipo 1 presenta dificultades para la comprensión del idioma es recomendable la utilización de sistemas de traducción automática (vía teléfono o mediante métodos audiovisuales de preguntas abiertas y cerradas) o mediante traducción directa durante la consulta.
√	Además es recomendable la utilización de soportes gráficos sencillos que faciliten la comprensión de la enfermedad y de las pautas a seguir.

Recomendaciones para pacientes musulmanes durante el Ramadán

Antes del Ramadán

√	Informar al equipo asistencial sobre el concepto de Ramadán y sobre los riesgos que plantea el ayuno.
√	Planificar el proceso con antelación suficiente a la celebración del Ramadán.
√	Identificar a los pacientes de religión musulmana con diabetes mellitus tipo 1.
√	Realizar una entrevista clínica con estos pacientes para conocer su deseo de cumplir el precepto del Ramadán.
√	Informar a estos pacientes sobre la posibilidad de no realizar el Ramadán por sufrir una enfermedad crónica y sobre los riesgos que implica.
√	Evaluar la existencia de criterios mayores para desaconsejar firmemente el cumplimiento del Ramadán: • Diabetes con mal control metabólico. • Complicaciones crónicas de la diabetes avanzadas: insuficiencia renal, cardiopatía isquémica con angor inestable, macroangiopatía periférica avanzada. • Hipoglucemias frecuentes, graves o sin clínica adrenérgica. • Cetoacidosis diabética en los meses previos al Ramadán. • Gestación. • Actividad física intensa durante el día. • Edad avanzada con dependencia de otras personas.

√	En caso de que no se cumplan estos criterios y el paciente desee cumplir el precepto, se considera conveniente realizar las modificaciones terapéuticas oportunas antes y durante el Ramadán respecto a dieta y ejercicio: • Optimizar la glucemia y control metabólico 1-2 meses antes. • Educación diabetológica específica (síntomas de hiper e hipoglucemias, planificación de comidas y actividad física, administración fármacos y actitud frente a complicaciones).
---	--

Durante el Ramadán

√	Individualizar el plan de cuidados.
√	Realizar determinaciones frecuentes de glucemia.
√	Evitar alimentos ricos en hidratos de carbono de absorción rápida y grasas.
√	Consumir preferentemente alimentos compuestos por hidratos de carbono complejos.
√	Se puede incluir frutas, vegetales y yogur.
√	Practicar el suhur inmediatamente antes de la salida del sol y no de madrugada.
√	Beber líquidos sin azúcar para saciar la sed.
√	Reducir los alimentos fritos.
√	Realizar una actividad física normal, evitando excesivos ejercicios físicos.
√	Romper el ayuno si glucemia es menor de 60 o mayor de 300 mg/dl.
√	Asegurar una ingesta suficiente de líquidos.
A	Adecuar el tratamiento farmacológico con insulina: como norma general se recomienda una terapia basal bolus eliminando los bolus de las comidas que no se realicen.

7.9.2. Pacientes con discapacidad visual

Resumen de la evidencia

No se han encontrado estudios respecto a la adaptación del manejo clínico de la diabetes mellitus tipo 1 en pacientes con discapacidad visual.

Recomendaciones

✓	Proporcionar material educativo en formato audio, en sistema braille, o editado en caracteres grandes.
✓	Facilitar la asistencia a las sesiones educativas realizándolas en ubicaciones accesibles por transporte público.
✓	Publicitar las charlas informativas con anuncios breves en formato auditivo.
✓	Si se utilizan diapositivas para transmitir información clave en las charlas educativas es importante acompañarlas de una sencilla descripción verbal de los contenidos de cada diapositiva.
✓	Proporcionar información sobre herramientas y técnicas de autocontrol para personas con trastornos visuales, como: • «Glucómetros parlantes» que guían al paciente mediante un mensaje de voz sobre los pasos a seguir para realizar la prueba y le comunica vía auditiva los resultados. • Glucómetros con pantalla grande y números fácilmente reconocibles. • Glucómetros con pantalla retroiluminada. • Técnicas para la inspección táctil de los pies.
✓	Injectores de insulina: • Facilitar inyectores que presenten una distinción táctil para los pulsadores de insulina rápida o lenta. • Los inyectores de insulina que emiten algún tipo de sonido al pasar de una dosis a otra facilitan la autonomía de los pacientes, de forma que pueden calcular la dosis sin ver la ruleta.

8. Complicaciones agudas

8.1. Hipoglucemia

Preguntas para responder

- ¿Cuándo sospechar la hipoglucemia?
- ¿Cómo valorar la gravedad de la hipoglucemia?
- ¿Cuáles deberían ser las medidas de actuación ante estados hipoglucémicos?

8.1.1. Síntomas de sospecha

Es fundamental reconocer los síntomas de sospecha para iniciar el tratamiento y prevenir la progresión hasta una hipoglucemia severa.

Recomendaciones

D	Se sospechará un episodio de hipoglucemia ante la presencia de uno o varios de los siguientes síntomas:			
	Síntomas de hipoglucemia			
	Autonómicos / adrenérgicos / neurogénicos		Neurológicos / neuroglucopénicos	
	• Sudoración • Palidez • Temblor • Taquicardia	• Ansiedad • Hambre • Náusea • Debilidad • Hormigueo	Síntomas psiquiátricos: • Confusión • Alteración del comportamiento • Agresividad • Habla incoherente • Lapsus de conciencia	Síntomas Neurológicos: • Mareo y debilidad • Dolor de cabeza • Visión alterada, doble o borrosa • Afasia • Disartria • Déficit motor, marcha inestable, falta de coordinación • Parestesias • Convulsiones
	* Adaptado de Hypoglycemia Treatment for the Reversal of Mild, Moderate and Severe. Holders of Interdisciplinary Clinical manual CC15-25.			
√	Se recomienda que las personas con diabetes tipo 1, especialmente los niños y jóvenes, lleven una identificación (por ejemplo brazalete) que facilite la identificación de complicaciones agudas como la hipoglucemia y la actuación en una fase temprana.			

8.1.2. Criterios de valoración de la gravedad

Tabla 4. Clasificación de la hipoglucemia

Leve: están presentes los síntomas autonómicos. La persona es capaz de autotratarse.
Moderada: están presentes los síntomas neuroglucopénicos. La persona es capaz de autotratarse.
Grave/severa: es necesaria la asistencia de otra persona. Puede ocurrir una pérdida de conciencia. El nivel de glucemia suele ser inferior a 2,8 mmol/l (50,4 mg/dl).

Fuente: Canadian Diabetes Association³¹⁸.

Tabla 5. Clasificación de la hipoglucemia

Hipoglucemia severa: Suceso que requiere de la ayuda de otra persona para administrar hidratos de carbono, glucagón o medidas de resucitación. Puede que no se disponga de mediciones de la glucemia durante ese suceso; pero, si se produce recuperación de las funciones neurológicas tras la recuperación de la glucemia normal, se considera prueba suficiente de que el suceso ha sido ocasionado por una baja concentración de glucemia. Hipoglucemia sintomática documentada: Suceso durante el cual los síntomas típicos de la hipoglucemia se acompañan de una concentración medida de la glucemia ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l). Hipoglucemia asintomática: Suceso que no se acompaña de los síntomas típicos de la hipoglucemia, pero que en el que hay una concentración medida de la glucemia ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l). Hipoglucemia sintomática probable: Suceso en el que se han dado los síntomas típicos de la hipoglucemia, pero no se ha realizado una medición de la glucemia (pero que presumiblemente ha sido causado por una glucemia ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l)). Hipoglucemia relativa: Suceso en el que la persona refiere haber tenido alguno de los síntomas típicos de la hipoglucemia y lo interpreta como indicativo de hipoglucemia, y que en la medición de la glucemia da un valor > 70 mg/dl (3,9 mmol/l) pero cercano a esa cifra.
--

Fuente: American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia³¹⁹.

Recomendaciones

√	Los niños pequeños con diabetes mellitus tipo 1 siempre requieren la asistencia de un adulto para solucionar la hipoglucemia. La gravedad de la hipoglucemia se establece de forma exclusiva en función de la sintomatología.
---	---

8.1.3. Medidas de actuación en hipoglucemias

El objetivo del tratamiento de la hipoglucemia es proporcionar una rápida subida a un nivel de glucemia seguro, eliminar el riesgo de accidentes o daños al paciente, y aliviar los síntomas rápidamente. Es además importante evitar el sobretratamiento, dado que puede ocasionar hiperglucemia de rebote y aumento de peso.

Resumen de la evidencia

Hipoglucemia leve o moderada

La administración de glucosa oral produce un aumento más rápido de la glucemia que el zumo de naranja y los geles de glucosa ^{318; 321} .	ECA 1+
--	-----------

La administración subcutánea de glucagón da lugar a niveles de glucemia más altos que la administración oral de glucosa ³²² .	ECA 1+
--	-----------

La administración subcutánea o intramuscular de 1 mg de glucagón produce un aumento significativo de 54 a 216 mg/dl (de 3,0 mmol/l a 12,0 mmol/l) de la glucemia en 60 minutos ³¹⁸ .	ECA 1+
---	-----------

Hipoglucemia severa

En caso de hipoglucemia severa la recuperación de la conciencia es más lenta con la administración intravenosa de 1 mg glucagón que con la administración intravenosa de 50 ml de glucosa al 50% ³²³	ECA 1+
---	-----------

La comparación del efecto que produce la administración intravenosa vs. intramuscular de glucagón a los 15 minutos no ha demostrado resultados concluyentes: Un ECA no ha demostrado diferencias significativas ³²⁴ mientras que otro ECA ³²⁵ demostró niveles de glucemia significativamente más elevados con la administración intramuscular.	ECA 1+
---	-----------

No se han encontrado diferencias en niveles de glucemia o de glucagón en sangre mediante la administración intramuscular o subcutánea de 20 µg/kg de peso de glucagón ³²⁶ .	ECA 1+
--	-----------

La comparación entre la administración intranasal o subcutánea de glucagón no ha demostrado diferencias significativas en cuanto a niveles de glucemia medidos a los 15 minutos tras su administración ^{327, 328} .	ECA 1+
--	-----------

Un estudio ha demostrado un incremento medio de los niveles de glucosa en sangre mayor mediante el tratamiento con glucagón por vía IM que con glucagón intranasal ³²⁹ .	ECA 1+
No se han demostrado diferencias significativas en los niveles de glucosa en plasma entre el tratamiento combinado de glucosa intravenosa y glucagón intramuscular vs. glucosa intravenosa ³³⁰ .	ECA 1+
La epinefrina es menos efectiva que el glucagón para aumentar los niveles de glucosa en plasma ³³¹ .	ECA 1+
No se han demostrado diferencias entre el tratamiento con dextrosa intravenosa al 10% vs. dextrosa intravenosa al 50% en relación al tiempo medio de recuperación (8 minutos) de la hipoglucemia, en la puntuación media en la Escala de Conciencia de Glasgow o en la recurrencia de episodios de hipoglucemia en las siguientes 24 horas ³³² .	ECA 1+
Los programas educativos impartidos a pacientes con problemas de hipoglucemia son eficaces en la mejora de la conciencia de hipoglucemia, aumentando significativamente el nivel umbral de detección de hipoglucemia y de tratamiento de la misma y disminuyendo significativamente el número de episodios de hipoglucemia semanales no detectados y la tasa de episodios de hipoglucemia leve ^{30, 333, 334, 335} .	ECA 1+

Recomendaciones

Hipoglucemia leve o moderada (Anexo 8.1)

A	• La hipoglucemia leve o moderada debe ser tratada por medio de la ingestión oral de 10-20 g de carbohidratos, preferiblemente en forma de tabletas o soluciones de glucosa, azucarillos o sacarosa. Estas formas son preferibles a los zumos de frutas o geles de glucosa. Ejemplos de opciones que contienen 15 g de carbohidratos: • 15 g de glucosa en forma de tabletas. • 15 g de azúcar disueltos en agua (3 cucharaditas con azúcar o 3 azucarillos). • 175 ml (3/4 taza) de zumo o bebida azucarada. • 15 g (1 cucharada sopera) de miel.
---	--

√	Tras la administración oral de hidratos de carbono los pacientes o familiares/cuidadores deben esperar 10-20 minutos, volver a medir los niveles de glucemia y repetir la toma de carbohidratos si el nivel de glucemia es inferior a 72 mg/dl (4,0 mmol/l).
---	--

Hipoglucemia severa (Anexo 8.2)

√	La hipoglucemia severa en una persona consciente debe ser tratada por medio de la ingestión oral de 10-20 g de carbohidratos, preferiblemente en forma de tabletas de glucosa o equivalente. Se debe esperar 15 minutos, volver a medir los niveles de glucemia y repetir la toma de otros 15 g de carbohidratos si el nivel de glucemia es inferior a 4,0 mmol /l (72 mg/dl).
√	La hipoglucemia severa en una persona inconsciente mayor de 5 años, si se diagnostica en su hogar, debe ser tratada con 1 mg de glucagón inyectado vía subcutánea o intramuscular. Si se trata de un niño menor de 5 años debería de administrarse ½ mg de glucagón vía subcutánea. Cuando sea posible la vía intravenosa, deberá administrarse de 10 g a 25 g de glucosa (20 cc a 50 cc de dextrosa al 50%) durante 1 a 3 minutos.
√	Los cuidadores o personas de apoyo de las personas con riesgo de hipoglucemia severa deben recibir adiestramiento en la administración de glucagón inyectable.
√	Para prevenir la hipoglucemia, una vez que el episodio ha sido superado, la persona debe ingerir la comida habitual que le corresponde a esa hora del día. Si la siguiente comida tocara más de una hora después, debe consumir un aperitivo que contenga 15 gramos de carbohidratos y una fuente de proteína.

9. Complicaciones crónicas

9.1. Riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Preguntas para responder

- ¿Cómo valorar el riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1?

La diabetes está asociada con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. De cara a adoptar decisiones terapéuticas o a intensificar el tratamiento (control glucémico, antiagregantes, hipolipemiantes, etc.) es importante conocer qué grupos de pacientes presentan mayor riesgo cardiovascular (CV) y quienes podrían beneficiarse más de los citados tratamientos.

Resumen de la evidencia

No puede afirmarse que el riesgo cardiovascular sea semejante en pacientes con diabetes y en pacientes con antecedentes de enfermedad CV, por lo que son necesarios otros criterios para identificar los pacientes con mayor riesgo CV pudiendo ser la evolución mayor de 15 años de diabetes uno de ellos^{336, 337; 338; 339; 340; 341; 342; 343}.

Estudios
cohortes
2+

Otra herramienta ampliamente utilizada para clasificar a los pacientes con diabetes en función del riesgo CV ha sido la aplicación de tablas de predicción clínica (RPC) del riesgo arterial. Éstas estiman la probabilidad de presentar eventos cardiovasculares o coronarios en un tiempo determinado en función de la presencia o ausencia de distintos factores de riesgo. En la actualidad la ecuación REGICOR (llamada también Framingham calibrada), es la RPC que cuenta con una mejor validación en nuestra población^{344; 345; 346}. Sin embargo, la población que se incluye en el estudio VERIFICA, que ha validado esta regla de predicción en el estado español, incluye población general mayor de 35 años con una pequeña proporción de pacientes con DM1, por lo podría subestimar el riesgo cardiovascular en adultos con diabetes tipo 1.

Estudios
cohortes
2+

Recomendaciones

B	No se recomienda utilizar reglas de predicción clínica del riesgo arterial en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1, ya que podrían subestimar su riesgo cardiovascular.
√	Se recomienda la valoración individualizada del riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en función de la presencia o ausencia de factores de riesgo como edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, niveles de hemoglobina glicosilada, tensión arterial, consumo de tabaco o niveles de LDL.
√	La evaluación de los factores de riesgo arterial debería de ser al menos anual e incluir: • edad, • tiempo de evolución de la enfermedad, • antecedentes familiares de enfermedad vascular, • hábito tabáquico, • ratio de excreción de albúmina, • control de la glucosa sanguínea, • presión arterial, • perfil lipídico completo (incluyendo HDL-c, LDL-c y triglicéridos), • adiposidad abdominal.
√	Los adultos con una tasa de excreción de albúmina elevada (microalbuminuria) o dos o más características del síndrome metabólico, deberían ser manejados como categoría de alto riesgo.
√	Los adultos con diabetes mellitus tipo 1 que no están en la categoría de mayor riesgo pero que tienen algún factor de riesgo arterial (edad superior a 35 años, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, etnia de alto riesgo o alteraciones severas de lipidemia o de presión arterial) deberían ser manejados como un grupo de riesgo moderadamente alto.

9.2. Retinopatía diabética

Preguntas para responder

- ¿Existe algún tratamiento médico (no quirúrgico, no láser) para prevenir la retinopatía diabética?
- ¿Cuál debería de ser el momento de inicio del cribado de retinopatía diabética?
- ¿Con qué frecuencia debería realizarse el cribado de retinopatía diabética?
- ¿Cuál debería de ser la/s técnica/s para el cribado de retinopatía diabética?

La retinopatía diabética (RD) es una de las principales complicaciones de la diabetes. La mayoría de los pacientes que desarrollan RD permanecen asintomáticos hasta fases muy avanzadas (edema macular y/o RD proliferativa), y una vez que se alcanzan estas fases el tratamiento puede resultar menos efectivo. Como la progresión puede ser rápida y las terapias disponibles pueden ser beneficiosas tanto para la mejora de los síntomas como para disminuir la progresión de la enfermedad, es importante realizar un cribado periódico de la retinopatía diabética.

9.2.1. Tratamiento médico preventivo de la retinopatía diabética

Resumen de la evidencia

Prevención primaria

El tratamiento intensivo de la diabetes con valores de HbA_{1c} menores de 7,2% disminuye el riesgo de retinopatía³⁴⁷. ECA 1+

El tratamiento con candesartán (dosis de 16 mg/24 horas a 32 mg/24 horas) puede tener un efecto protector para la aparición de retinopatía diabética (aumento de al menos 3 niveles en la escala *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)³⁴⁸. ECA 1+

La evidencia disponible no permite obtener resultados concluyentes sobre la efectividad de la pentoxifilina en la prevención de la neovascularización retiniana³⁴⁹. ECA 1+

El dobesilato de calcio (2 g/día) puede ser eficaz en la prevención de la permeabilidad de la barrera remato-retiniana en pacientes con diabetes³⁵⁰. ECA 1+

Prevención secundaria

El tratamiento intensivo de la diabetes con valores de HbA_{1c} menores de 7,2% podría disminuir la progresión de la retinopatía diabética a los 2 años de evolución de la enfermedad^{351; 352; 353} a los 5 años³⁵⁴ y a los 10 años³⁵⁵, aunque algún estudio no ha demostrado diferencias significativas con el tratamiento convencional³⁵⁶.

RS de ECA
1++
ECA
1+

Los niveles de HbA_{1c} menores de 7% se asocian a una mejor evolución de la retinopatía diabética^{357; 358; 359}.

ECA
1+

El tratamiento con lisinopril (10 mg/día, aumentado a 20 mg/día a los 3 meses tras alcanzar el objetivo de TAD<75 mm Hg) puede mejorar la evolución de la retinopatía diabética frente a placebo (p<0,0025)³⁶⁰.

ECA
1+

Recomendaciones

A	Es importante informar a las personas con diabetes mellitus tipo 1 y a sus familias de que el control de la glucemia a largo plazo con niveles de HbA _{1c} menores o iguales a 7% disminuye la incidencia y la progresión de la retinopatía diabética.
---	---

9.2.2. Técnicas para realizar el cribado de retinopatía diabética

Resumen de la evidencia

La retinografía mediante cámara no midriática a 45° de 3 campos es una herramienta efectiva para el cribado de grados críticos de retinopatía diabética que precisan ser derivados al especialista^{361; 362; 363; 364; 365}. **DS II**

Una imagen central a 45° es suficiente para determinar la ausencia o presencia de retinopatía diabética o edema macular diabético, pero no basta para graduar su importancia clínica³⁶³. **DS II**

Recomendaciones

B	La fotografía digital de la retina obtenida mediante cámara no midriática debería implementarse en los programas de cribado de retinopatía en adultos y niños con diabetes mellitus tipo 1.
B	En el caso de no disponer de cámara, se realizará el cribado mediante oftalmoscopia (con o sin midriasis), que será valorada por un oftalmólogo.
√	La utilización de la fotografía digital de la retina obtenida mediante cámara no midriática por vía telemática facilita la realización del cribado tanto para el paciente como para el sanitario.
√	Aunque las fotografías digitales de la retina permiten detectar gran parte de las alteraciones clínicamente significativas, las fotografías digitales de la retina no deben sustituir el examen inicial completo y con midriasis de la retina.

9.2.3. Momento de inicio y frecuencia del cribado de retinopatía diabética

Resumen de la evidencia

El riesgo de desarrollar retinopatía aumenta en función de la duración de la diabetes, la edad y niveles mayores de HbA _{1c} ^{366; 367} .	Estudio de cohortes 2+
El 86% de los pacientes libres de retinopatía en la exploración basal permanecen libres de retinopatía a los 2 años de evolución ^{368; 369} .	Estudio observacional 2+
El 94% de los pacientes con retinopatía no proliferativa de grado leve en el estudio basal permanecen libres de retinopatía de alto riesgo al final de los 2 años de seguimiento ^{368; 369} .	Estudio observacional 2+

Recomendaciones

B	En personas con diabetes mellitus tipo 1 se recomienda iniciar el cribado de la retinopatía a partir de la pubertad, o a partir de que se cumplan 5 años desde el diagnóstico de la diabetes.
B	Si se detecta retinopatía, se considera recomendable realizar un cribado de la retinopatía una vez al año.
B	En el caso de que no se detecte retinopatía en la exploración basal de la retina, se recomienda realizar de la retinopatía cribado cada 2 o 3 años.

9.3. Nefropatía diabética

Preguntas para responder

- ¿Cuáles son los criterios para remitir a los especialistas en nefrología a los pacientes con nefropatía diabética?
- ¿Cuál es el tratamiento farmacológico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y microalbuminuria?
- ¿Cuál debería de ser la periodicidad del cribado de la nefropatía diabética?
- ¿A partir de qué edad o años de evolución se debe realizar el cribado de la nefropatía diabética?
- ¿Qué métodos deben usarse para el cribado de la nefropatía diabética?

9.3.1. Criterios para remisión de los pacientes con nefropatía diabética a las unidades de atención especializada de nefrología

La insuficiencia renal crónica (IRC) se define como la disminución de la función renal, expresada como disminución del filtrado glomerular (FG) por debajo de 60 ml/min/1,73 m² de superficie corporal o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses. El diagnóstico de la IRC se confirma de forma directa por la presencia de alteraciones histológicas; o de forma indirecta, por parámetros como la microalbuminuria o proteinuria, o alteraciones en el sedimento urinario.

La categorización del daño renal en función del FG es la siguiente:

Tabla 6. Daño renal en función del filtrado glomerular

Estadio	FG (ml/min/1,73 m ²) (Filtrado Glomerular)	Descripción
1	> 90	Daño renal con FG normal
2	60-89	Daño renal, ligero descenso del FG
3	30-59	Descenso moderado del FG
4	15-29	Descenso grave del FG
5	< 15 o diálisis	Prediálisis/diálisis

A partir del estadio 3 se considera que existe insuficiencia renal, si bien estas alteraciones deben confirmarse durante al menos 3 meses para confirmar la cronicidad de la alteración.

Es un hecho conocido que la remisión tardía de los pacientes con IRC a las unidades de atención especializada en nefrología (UAEN) se asocia a consecuencias negativas: inicio del tratamiento renal sustitutivo en peor situación clínica, de forma no programada y con necesidad en muchos casos de hemodiálisis urgente con acceso vascular mediante catéteres temporales; ingresos hospitalarios evitables; pérdida acelerada de la función renal, etc. Además, la remisión tardía de los pacientes con IRC a las UAEN se ha revelado como un factor independiente de riesgo de mayor mortalidad tras iniciar la diálisis^{370; 371; 372; 373; 374; 375}. Por otra parte, los pacientes con diabetes inician la terapia renal sustitutiva con una comorbilidad significativamente mayor que los pacientes sin diabetes³⁷⁶.

Se estima que en Europa un 35% de los pacientes son remitidos al nefrólogo de forma tardía^{377; 378}. En España el porcentaje se sitúa en un 23%, siendo el aclaramiento de creatinina medio en estos pacientes de 30 ml/min^{370; 373}.

Resumen de la evidencia

No se ha encontrado evidencia específica que conteste a esta pregunta. La información disponible proviene del consenso de expertos pertenecientes a entidades de prestigio^{32; 379; 380; 381}. **Consenso de expertos 4**

Recomendaciones

D	Se recomienda remitir a las unidades de atención especializada en nefrología a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que presenten al menos uno de los siguientes criterios: 1. Con filtrado glomerular > 45 ml/min/1,73 m² de superficie corporal: • Albuminuria creciente o razón albuminuria/creatinina > 300 mg/g. • Anemia (Hb < 11g/dl) no corregida a pesar de tratamiento con hierro. • HTA refractaria al tratamiento (3 fármacos). 2. Con filtrado glomerular 30-45 ml/min/1,73 m² de superficie corporal: • Valoración individual, teniendo en cuenta la edad y la velocidad de progresión de la insuficiencia renal, pero siempre que cumpla los criterios anteriores de proteinuria, anemia e HTA refractaria. 3. Con filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m² de superficie corporal: • En todos los casos. Criterios de derivación preferente • Rápido incremento de la creatinina sérica: > 1 mg/dl en un mes. • Hematuria asociada a proteinuria una vez descartadas enfermedades urológicas mediante ecografía renal. • Hiperportasemia severa (> 7 mEq/l).
---	--

9.3.2. Tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y microalbuminuria

La nefropatía diabética se entiende como la progresión que va desde las alteraciones funcionales renales hasta la insuficiencia renal terminal, atravesando estadios intermedios marcados por la aparición de microalbuminuria y proteinuria.

Es conocido que la microalbuminuria es un poderoso predictor de riesgo renal y vascular, aunque como prueba no es totalmente específica. Es de interés conocer las intervenciones farmacológicas que permiten prevenir la progresión de la nefropatía.

Resumen de la evidencia

Los siguientes fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina han demostrado un efecto beneficioso en la tasa de excreción urinaria de albúmina: captopril (50 mg/día), lisinopril (10 mg/día), ramipril (1,25-5 mg/día), enalapril (10-20 mg/día) y perindopril (2 mg/día). **RS de ECA 1++**

Recomendaciones

A	El tratamiento farmacológico de elección en pacientes hipertensos y normotensos con microalbuminuria es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, lisinopril, ramipril, enalapril y perindopril) con un aumento progresivo de la dosis terapéutica hasta lograr la respuesta esperada.
A	Durante el embarazo y en el caso de presentar estenosis bilateral de la arteria renal está contraindicado el tratamiento con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
√	Durante el tratamiento con IECA se deben monitorizar los niveles de creatinina y de potasio.
√	En caso de contraindicación o intolerancia a los IECA, se recomienda el tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II.
√	Los objetivos del tratamiento son el control de la presión arterial y la reducción de la excreción urinaria de albúmina. En pacientes normotensos, la dosis será la máxima tolerada.

9.3.3. Métodos para el cribado de la nefropatía diabética

Resumen de la evidencia

El cociente albúmina/creatinina en orina se correlaciona bien con la albuminuria de 24 horas, y presenta alta sensibilidad (92%) y especificidad (82%) para detectar microalbuminuria y macroalbuminuria³⁸².

DS Ib

Entre el 16% y el 23% de las personas con una evolución de la enfermedad de entre 1 a 5 años presentan una excreción de albuminuria mayor o igual a 20 µg/min³⁸³.

Estudio
descriptivo
3

Se ha establecido como criterio para el cribado de nefropatía diabética la evaluación anual^{135; 384}.

Consenso
de expertos
4

Recomendaciones

B	Se recomienda la medición del cociente albúmina/creatinina en una muestra de primera orina de la mañana como método para la detección y seguimiento de la nefropatía diabética.
D	A partir de los 5 años del diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1 se recomienda hacer un cribado anual de la nefropatía.

9.4. Pie diabético

Preguntas para responder

- ¿Hay que realizar cribado del pie diabético?
- ¿Cuál debería de ser la periodicidad del cribado del pie diabético?
- ¿A partir de qué edad o años de evolución se debe realizar el cribado del pie diabético?
- ¿Con qué método se debería realizar el cribado del pie diabético?

El pie diabético (PD) engloba un conjunto de síndromes en los que la presencia de neuropatía, isquemia e infección produce lesiones tisulares o úlceras debido a pequeños traumatismos, produciendo una importante morbilidad que puede llegar incluso a dar lugar a amputaciones.

Las complicaciones del pie diabético pueden prevenirse con una adecuada estrategia, que comprende el diagnóstico precoz, la clasificación del riesgo y medidas efectivas de prevención y tratamiento.

9.4.1. Métodos para el cribado

Resumen de la evidencia

El cribado del pie diabético disminuye la incidencia de las amputaciones en pacientes con diabetes mellitus ^{385; 386; 387} .	ECA 1+
Diferentes guías de práctica clínica coinciden en la recomendación de realizar anualmente una exploración sistemática del pie e identificar factores de riesgo para la aparición de úlceras y necrosis en pacientes con diabetes ^{32; 318; 388} .	Consenso de expertos 4
El cribado del pie diabético debe incluir historia clínica, identificación de deformidades del pie y valoración de la pérdida de sensibilidad mediante monofilamento (Anexo 9) ³⁸⁹ .	RS de E. pruebas diagnósticas DSII

Recomendaciones

A	Se recomienda incluir a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en programas estructurados de cribado, estratificación del riesgo, y prevención y tratamiento del pie de riesgo.
√	El cribado del pie diabético en personas con diabetes mellitus tipo 1 debería comenzar transcurridos 5 años de evolución de la enfermedad a partir de la pubertad.
D	Se debería incluir un módulo de educación en diabetes sobre los cuidados del pie en consonancia con la evaluación del riesgo.
B	El cribado del pie diabético debe comprender un examen anual exhaustivo de los pies para identificar los factores de riesgo, de predicción de las úlceras y de amputaciones; inspección del pie y de los tejidos blandos, valoración del calzado, exploración musculoesquelética, valoración de síntomas de enfermedad arterial periférica mediante evaluación de los pulsos de pie, completada con la determinación del índice tobillo-brazo, en algunos casos, y las pruebas de pérdida de sensibilidad valorada mediante monofilamento o, alternativamente, diapasón.

D	Se recomiendan tres niveles de vigilancia en función de los factores de riesgo del paciente:		
	Riesgo (clasificación)	Características	Frecuencia de inspección
	Bajo riesgo	Sensibilidad conservada, pulsos palpables	Anual
	Riesgo aumentado	Neuropatía, ausencia de pulsos y otro factor de riesgo	Cada 3-6 meses (visitas de control)
	Alto riesgo	Neuropatía o pulsos ausentes junto a la deformidad o cambios en la piel o úlcera previa	Cada 1-3 meses
√	Pie ulcerado		Tratamiento individualizado, posible derivación
	Dado que la diabetes es la causa más frecuente de amputación no traumática de extremidades inferiores, sería conveniente estandarizar el proceso de educación y prevención, diagnóstico y tratamiento del pie diabético, de forma multidisciplinar, con el ánimo de reducir el número de amputaciones y la comorbilidad que conlleva.		

9.5. Disfunción eréctil en personas con diabetes mellitus tipo 1

Se denomina disfunción eréctil (DisE) a la dificultad para conseguir y mantener una erección suficiente para permitir el curso de una relación sexual satisfactoria, complicación microvascular o neuropática que puede aparecer en los pacientes que padecen diabetes³⁹⁰.

El *Estudio de la Disfunción Eréctil masculina (EDM)*, realizado en España³⁹¹, determinó que la DisE afecta aproximadamente al 34-45% de los hombres con diabetes, y al 12% de los hombres entre los 25 y los 70 años de la población general. Los factores de riesgo incluyen edad avanzada, diabetes de larga evolución, un control glucémico inadecuado, hábito tabáquico, hipertensión, dislipemia, estados de deficiencia androgénica y enfermedad cardiovascular.

9.5.1. Tratamiento de la disfunción eréctil

Resumen de la evidencia

En cuanto al tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes con diabetes, la intervención que presenta mejores resultados en cuanto a efectividad, seguridad y preferencia de los pacientes es el tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa, especialmente si se asocia con psicoterapia grupal, seguido de alprostadilo intracavernoso, y de los dispositivos mecánicos como prótesis y dispositivos de vacío^(392; 393; 394; 395; 396; 397; 398; 399; 400; 401; 402; 403; 404). ECA
1+

Recomendaciones

A	Se recomienda el tratamiento con los inhibidores de la fosfodiesterasa como primera opción del tratamiento de la disfunción eréctil en personas con diabetes tipo 1.
A	En caso de contraindicación o mala tolerancia, se propone el alprostadilo intracavernoso como segunda opción.
B	Como tercera opción de tratamiento, se pueden considerar métodos mecánicos, como los dispositivos de vacío y las prótesis inflables (por este orden).
A	En caso de fallo de los métodos anteriores, se puede valorar el tratamiento con apomorfina sublingual.

9.6. Neuropatía diabética dolorosa

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor neuropático como un dolor desencadenado o causado por una lesión o disfunción primaria del sistema nervioso (central o periférico)⁴⁰⁵. La neuropatía periférica diabética es una neuropatía sensitivomotora simétrica que afecta predominantemente a extremidades inferiores (pie y tobillo) y, con menos frecuencia, a las superiores. El paciente refiere un dolor continuo, quemante, que puede acompañarse de crisis paroxísticas de dolor lacerante o eléctrico; este dolor puede ser espontáneo o bien secundario a pequeños estímulos. En este caso, estímulos ambientales cotidianos tales como el roce de la ropa, una ligera brisa o las variaciones de temperatura ambiental pueden producir dolor.

En el anexo 10 se recoge la dosificación y los efectos adversos más frecuentes de los fármacos más habituales para el dolor neuropático⁴⁰⁶.

9.6.1. Tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa

Resumen de la evidencia

A corto plazo (tratamientos inferiores a 6 meses) los antidepresivos clásicos (amitriptilina, desipramina, imipramina) y los anticonvulsivantes clásicos (carbamazepina, lamotrigina, valproato sódico) son más eficaces en el tratamiento del dolor de la neuropatía diabética que los antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (citalopram, duloxetina) y que los nuevos anticonvulsivantes (oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina) ⁴⁰⁷ .	RS de ECA 1++
Fármacos opioides (como la oxicodona, morfina, metadona, levorfanol) son más eficaces que el placebo en el tratamiento del dolor de la neuropatía diabética ^{408; 409; 410; 411} .	RS de ECA 1++
No se han demostrado diferencias significativas en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa con lamotrigina vs. amitriptilina ⁴¹² .	ECA 1+
El tratamiento de neuropatía diabética con duloxetina (60 mg) vs. gabapentina, amitriptilina o venlafaxina no presenta diferencias en el alivio del dolor ⁴¹³ .	ECA 1+
El tratamiento combinado de morfina con gabapentina es más eficaz que el tratamiento con uno de los dos medicamentos por separado, aunque presenta más efectos adversos ⁴¹⁴ .	ECA 1+
Los estudios comparativos directos no han demostrado diferencias significativas en cuanto al control del dolor entre la gabapentina y los antidepresivos tricíclicos en pacientes con neuropatía diabética [RR 0,98 (IC 95%: 0,69 a 1,38)] ⁴¹⁵ .	RS de ECA 1++
Comparaciones indirectas frente a placebo indican que la duloxetina (60 mg y 120 mg) es una opción para el tratamiento de la neuropatía dolorosa comparable a pregabalina o gabapentina ^{416; 417} .	RS de ECA 1++
El valproato de sodio y la nitroglicerina en spray son eficaces en el manejo del dolor, tanto solos como en combinación frente al placebo, siendo más eficaz la combinación de ambos ⁴¹⁸ .	ECA 1+

La oxiconona en combinación con gabapentina es efectiva en reducir el dolor hasta en un 33% frente a gabapentina sola y reduce la necesidad de otra analgesia ⁴¹⁹ .	ECA 1+
La venlafaxina es eficaz en la reducción del dolor hasta en un 53%, significativamente mejor que el placebo ⁴²⁰ .	ECA 1+
En cuanto a la aparición de efectos adversos:	RS de ECA 1++
• En general la duloxetina es bien tolerada (especialmente la dosis de 60 mg) siendo los efectos secundarios más habituales: náuseas, somnolencia, estreñimiento, pérdida de apetito, dolor de cabeza y mareos^{416; 417}. • La gabapentina presenta una importante tasa de abandonos de la terapia debido a su falta de eficacia⁴¹⁶. • La duloxetina presenta menos efectos adversos que la gabapentina⁴¹⁶.	

Recomendaciones

√	Como primera línea de tratamiento en los casos leves se recomienda el tratamiento con analgésicos, como paracetamol o ibuprofeno o paracetamol o aspirina, así como tratamientos de uso local, como el arco para aislar el pie.
A	Cuando estas medidas fallan, se recomienda el uso de medicamentos tricíclicos (en dosis baja a media), tomados justo antes del momento del día en el que los síntomas son más molestos. Se debe informar al paciente con diabetes del carácter de prueba de la terapia, ya que no siempre tiene éxito.
A	Cuando la respuesta al tratamiento es insuficiente se pueden asociar fármacos con distintos mecanismos de acción, como antiepilépticos (gabapentina o pregabalina), opioides (como morfina, oxiconona o tramadol) o duloxetina, monitorizando la respuesta y los efectos adversos.

10. Organización de la consulta

Preguntas para responder

- ¿Cómo debería ser la transición de los pacientes diabetes mellitus tipo 1 desde los servicios de pediatría a los servicios de adultos?
- ¿Cuál es el estudio inicial que habría de hacerse a personas recién diagnosticadas de diabetes mellitus tipo 1?
- ¿Qué pruebas deberían realizarse a las personas con diabetes mellitus tipo 1 en las consultas de seguimiento y control, y con qué periodicidad?

10.1. Transición de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 desde los servicios de pediatría a los servicios de adultos

La transición del adolescente con DM1 desde la atención pediátrica a la adulta representa un proceso crítico, que puede generar un declive del autocuidado y afectar al control glucémico.

Resumen de la evidencia

Para las personas con diabetes mellitus tipo 1 es importante conocer al endocrinólogo de adultos antes de la transición desde la consulta de endocrinología pediátrica^{421; 422}, así como la presencia del pediatra en la primera consulta con el endocrinólogo⁴²¹.

E.
descriptivo
3

La transición suele realizarse alrededor de los 18 años de edad^{423; 424; 425}.

E.
descriptivo
3

Aunque durante el periodo de transición pueden darse cambios de hábitos con respecto a la asistencia a las consultas de control⁴²⁶, no parece que esto impacte de forma importante sobre el control glucémico⁴²⁵.

E.
descriptivo
3

Recomendaciones

C	Se recomienda establecer al menos una consulta de transición en la que participen tanto el/la pediatra responsable del tratamiento durante la infancia y el/la especialista en endocrinología que atenderá al paciente con diabetes mellitus tipo 1 en el futuro, de forma que pauten y pacten el tratamiento de forma conjunta con el adolescente.
---	---

10.2. Estudio inicial de las personas recién diagnosticadas de diabetes mellitus tipo 1

Tras el diagnóstico de DM 1 se debe realizar una evaluación completa del paciente para detectar la existencia de posibles complicaciones y plantear el plan de gestión, que incluirá aspectos de educación diabetológica, consejos dietéticos y de ejercicio y las pautas de tratamiento farmacológico. Es de interés determinar los elementos que optimizarían la efectividad de este estudio inicial.

Recomendaciones

En las personas recién diagnosticadas de DM1 se recomienda realizar las siguientes valoraciones:

√	Historia médica	• Aspectos domésticos, sociales, nivel de educación, culturales-recreativos, estilo de vida. • Situación emocional. • Valoración de apoyo familiar, social...
√		• Historia diabetológica previa.
√		• Factores de riesgo vascular. • Consumo de tabaco.
√		• Historia familiar de diabetes y enfermedad arterial o auto inmune.
√	Exploración general	Talla, peso, IMC, TA.
A	Pruebas complementarias	HbA _{1c}
B		Examen completo con midriasis de la retina.
B		Excreción de albúmina (microalbuminuria minutada o cociente albúmina/creatinina).
√		Perfil lipídico una vez estabilizado el perfil glucémico.
B		Ac. Anti TPO, T4L y TSH.
B		Ac. Antitransglutaminasa e IgA para valorar enfermedad celíaca.

D		No se aconseja la medición de manera regular del péptido C ni de autoanticuerpos específicos para confirmar el diagnóstico de DM1, pero debería considerarse su uso para determinar la etiología de la DM en casos dudosos.
B		Se recomienda descartar enfermedad tiroidea autoinmune y enfermedad celíaca en el debut de la DM 1 en niños y adolescentes.
D	Estudio genético	En los casos en los que se identifica una hiperglucemia leve mantenida en una persona joven, sin obesidad y/o con historia de diabetes leve en dos generaciones, en ausencia de autoinmunidad antipancreática y con HLA no compatible para DM1, hay que descartar una diabetes MODY 2.
D		Si la hiperglucemia es más severa y progresiva se recomienda descartar una diabetes MODY 3.
D		Si el estudio genético resulta negativo para MODY 2 y MODY 3 habría que descartar el resto de variedades de diabetes tipo MODY.
B (adultos)/ A (niños)	Material educativo y de apoyo	Se debería ofrecer información actualizada a los adultos, y a niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 junto a sus familias en el momento del diagnóstico, y de forma periódica a partir de entonces, sobre la existencia de grupos de apoyo a diabéticos, tanto en el ámbito local como nacional y la forma de contactar con ellos. (Anexo 11.1)

10.3. Consultas de seguimiento y control: pruebas y periodicidad

Existe evidencia que demuestra que un buen control de la diabetes es clave para disminuir y retrasar las complicaciones asociadas a la DM1. Por eso, es necesario realizar revisiones periódicas para comprobar si los objetivos de control glucémico para cada paciente se están consiguiendo o no de forma que permita introducir las correcciones pertinentes. Asimismo, un plan integrado de gestión de la diabetes pasa por una evaluación periódica de posibles cambios en distintos factores de riesgo y por la detección lo más precoz posible de las complicaciones asociadas a la enfermedad.

Recomendaciones

√	Se recomienda diseñar un plan de cuidados individualizado que debe ser revisado anualmente con el fin de ajustarlo a los deseos, circunstancias personales y hallazgos médicos de cada paciente. Los detalles concretos de ese plan individual deben ser registrados por escrito e incluir aspectos relacionados con: • Educación diabetológica, incluyendo consejo dietético. • Insulinoterapia. • Autoevaluación y gestión de la glucemia (modificación de dosis de insulina, hipoglucemias leves y graves y conciencia de la misma e hiperglucemia-cetosis). • Evaluación y gestión de complicaciones tardías, incluyendo examen del pie. • Evaluación y gestión de factores de riesgo arterial. • Problemas psicosociales y enfermedad dental. • Frecuencia de comunicación con el equipo profesional. • Siguiendo consultas previstas, incluyendo la próxima revisión anual.
---	---

Fuerza de la recomendación	Revisiones periódicas	Niños y jóvenes	Adultos
D	HbA1c	De 3 a 4 veces al año o más frecuentemente si hay preocupación por mal control glucémico.	
C	Inspección de los sitios de inyección	En cada visita.	
√	Medición de talla, peso y cálculo de IMC	En cada visita en una sala con privacidad.	Lo mismo con excepción de talla en adultos.

Evaluación de factores de riesgo arterial

Fuerza de la recomendación		Niños y jóvenes	Adultos
√	Tensión arterial	Anualmente.	En cada visita.
√	Perfil lipídico completo	Anualmente a partir de los 12 años.	Anual.
√	Perímetro abdominal	–	Anual.
√	Tabaco	Anual a partir de la adolescencia.	Anual.
√	Hª familiar de enfermedad arterial	–	Anual.
D	Examen de la vista	Como la población general.	Agudeza visual cada 2-3 años.
D	Examen dental	Como la población general.	
√	Nefropatía	Se recomienda de forma anual la medición del cociente albúmina/creatinina en una muestra de primera hora de la mañana a partir de los 5 años de evolución de la enfermedad.	
√	Riesgo arterial	No se recomienda usar tablas de riesgo arterial, ecuaciones o programas de cálculo del riesgo arterial porque subestiman el riesgo en adultos con diabetes mellitus tipo 1. Se recomienda la valoración individualizada en función de la presencia o ausencia de factores de riesgo.	
B	Retinopatía	Si no hay retinopatía o es grado leve se recomienda el cribado cada 2-3 años a partir de la pubertad o 5 años de evolución. Si existe retinopatía se recomienda realizar la valoración de la evolución una vez al año	

Fuerza de la recomendación		Niños y jóvenes	Adultos
√	Valoración de enfermedad tiroidea autoinmune y de enfermedad celíaca	Cada 2 años durante los primeros 10 años de evolución de la enfermedad y posteriormente cada 5 años.	

Anexos

Anexo 1. Centros de referencia en los que se pueden realizar estudios genéticos para descartar diabetes tipo MODY

Laboratorio de Genética Humana
Facultad de Medicina de Albacete (UCLM)

Persona de contacto:

M.^a Pilar López Garrido (Jefe del Grupo: Dr. Julio Escribano)
Laboratorio de Genética Humana
Facultad de Medicina de Albacete (UCLM)
c/ Almansa n.º 14, 02006, Albacete
Tel: 967599200 (ext. 2927)
E-mail: mariap.lopez@uclm.es

Genes estudiados:

- GCK (MODY2): 10 exones modificantes (1a, 2-10) y la región promotora (-1 a -870).
- HNF 1A (MODY3): 10 exones codificantes y la región promotora (-1 a -291) del gen.

Técnica utilizada: secuenciación automática de ADN.

Hospital Clínic de Barcelona

Personas de contacto:

Dra. Roser Casamitjana/Dr. Josep Oriola
Servei de Bioquímica i Genètica Molecular. CDB.
Hospital Clínic. Barcelona.
Tlf: 932275510
E-mail: rcasamit@clinic.ub.es
joriola@clinic.ub.es

Genes estudiados:

- HNF-4A (MODY1): exones 1a y del 2 al 10.
- GCK (MODY2): exones del 2 al 10.
- HNF-1A (MODY3): exones del 1 al 10.
- HNF-1B (MODY5): exones del 1 al 9.

Técnica empleada: secuenciación directa.

Hospital Universitario de Cruces. Bilbao

Personas de contacto:

Dr. Luis Castaño
Unidad de Investigación
Hospital de Cruces
Plaza de Cruces s/n
E48903 Barakaldo-Bizkaia
Tfno: 946006099 / 946006473
E-mail: lcastano@osakidetza.net

Genes estudiados y técnicas utilizadas:

- *HNF-4A* (MODY1): secuenciación y MLPA
- *GCK* (MODY2): dHPLC, secuenciación y MLPA
- *HNF-1A*, *TCF1* (MODY3): secuenciación y MLPA
- *IPF1* (MODY4): secuenciación y MLPA
- *HNF-1B*, *TCF2* (MODY5): QMPSF, secuenciación y MLPA

Hospital Universitario La Paz, Madrid

Persona de contacto:

Dr. Angel Campos Barros,
Servicio de Genética Médica,
Edif. Laboratorios, 2.^a planta
Hospital Universitario La Paz
Pº de la Castellana 261, 28046 Madrid
Tel (34) 91 727 7469
Fax:(34) 91 207 1040
e-mail: acamposbarros@yahoo.es

Genes estudiados:

- *HNF-4A* (MODY1)
- *GCK* (MODY2)
- *HNF-1A* (*TCF1*) (MODY3)
- *IPF1* (MODY4)
- *HNF-1B* (*TCF2*) (MODY5)
- *NEUROD1* (MODY6)
- *PAX4*
- *KCNJ11* (diabetes neonatal)
- *INS* (diabetes neonatal)

Técnicas utilizadas:

- *Screening de mutaciones puntuales y microdeleciones (< 25 pb) en secuencias codificantes, transiciones intrón/exón y secuencias reguladoras mediante DHPLC (Sistema WAVE 3500 HT) y/o HiRes Melting («High Resolution Melting Analysis»; Sistemas LightScanner de Idaho Technologies y LightCycler 480, Roche) y secuenciación directa de las variantes identificadas.*
- *Secuenciación directa de ADN*
- *Genotipado de polimorfismos funcionales y mutaciones conocidas mediante Hi-Res Melting y DHPLC*
- *Análisis de hemizigosidad por deleciones totales o parciales de los genes afectados mediante MLPA.*

Universidad Complutense de Madrid

Personas de contacto:

Dra. M. Ángeles Navas/ Dr. E. Blázquez.

Laboratorio de diagnóstico genético de alteraciones monogénicas de la homeostasis de glucosa.

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III

Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

Ciudad Universitaria 28040-Madrid

Tel: 91 3941445 Fax: 91 3941691

e-mail: manavas@med.ucm.es

Genes estudiados y técnicas empleadas:

- HNF-4A (MODY1) SSCP
- GCK (MODY2) SSCP
- HNF-1A (TCF1) (MODY3) Secuenciación directa (SD)
- IPF1 (MODY4) SD
- HNF-1B (TCF2) (MODY5) SD
- NEUROD1 (MODY6) SSCP
- *Kir 6.2 SD*

Hospital Carlos Haya de Málaga

Personas de contacto:

Dr. Federico Soriguer Escofet, Dr. Antonio Luis Cuesta Muñoz.

Servicio Endocrinología y Nutrición

Hospital Regional Carlos Haya

Avda Carlos Haya s/n. 29010 Málaga

Telf. 951 290 000.

e-mail: federico.soriguer.ssipa@juntadeandalucia.es

alcm@fundacionimabis.org

Anexo 2. Edulcorantes

No calóricos		Calóricos
No modifican la glucemia		Modifican la glucemia
Sacarina	E 954*	Sacarosa: azúcar común
Aspartamo	E 951*	Fructosa: azúcar de la fruta y miel
Acesulfame K	E 950*	Maltosa: azúcar de la cerveza
Ciclamato	E 952*	Lactosa: azúcar de la leche
Sucralosa	E 955*	Proporcionan 4 calorías por gramo
(se puede usar para cocinar y hornear)		Azúcares alcohol o polioles:
Neohesperidina	E 959*	Sorbitol E 420, Xilitol E 967, Maltitol E 965, Manitol E 421, Lactitol E 966 entre otros
		(Ver el etiquetado para no superar ingestas recomendadas y así evitar el efecto laxante que pueden producir)
		Proporcionan aproximadamente la mitad de calorías que los primeros
* Términos industriales para el etiquetado		

Anexo 3. Cálculo de las necesidades calóricas

Las necesidades calóricas se calculan a partir del peso aceptable máximo según el sexo, en función de la actividad física y se aplican reducciones según la edad y el exceso de peso, aplicando la siguiente fórmula:

(Peso aceptable máximo × Actividad física) – edad – exceso de peso

Peso aceptable máximo:	Hombre	27 × talla ² (metros)
	Mujer	25 × talla ² (metros)

Necesidades energéticas según la actividad física:		Kcal/kg/día
Metabolismo basal		24
Reposo en cama o actividad mínima		30
Actividad ligera	Hombre	42
	Mujer	36
Actividad media	Hombre	46
	Mujer	40
Actividad intensa	Hombre	54
	Mujer	47
Actividad excepcional intensa	Hombre	62
	Mujer	55

Reducción por edad		Reducción por exceso de peso
19-49 años.....	reducción 5%	10-20% si sobrepeso (25 ≤ IMC < 30) 30-40% si obesidad (IMC ≥ 30) IMC = peso (kg) / talla ² (metros)
50-59 años.....	reducción 10%	
60-69 años.....	reducción 20%	
≥ 70 años.....	reducción 30%	

Ejemplo de cálculo de una dieta

Mujer de 64 años, ama de casa con una talla de 1,56 m y 70 kg de peso

Cálculo del IMC: $70 / (1,56)^2 = 28,8$ (sobrepeso)

Cálculo del peso aceptable: $25 \times (1,56)^2 = 60,7$ kg

Tipo de actividad: (tabla OMS) $60,7 \times 36$ (ama de casa) = 2.185 kcal/día

Edad: (tablas OMS) $2.185 - 20\%$ (64 años) = 1.748 kcal/día

Reducción según peso actual:

- Si presenta sobrepeso se restará un 10-20% a las kcal calculadas
- Si obesidad, se restará un 30-40%

En este ejemplo, $1.748 - 20\% = 1.400$ kcal/día

Anexo 4. Método basado en menús

Pautas de alimentación de 1.800 calorías

Desayuno	• Un vaso de leche descremada o dos yogures descremados naturales • 40 g de queso, jamón, atún • 40 g de pan o 30 g de tostadas o 30 g de cereales
Media mañana	• Una pieza mediana de fruta • 20 g de pan
Comida	• Un plato de cualquier verdura o ensalada (escarola, endivia, acelgas, espinacas, setas, espárragos, pepinos, tomates, pimientos, col, berenjenas, coliflor, calabacín, judías verdes, zanahorias, alcachofas, cebollas, remolacha, coles de Bruselas...) • Escoger - o 200 g de patatas - o 80 g de pan - o 80 g de legumbres (lentejas y garbanzos) - o 240 g de guisantes o habas - o 60 g de arroz - o 50 g de pasta (sopa, macarrones, fideos, espaguetis, canelones...) • Escoger: - o 100 g de carne de (buey, ternera, conejo, pollo) - o 150 g de cualquier pescado • Una fruta mediana
Merienda	• Medio vaso de leche descremada o un yogur descremado • 20 g de pan, 15 g de tostadas o 15 g de cereales
Cena	• Un plato de cualquier verdura o ensalada • Escoger - o 200 g de patatas - o 80 g de pan - o 80 g de legumbres (lentejas, garbanzos) - o 240 g de guisantes o habas - o 60 g de arroz - o 60 g de pasta (sopa, macarrones, fideos, espaguetis, canelones) • Escoger - o 150 g de cualquier pescado - o 40 g de queso fresco + una tortilla de un huevo • Una fruta mediana
Resopón	• Medio vaso de leche

Notas: Tres cucharadas soperas de aceite para todo el día

Si no se indica lo contrario, los pesos son en crudo y en limpio

Pautas de alimentación de 1.800 calorías

Ejemplos de menus de 1.800 calorías

Desayuno	• Un vaso de leche descremada • 40 g de pan • 40 g de atún	• Dos yogures descremados • 30 g de tostadas • 40 g de jamón	• Un vaso de leche descremada • 15 g de cereales sin azúcar • 15 g de tostadas, 40 g de queso
Media Mañana	• Una manzana mediana • 15 g de tostadas	• 2 o 3 mandarinas • 20 g de pan	• Un plátano pequeño (100 g) • 15 g de tostadas
Comida	• Un plato de ensalada variada • Un plato de macarrones o espagueti (60 g en crudo, 12 cucharadas en cocido) • Un bistec de 100 g de buey o ternera (o bien: 100 g de carne picada para la pasta) • Un melocotón	• Un plato de espinacas • 100 g de pollo con 100 g de patatas al horno • 40 g de pan • 300 g de fresas	• Un plato de espárragos, berenjenas, pimientos o setas • Un plato de lentejas o garbanzos (60 g en crudo, 6 cucharadas en cocido) • 20 g de pan • 150 g de pescado azul (ejemplo: sardinas a la plancha) • Una pera
Merienda	• Un yogur descremado • 20 g de pan	• Medio vaso de leche descremada • 15 g de cereales sin azúcar	• Un yogur descremado • 15 g de tostadas
Cena	• Un plato de judías verdes • 100 g de patatas • 40 g de queso fresco+40 g de jamón dulce • 40 g de pan • Una naranja	• Una ensalada de tomate • Sopa de pasta (30 g en crudo, 6 cucharadas en cocido) • 40 g de pan • 150 g de pescado blanco (rape, merluza) a la plancha o hervido • Una rodaja de sandía	• Un plato con una rodaja de melón y 40 g de jamón serrano • Una tortilla de un huevo (de espárragos, champiñones o berenjenas) • 80 g de pan
Resopón	• Medio vaso de leche	• Un yogur	• Medio vaso de leche

Notas: Tres cucharadas soperas de aceite para todo el día
Si no se indica lo contrario, los pesos son en crudo y en limpio

Autor: Dr. Daniel Figuerola Pino (Fundación Rossend Carrasco i Formiguera. Barcelona)

Anexo 5. Método basado en raciones y vaso medidor

Plan de alimentación por raciones

1.500 Calorías

HIDRATOS DE CARBONO 52%

PROTEÍNAS 18%

GRASAS 30%

Pobre en colesterol

Sin sal sí
no

NÚMERO DE RACIONES

	LECHE	ALIMENTOS PROTEICOS	VERDURAS	HARINAS	FRUTAS	GRASAS
DESAYUNO h.	1			2		1
A MEDIA MAÑANA h.					2	
COMIDA h.		2	1	4	2	1
MERIENDA h.	0,5					
CENA h.		2	1	4	2	1
ANTES DE ACOSTARSE	0,5					

CANTIDAD DE ALIMENTO DE 1 RACIÓN

El peso de los alimentos es crudo y limpio. Las harinas pueden medirse ya cocidas

LECHE
(10-6-6-120) 200 ml de leche = 1 taza = 2 yogures



GRASAS
(0-0-10-90)

1 cucharada de aceite, mayonesa*
10 g mantequilla*, margarina*
40 g aceitunas*
30 g nata*, crema de leche*
15 g frutos secos



HARINAS
(10-1,5-0-46)

60 g guisantes, habas
50 g patatas, boniatos
20 g pan, castañas
20 g legumbres (lentejas, garbanzos...)
15 g tostadas, cereales de la leche
15 g arroz, sémola, harina
15 g pasta (de sopa, macarones, fideos, espaguetis, canalones...)
1 vaso medidor = 2 raciones en cocido



ALIMENTOS PROTEICOS
(0-10-5-85)

50 g ternera, buey, pollo, conejo
cordero*, cerdo*
75 g pescado blanco/azul, marisco*
40 g embutido**
40 g queso: fresco
cremoso**
seco**
1 huevo*



FRUTAS
(10-0-0-40)

150 g melón, sandía, fresas, pomelo
100 g albaricoque, naranja, pera,
mandarina, limón, ciruelas, piña,
kiwi, manzana
50 g plátano, uva, cerezas, higos,
chirimoya, nísperos



VERDURAS
(10-0-0-40)

300 g escarola, lechuga, endivias, acelgas,
espinacas, setas, espárragos, pepinos,
tomates, pimientos, col, berenjenas,
coliflor, calabacín, judías verdes
150 g zanahorias, alcachofas, cebolla,
remolacha, coles de bruselas



Pobre en colesterol
Restringir alimentos marcados con *
Restringir rebozados y salsas con nata, mantequilla
y crema de leche
Tomar la leche y yogur desnatados
Utilizar aceite de oliva para cocinar

Si ha de comer sin sal deberá:
Evitar alimentos salados y marcados con *
Evitar agua con gas, conservas y ahumados
No añadir sal a los alimentos
Puede utilizar hierbas aromáticas

(Entre paréntesis respectivamente gramos de hidratos de carbono, proteínas, grasas y calorías por ración)

LOS ALIMENTOS DE CADA GRUPO SE PUEDEN INTERCAMBIAR
ASÍ ES LO MISMO TOMAR 150 g DE MELÓN QUE 100 g DE MANZANA

VASO MEDIDOR



¿Como utilizar este vaso?

El vaso medidor de alimentos cocidos (adaptado a 2 raciones), es un instrumento que permite medir e intercambiar los alimentos del grupo de las HARINAS: patatas, pasta, guisantes, habas, legumbres, arroz, pan.

1 vaso medidor lleno hasta la señal indicada para cada alimento, una vez ya cocido, equivale a 40 gramos de pan

Nº DE RACIONES	PESO EN CRUDO	PESO APROX. EN COCIDO	VOLUMENES EN COCIDO
2 RACIONES	+ 120 g guisantes, habas	120-130 g	 1 vaso medidor lleno hasta la señal indicada para cada alimento
	+ 100 g patatas	100 g	
	+ 40 g legumbres (lentejas, judías, garbanzos)	80-100 g	
	+ 30 g arroz	90-120 g	
	+ 30 g pasta (de sopa, espagueti, fideos, macarrones...)	60-90 g	

La principal ventaja de medir e intercambiar estos alimentos, una vez ya cocidos, y poderlos cambiar por trozos de pan de 40 gramos, es que permite de una manera cómoda.

Variar los menús

Adaptar el plan de alimentación que le recomienden al menú familiar, laboral.

*Este vaso medidor ha sido elaborado y validado por el equipo del Servicio de Endocrinología y Nutrición. Recibió el Premio de la Asociación Catalana de Educadores en Diabetes de 1991.

Según el número de raciones del grupo de las HARINAS que le hayan recomendado en su plan de alimentación podría realizar, por ejemplo, los siguientes intercambios de alimentos.

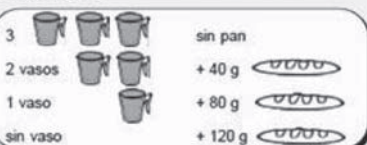
2 raciones del grupo de las harinas significa que usted podría escoger:



4 raciones del grupo de las harinas significa que usted podría escoger:



6 raciones del grupo de las harinas significa que usted podría escoger:



*Consulte al profesional de la salud (dietista, médico, enfermera) que controla su plan de alimentación el número de raciones indicadas para usted.

Referencia: Margarida Jansà-Mercè Vidal. Enfermeras educadoras en diabetes Servei d'Endocrinologia i Diabetis. Unitat d'Educació Terapèutica. Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques. Disponible en: <http://www.aedn.es/resources/articulord22.PDF>

Anexo 6. Sistema de intercambios y equivalencias

Tabla de equivalencias en medidas de uso habitual

Vaso de agua o taza de leche	200 ml
1 yogur	125 ml
1 cucharada sopera de aceite	10 ml
1 cucharada sopera (colmada) de azúcar	20 g
1 cucharada sopera de arroz (crudo)	20-25 g
1 cucharada sopera de harina	20-25 g
1 cucharada de postre de aceite	5 ml
1 cucharada de postre de azúcar	10 g
1 sobre de azúcar	10 g
1 terrón de azúcar	5 g
1 cucharada sopera de mermelada	20-25 g
1 envase individual de mermelada	15 g
1 porción individual de mantequilla	15 g
1 puñado (con la mano cerrada) de arroz o pasta pequeña	20-25 g
1 taza de café de arroz o pasta pequeña	80-100 g
2 cucharadas soperas de lentejas en crudo	20 g
3 cucharadas soperas de garbanzos en crudo	40 g
20 unidades de macarrones	15 g
1 plato hondo de verdura	200-300 g
1 pieza de fruta tamaño normal	150 g
1 vaso de vino habitual	100 g
1 patata un poco mayor que la medida de un huevo	100 g

Disponible en: www.fisterra.com/material/dietetica

Listado de intercambio de alimentos

1. Lácteos	
Cantidad de alimento por unidad de intercambio	Alimentos
200 ml	Leche.
250 g	Yogur, cuajada, flan, actimel.
100 g	Queso de Burgos*.
60 g	Petit Suisse.
* Evitar en la dieta sin sal, o sustituirlos por su equivalente sin sal. Evitar alimentos salados, conservas, precocinados, ahumados.	

2. Alimentos proteicos	
Cantidad de alimento por unidad de intercambio	Alimentos
Carnes con 2-6 gramos de grasa	
60 g	Jamón cocido*, riñones de ternera, pierna de cordero.
50 g	Avestruz, buey, caballo, callos, cabrito, conejo, ciervo, faisán, hígado (cerdo, cordero, pollo, ternera), jabalí, pollo, pavo, perdiz, liebre, ternera magra, venado.
Carnes con 6-12 gramos de grasa	
50 g	Codorniz, cerdo magro, paloma, ternera semigrasa.
30 g	Jamón serrano magro*, lomo embuchado*.
Carnes con 13-25 gramos de grasa♥	
75 g	Chopped*, mortadela*, salchicha*, morcilla negra*.
50 g	Bacon*, cerdo grado, chuleta y costilla de cordero, chorizo*, lacón*, morcilla blanca*, paté*, ternera grasa, salchichón*, sobrasada*.
25 g	Jamón serrano*, chuleta de cerdo.
Pescados con 2-6 gramos de grasa	
75 g	Abadejo, almeja, bacalao fresco, bacaladilla, barbo, besugo, berberechos, bogavante, breca, calamares, cangrejo, centollo, chanquete, chirlas, cigala, gamba, langostino, langosta, lenguado, lubina, merluza, mero, mejillones, mejillones en lata*, morralla, nécora, ostra, palometa, platija, pescadilla, percebe, pez espada, raya, rape, rodaballo, salmónete, sargo, sepia, trucha, vieira.
50 g	Anchoa fresca, camarones, congrio, carpa, dorada, vieira.

2. Alimentos proteicos	
Cantidad de alimento por unidad de intercambio	Alimentos
Pescados con 6-12 gramos de grasa	
50 g	Anguila, angula, arenque, atún fresco, boga, bonito, boquerón, caballa, cazón, jurel, lija, mero, mujol, pintada, salmón, salmón ahumado*, sardinas en lata*.
35 g	Anchoas en lata*, atún en lata*.
Huevos	
90 g	Clara de huevo.
75 g	Huevo de gallina.
Frutos secos	
40 g	Almendra, altramuz, avellana, cacahuete, coco, piñón, pistacho, pipa de girasol, pipa de calabaza, nuez.
Quesos	
50 g	Roquefort*♥, mozzarella*♥, brie*♥, para sándwich*♥, tierno*.
30 g	Cabrales*♥, gruyere*♥, bola*♥.
Proteína vegetal	
65 g	Tofu.
40 g	Hesitan.
30 g	Soja.
* Evitar en la dieta sin sal, o sustituirlos por su equivalente sin sal. Evitar alimentos salados, conservas, precocinados, ahumados. ♥ Limitar en la dieta baja en grasas saturadas.	

3. Alimentos hidrocarbonados	
Cantidad de alimento por unidad de intercambio	Alimentos
Tubérculos	
50 g	Patata, batata, boniato.
12 g	Tapioca.
Legumbres y frutos secos	
20 g	Garbanzos, guisantes secos, habas secas, judías secas, lentejas, castañas.
Cereales y derivados	
20 g	Pan (blanco, integral, de molde), cereales de desayuno*.
15 g	Arroz, arroz salvaje, bulgur, cuscus, galletas tipo María, harina, sémola, pastas alimenticias (fideos, canelones, espaguetis, macarrones, lasaña, tapioca), biscotes tostados, cereales de maíz tostados azucarados, muesli.
Azúcares y derivados	
30 g	Mermelada.
15 g	Bombones©, miel.
10 g	Azúcar, caramelos.
Pastelería	
15 g	Croissant ♥, bizcocho ♥, Donet ♥, magdalenas ♥.
* Evitar en la dieta sin sal, o sustituirlos por su equivalente sin sal. Evitar alimentos salados, conservas, precocinados, ahumados. ♥ Limitar en la dieta baja en grasas saturadas.	

4. Frutas	
Cantidad de alimento por unidad de intercambio	Alimentos
150 g	Acerola, arándanos, frambuesa, grosella, limón, melón, mora, pomelo, sandía.
100 g	Albaricoque, arándano, ciruela, fresa, fresón, granada, kiwi, manzana, mandarina, maracuyá, membrillo, melocotón, naranja, nectarina, papaya, paraguayá, pera, piña, zumo de naranja.
50 g	Breva, caqui, cereza, chirimoya, higo, lichi, mango, níspero, plátano, uva, piña en almíbar, melocotón en almíbar.
15 g	Uva pasa, dátil, dátil seco, higo seco.

5. Verduras y hortalizas	
Cantidad de alimento por unidad de intercambio	Alimentos
300 g	Apio, acerola, achicoria, acelga, berenjena, berro, brécol, calabacín, canónigos, cardo, col, coliflor, champiñón, colinabo, endibia, escarola, espárrago, espinaca, lechuga, lombarda, palmito, pepino, pimienta, rábano, setas, tomate.
200 g	Grelo, judía verde, nabo, nabiza, puerro.
100 g	Alcachofa, calabaza, cebolla, col de Bruselas, haba tierna, maíz dulce, remolacha, zanahoria.

6. Grasas y aceites	
Cantidad de alimento por unidad de intercambio	Alimentos
70 g	Aguacate.
40 g	Aceitunas*.
30 g	Nata, yema de huevo.
20 g	Mayonesa baja en calorías.
10 g	Aceite (oliva, girasol, maíz), mahonesa ♥, mantequilla ♥, margarina.
* Evitar en la dieta sin sal, o sustituirlos por su equivalente sin sal. Evitar alimentos salados, conservas, precocinados, ahumados. ♥ Limitar en la dieta baja en grasas saturadas.	

Autoras:

Clotilde Vázquez Martínez, Francisca Alcaraz Cebrián, María Garriga García, Esmeralda Martín, María Cecilia Montagna, María del Mar Ruperto, Jessica Secos García. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Ramón y Cajal. Madrid (España).

Anexo 7. Criterios de elegibilidad de anticonceptivos en mujeres diabéticas*

Puntuación	
1	Use el método en cualquier circunstancia.
2	En general use el método.
3	El uso del método generalmente no se recomienda a menos que otros métodos más adecuados no estén disponibles o no sean aceptados.
4	No se debe usar el método.

AC	Anticonceptivos Combinados.
AOC	Anticonceptivos orales combinados.
AIC	Anticonceptivos Inyectables Combinados.
PAC	Parche Anticonceptivo Combinado.
AVC	Anillo Vaginal Combinado.
APS	Anticonceptivos de Progestágeno Solo.
AOPS	Anticonceptivos Orales de Progestágeno Solo.
D/EN	Acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD)/ enantato de noretisterona (EN-NET).
LNG/ETG	Implantes de Levonorgestrel (Norplant y Jadelle) e implante de Etonogestrel.
DIU	Dispositivo Intrauterino.
DIU-LNG	DIU liberador de Levonorgestrel (20 µg cada 24 horas).

* Fuente: Adaptado de *A WHO Family Planning Cornerstone. Medical eligibility criteria for contraceptive use*. World Health Organization 2009; Fourth edition⁴³¹.

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES	AC a				APS b			DIU
	AOC de dosis bajas ≤35 µg de etenil estradiol	AIC	PAC	AVC	AOPS	D/EN	LNG/ETG	DIU-LNG
a) Historia de enfermedad gestacional.	1	1	1	1	1	1	1	1
b) Enfermedad no vascular:								
–No insulino dependiente.	2	2	2	2	2	2	2	2
–Insulino dependiente.	2	2	2	2	2	2	2	2
c) Nefropatía/Retinopatía/Neuropatía.	3/4	3/4	3/4	3/4	2	3	2	2
d) Otra enfermedad vascular o diabetes de < de 20 años de duración.	3/4	3/4	3/4	3/4	2	3	2	2

^a Aún cuando la tolerancia a los carbohidratos puede cambiar con el uso de anticonceptivos hormonales combinados, la preocupación principal es la enfermedad vascular ocasionada por la diabetes y el riesgo adicional de trombosis arterial por el uso de anticonceptivos hormonales combinados.

^b Enfermedad no vascular: los APS pueden influenciar ligeramente el metabolismo de los carbohidratos. Nefropatía, retinopatía, neuropatía u otra enfermedad vascular o diabetes de más de 20 años de duración: existe preocupación acerca de los efectos hipoestrogénicos y disminución de HDL, especialmente entre las usuarias de AMPD y EN-NET pueden persistir durante cierto tiempo después de discontinuar su uso. Algunos APS pueden aumentar el riesgo de una trombosis aunque este aumento es sustancialmente menor que los AOC.

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS NO HORMONALES	MB			DIU
	C	E	D	DIU-CU
a) Historia de enfermedad gestacional.	1	1	1	1
b) Enfermedad no vascular:				
–No insulino dependiente.	1	1	1	1
–Insulino dependiente.	1	1	1	1
c) Nefropatía /Retinopatía/Neuropatía.	1	1	1	1
d) Otra enfermedad vascular o diabetes de < de 20 años de duración.	1	1	1	1

MB: Métodos de Barrera.

C= Condones Masculinos de Latex, Condones masculinos de poliuretano, Condones femeninos

E=espermicida (película, gel, tabletas, espuma).

D= diafragma (con espermicida), capuchón cervical.

DIU Dispositivo Intrauterino DIU-CU: DIU de Cobre.

PROCEDIMIENTOS DE ESTERILIZACIÓN QUIRÚRGICA FEMENINA	CATEGORÍA	ACLARACIONES/EVIDENCIA
a) Historia de enfermedad gestacional.	A	Aclaración: Si la glicemia no está controlada se recomienda la derivación a un centro de nivel superior.
b) Enfermedad no vascular: –No insulinodependiente. –Insulinodependiente.	C C	Aclaración: existe una posible disminución en la curación y un riesgo mayor de infección en la herida. Se recomienda usar antibióticos preventivos. Evidencia: las mujeres con diabetes fueron más propensas a tener complicaciones cuando se sometieron a esterilización.
c) Nefropatía/Retinopatía/Neuropatía.	E	1
d) Otra enfermedad vascular o diabetes de < de 20 años de duración.	E	1
PROCEDIMIENTOS DE ESTERILIZACIÓN QUIRÚRGICA MASCULINA	CATEGORÍA	ACLARACIONES/EVIDENCIA
Diabetes.	C	Aclaración: las personas con diabetes son más propensos a las infecciones post-operatorias de las heridas. Si aparecen signos de infección, se debe dar tratamiento con antibióticos.

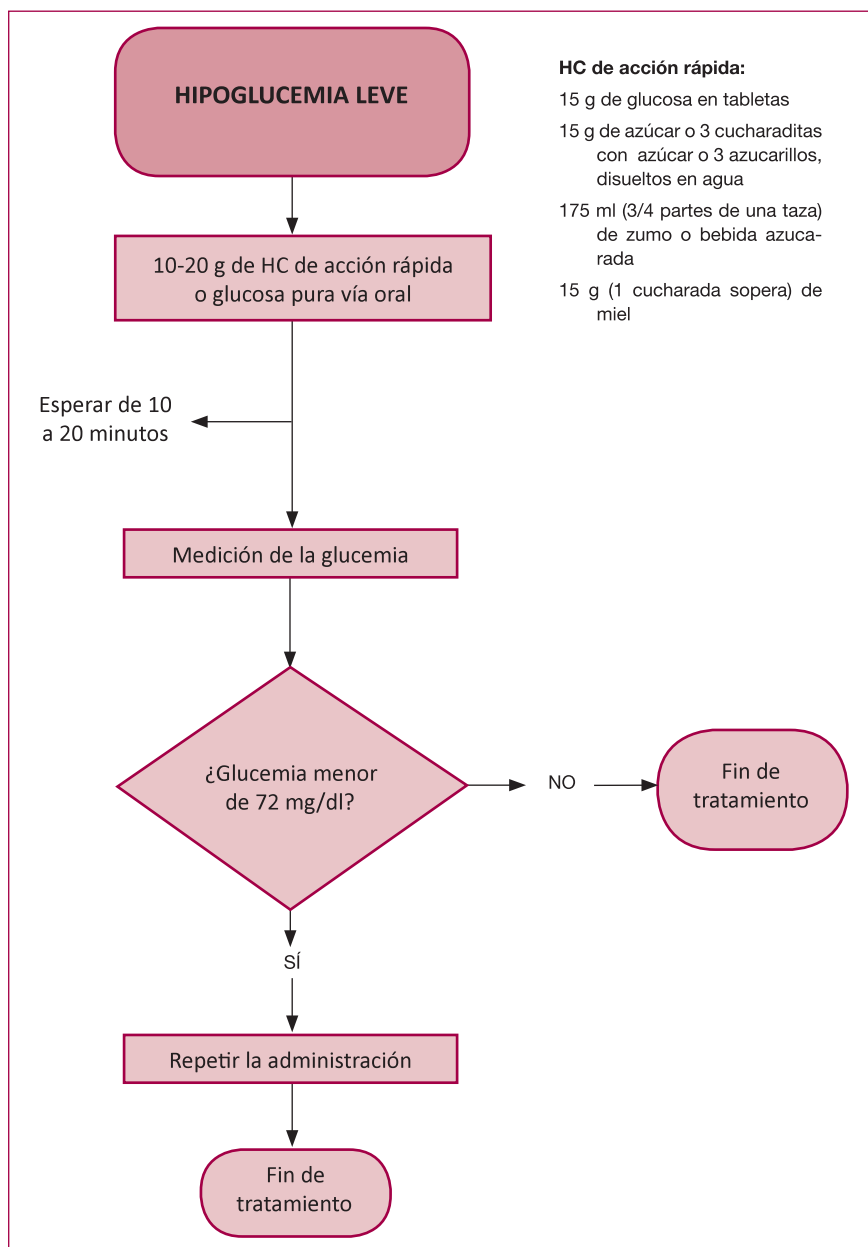
A-Aceptar: No hay razones médicas para negar la esterilización a una persona en esta condición.

C-Cuidado: El procedimiento normalmente se realiza de forma rutinaria, pero con preparación y preocupaciones adicionales.

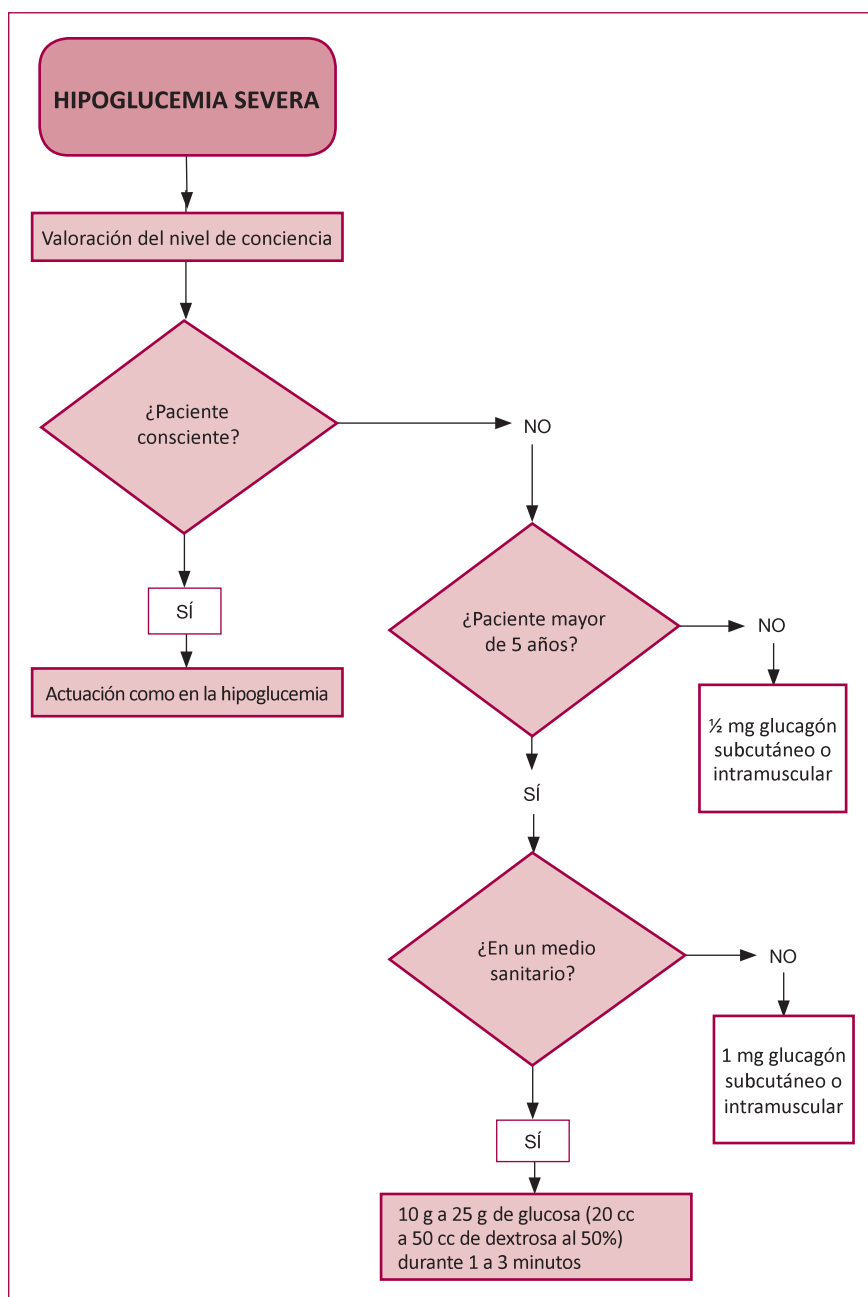
E-Especial: El procedimiento debe llevarse a cabo en lugares que cuenten con cirujanos/as y personal experimentados, y el equipo necesario para proveer anestesia general y demás apoyo médico de respaldo. Estas condiciones requieren además la capacidad de decidir sobre el procedimiento más apropiado y el régimen de anestesia. Se deben ofrecer métodos temporales alternos de anticoncepción, si es necesario referir al paciente o si hay cualquier otro retraso.

Anexo 8. Tratamiento de las hipoglucemias

8.1. Hipoglucemia leve



8.2. Hipoglucemia severa



Anexo 9. Utilización del monofilamento⁵⁰⁹

Evalúa la sensibilidad a la presión y táctil, lo que se ha denominado como «sensibilidad protectora».

Se trata de un filamento de nylon unido a un mango, que al doblarse aplica una presión constante de 10 g, con independencia de la fuerza con que lo aplique el explorador.

Normas para utilizar el monofilamento (MF)

El monofilamento se aplica perpendicularmente a la piel del paciente y la presión se va incrementando hasta que el MF se dobla. Es entonces cuando se valora.

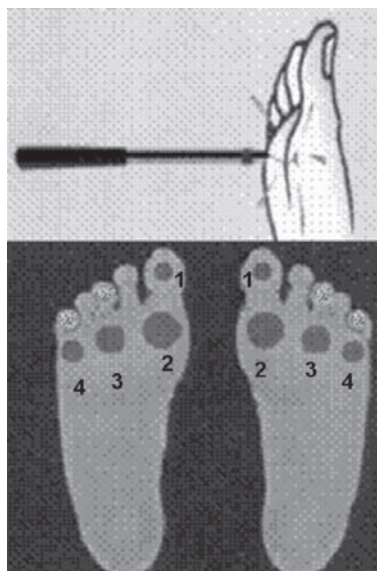
No debe mantenerse apoyado más de 1-2 segundos.

La exploración se realizará en cuatro puntos plantares de cada pie: primer dedo (falange distal), base del primer, tercer y quinto metatarsiano.

(Nota: Cuando exista hiperqueratosis, el monofilamento se aplicará en la zona circundante a la misma, o bien se repetirá la exploración cuando se haya eliminado la callosidad).

Por cada una de estas localizaciones se puntuará 1 o 0, según el paciente sea o no sensible. La suma de valores nos dará el índice de sensibilidad al MF (de 0 a 8).

Se considerará un paciente sensible sólo cuando la puntuación obtenida sea 8/8.



Precauciones en el uso del monofilamento

Procurar que los pacientes tengan una experiencia previa: Aplicar el MF en una zona distinta y fácil de apreciar (extremidades superiores, cara...), para que puedan hacerse una idea del tipo de sensación.

Durante la exploración: El paciente cerrará los ojos y se le dirá: «Ahora voy a ponerle este aparato en distintos puntos de los dos pies: avíseme

cuando lo sienta e intente decirme dónde lo siente: en qué pie, en el dedo, en la planta...». En el momento que apliquemos el MF, evitar la pregunta: ¿lo nota ahora? En algún momento, hacer la pregunta sin apoyar el monofilamento.

En los pacientes con algún punto insensible se repetirá la exploración en esos puntos al finalizar la primera (exploración repetida en dos tiempos). Si en la segunda ocasión es sensible, se considerará ese punto como sensible.

En los pacientes con todos los puntos sensibles (índice MF = 8) es suficiente con una sola vez.

Anexo 10. Fármacos para el dolor neuropático

Dosis y efectos adversos más frecuentes de los fármacos más utilizados en el dolor neuropático⁴⁰⁶

Fármaco	Dosis	Efectos adversos	Observaciones
ANTIDEPRESIVOS			
TRICÍCLICOS Amitriptilina	DI: 10-25 mg/día en dosis única a la hora de acostarse. Incrementar 10-25 mg cada semana. DH: 50-150 mg/día. DM: 150 mg/día.	Anticolinérgicos: sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria y taquicardia. Otros: hipotensión ortostática, sedación, confusión, aumento de peso o efectos cardíacos como bloqueo en la conducción.	El tratamiento debe retirarse de forma gradual.
Duloxetina	DI: 60 mg/día en dosis única con o sin comidas. DH: 60 mg/día. DM: 120 mg/día en dosis divididas.	Náuseas, somnolencia, cefalea y mareos.	La respuesta debe evaluarse a los 2 meses. No es probable una respuesta adicional transcurrido dicho periodo. El tratamiento debe retirarse de forma gradual.
ANTIÉPILEPTICOS			
Gabapentina	DI: 300 mg/8 h. Incrementar en 300 mg cada semana. DH: 1200-1400 mg/día. DM: 3600 mg/día.	Somnolencia, alteraciones del humor, diarrea, ataxia, fatiga, náuseas y vértigo.	Reducir dosis en insuficiencia renal y en ancianos.
Pregabalina	DI: 50-150 mg/día en 2-3 dosis. Incrementar en 50-150 mg cada semana. DH: 300-600 mg/día. DM: 600 mg/día.	Vértigo, estreñimiento, fatiga, náuseas, sedación, aumento de peso, visión borrosa.	Precaución si se usa con glitazonas, por la mayor probabilidad de edema periférico y de mayor incremento de peso. Reducir dosis en insuficiencia renal y en ancianos.
Carbamazepina	DI: 100-200 mg/día en 3-4 dosis. Incrementar en 100-200 mg cada semana. DH: 600-1200 mg/día. DM: 1600 mg/día.	Ataxia, vértigo, diplopia o náuseas. Raramente se han descrito casos de agranulocitosis, o anemia aplásica.	
OPIOIDES			
Tramadol	DI: 50 mg/día en 2 dosis. Incrementar en 50 mg cada semana. DH: 50-100 mg/6-8 h DM: 800 mg/día.	Náuseas, vómitos, sudor, mareo con sensación de sequedad de boca, sedación, riesgo aumentado de convulsiones, síndrome serotoninérgico.	Los efectos adversos aumentan con la velocidad de la titulación. Se necesita ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática.
Morfina	DI: 5-15 mg de liberación rápida cada 4 horas. A los 7-15 días pasar a liberación retardada. DH: 120 mg/día. DM: 180 mg/día.	Náuseas, vómitos, estreñimiento, somnolencia, y vértigos.	Habitualmente es necesario tratar el estreñimiento que provoca.

Anexo 11. Información para pacientes

11.1. Grupos de apoyo a personas con diabetes

Nombre	Teléfono	Dirección	Código Postal
Federación de Diabéticos Españoles (FEDE)	916 908 840	Calle de la Habana, 35 (posterior)	28945
Asociación Cantabra de Diabéticos (ACD)	942 274 022	Plaza Rubén Darío, s/n	39005
Asociación de Diabéticos de Melilla (ADIMEL)	952 679 626 690 826 328	Prolongación Paseo de Ronda Edif. Mar de Alborán, 3 bajo Aptdo. Correos n.º 67	52080
Asociación de Diabéticos Principado de Asturias (ADPA)	985 88 14 97 696 295 026	Isla de Erbosa, 17	33440
Asociación de personas con diabetes de les illes Balears	971 723 243	De la Rosa, 3-2.º	07003
Asociación Navarra de Diabéticos (ANADI)	948 207 704	Calderería 1-entreplanta drcha.	31001
Associació de Diabetics de Catalunya (ADC)	934 513 676	Pere Vergés 1-11.ª piso Hotel dentitats de la Pau-Serveis	08020
Diabéticos Asociados Riojanos (DAR)	941 231 278	Avda. Pío XII, 10-1.ºC	26003
Federación Asociaciones Diabéticos de Extremadura (FADEX)	924 844 311	Pl. España 4, 1.ª pta-Centro Cívico-Aptdo. 249	06700
Federación de Asociaciones de Diabetes de Canarias (FADICAN)	922 253 906	Santiago Cuadrado, 7	38201
Federación de asociaciones de Diabéticos Andalucía (FDA)	959 284 634	Vázquez López, 50-2.º izda.	21001
Federación de Asociaciones de Diabéticos de Aragón (ADEARAGON)	976 301 519	Moncasi, 3.º-2.ºC	50006
Federación de Asociaciones de Diabéticos de la Comunidad Autónoma de Madrid (FADCAM)	656 443 718	Alvaro de Bazán 12, bajo-local 4	28902
Federación de Asociaciones de Diabéticos de Euskadi (FADE)	944 446 606	Iparragirre 46, 3.º-1.ª	48010
Federación de Castilla la Mancha de Asociaciones de Diabéticos (FEDICAM)	619 516 115	Mediodía 27	13600
Federación de Diabéticos Comunidad Valenciana (FEDICOVA)	965 257 493	Aiún, 21-local 12	03210
Federación de Diabéticos de Castilla y León (FADCYL)	923 123 612	Corregidor Caballero Llanes 15-19	37005
Federación Gallega de Asociaciones de Diabéticos (FEGADI)	986 431 582	Ronda Don Bosco, 41-bajo-oficina 12	36202
Federación Murciana de Diabéticos (FREMUD)	968 52 90 14 968 52 99 31	Tolosa Latour, 4-6.ªA	30201

Localidad	Provincia	Comunidad Autónoma	Web	Email
Fuenlabrada	Madrid	Madrid	www.fedesp.es	fede@fedesp.es
Santander	Cantabria	Cantabria	www.diabetescantabria.org	asoc.acd@terra.es
Melilla	Melilla	Melilla	www.adimel.org	clubadimel@hotmail.com
Luanco	Asturias	Asturias	www.asdipas.org	info@asdipas.org
Palma de Mallorca	Islas Baleares	Islas Baleares	www.adiba.es	adiba@adiba.es
Pamplona	Navarra	Navarra	www.anadi.es	anadi.correo@gmail.com
Barcelona	Barcelona	Cataluña	www.adc.cat	adc@adc.cat
Logroño	La Rioja	La Rioja	www.diabeticosriojanos.org	dar@eniac.es
Villanueva de la Serena	Badajoz	Extremadura	www.fadex.org	fadex@extremadura.es
La laguna	Santa Cruz de Tenerife	Islas Canarias	www.diabetesencanarias.org	info@diabetetenerife.org
Huelva	Huelva	Andalucía	www.diabeticosandalucia.org	huelvadiabetes@hotmail.com
Zaragoza	Zaragoza	Aragón	www.adezaragoza.org	asociación@adezaragoza.org
Getafe	Madrid	Madrid	www.fedcam.com	fedcam@yahoo.es
Bilbao	Vizcaya	País Vasco		AVD1@euskalnet.net
Alcázar de San Juan	Ciudad Real	Castilla-La Mancha	www.fedicam.org	domingocamacho@terra.es
Alicante	Alicante	Comunidad Valenciana	www.fedicova.org	fedicova@live.com
Salamanca	Salamanca	Castilla y León	www.fadcyt.es	adesalamanca@gmail.com
Vigo	Pontevedra	Galicia	www.diabeticosgallegos.org	Begona.lorenzo@mpsa.com
Cartagena	Murcia	Región de Murcia	www.fremud.org	sodicar@telefonica.net

Anexo 12. Glosario

Almidón: polisacárido de reserva alimenticia predominante en las plantas, constituido por amilosa y amilopectina.

Análisis coste-utilidad: Análisis económico en el que los costes se expresan en unidades monetarias y los beneficios en AVAC (años de vida ajustados por calidad). El resultado, expresado como cociente coste/AVAC, puede utilizarse para comparar diferentes intervenciones.

Análisis de minimización de costes: Análisis económico en el que los costes se expresan en unidades monetarios y los efectos sobre la salud son idénticos.

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), ejercen su acción vasodilatadora al bloquear la enzima Angiotensina II a nivel de sus receptores AT1.

Anticuerpo antiendomiso: anticuerpos tipo inmunoglobulina A que actúan directamente contra la sustancia interfibrilar del músculo liso (endomiso).

Anticuerpos anti 21-hidroxilasa: autoanticuerpos que reconocen la enzima 21-hidroxilasa, que se asocian a enfermedad de Addison.

Anticuerpos anti GAD (GAD=*glutamic acid decarboxilasa*): autoanticuerpos relacionados con la respuesta autoinmune de la DM1, que reconocen la enzima decarboxilasa del ácido glutámico.

Anticuerpos anti IA2: autoanticuerpos relacionados con la respuesta autoinmune de la DM1, que reconocen la tirosin fosfatasa.

Anticuerpos Anti TPO: autoanticuerpos circulantes que reconocen la enzima peroxidasa tiroidea, que se asocian a enfermedad tiroidea autoinmune.

Anticuerpos antiinsulina (IAA = *insulin autoantibodies*): autoanticuerpos relacionados con la respuesta autoinmune de la DM1, que reconocen la insulina.

Anticuerpos antiislotos (ICA = *islet cell antibodies*): autoanticuerpos relacionados con la respuesta autoinmune de la DM1, detectados por inmunofluorescencia que reconocen antígenos de los islotes pancreáticos.

Anticuerpos Antitransglutaminasa (TGA): autoanticuerpos que reconocen la transglutaminasa humana, que se asocian a enfermedad celíaca.

Anticuerpos anti-transportador de zinc (AnT8): autoanticuerpos relacionados con la respuesta autoinmune de la DM1, que reconoce una proteína transportadora de Zn en las células beta y juega un papel crucial en su maduración y por lo tanto, también en la secreción de insulina.

Biomicroscopía: Examen de los tejidos vivos con el microscopio. En oftalmología, examen del ojo con el microscopio (cámara anterior, cristalino, vítreo), mediante iluminación especial focalizada con la lámpara de hendidura.

Cámara no midriática: es una cámara fotográfica que permite tomar imágenes de la retina y de manera general del fondo de ojo sin necesidad de inducir una midriasis.

Cetonemia: presencia de cuerpos cetónicos en sangre.

Cetonuria: presencia de cuerpos cetónicos en orina (acetona, beta-hidroxibutírico y ácido acetoacético).

Cochane Library: Base de datos sobre efectividad producida por la Colaboración Cochrane, compuesta entre otras por las revisiones sistemáticas originales de esta organización.

Diabetes tipo MODY (*Maturity-onset diabetes of the young*): diabetes del adulto que aparece en edad temprana y que hoy en día tiende a incluirse dentro del grupo de diabetes monogénica.

DIU-LNG: dispositivo intrauterino que libera levonorgestrel utilizado como método anticonceptivo a través de producir una atrofia del endometrio, actuando también sobre el moco cervical y sobre el ovario, impidiendo la fecundación y con disminución progresiva del sangrado.

DIU de cobre: dispositivo intrauterino utilizado como método anticonceptivo no hormonal. El cobre actúa como espermicida e impide la unión de los espermatozoides con el óvulo.

DTSQ (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*): cuestionario de evaluación de calidad de vida para personas con diabetes.

Educación de supervivencia: Adquisición inicial de conocimientos y habilidades básicos por parte de la persona con diabetes, que hacen que sea capaz de afrontar la enfermedad aplicando los cuidados y tratamiento de forma eficaz.

Educación reglada: aquella que se basa en programas reglados o estructurados.

Embase: Base de datos europea (holandesa) producida por Excerpta Médica con contenido de medicina clínica y farmacología.

Ensayo clínico aleatorizado: Es un diseño de estudio en el que los sujetos son aleatoriamente asignados a dos grupos: uno (grupo experimental) recibe el tratamiento que se está probando y el otro (grupo de comparación o control) recibe un tratamiento estándar (o a veces un placebo). Los

dos grupos son seguidos para observar cualquier diferencia en los resultados. Así se evalúa la eficacia del tratamiento.

Escala ASR (*Achenbach-scale*): instrumento que permite valorar los problemas de comportamiento y competencias en niños.

Especificidad: Es la proporción (o el porcentaje) de personas realmente sanas que tienen un resultado del test negativo. Es decir, la proporción de verdaderos negativos.

Estudio de casos-control: Estudio que identifica a personas con una enfermedad (casos), por ejemplo cáncer de pulmón, y los compara con un grupo sin la enfermedad (control). La relación entre uno o varios factores (por ejemplo el tabaco) relacionados con la enfermedad se examina comparando la frecuencia de exposición a éste u otros factores entre los casos y los controles.

Estudio de cohortes: Consiste en el seguimiento de una o más cohortes de individuos que presenta diferentes grados de exposición a un factor de riesgo en quienes se mide la aparición de la enfermedad o condición en estudio.

FDA: Food and Drug Administration (Estados Unidos).

Glucagón: hormona contrainsular con efecto hiperglucemiante.

Hemoglobina glicosilada (también Hemoglobina glucosilada): refleja el porcentaje de fijación de la glucosa a la hemoglobina. A glucemias más elevadas se asocian niveles de hemoglobina glicosilada más elevados. Teniendo en cuenta la vida media del hematíe esta medición refleja la elevación de la glucemia en un período aproximado de 3 meses.

Heterogeneidad: Ver «Homogeneidad».

Hipertensión arterial refractaria: ausencia de control adecuado de la tensión arterial a pesar del tratamiento con 3 fármacos a dosis máximas.

HLA (*human leucocyte antigen region*): grupo de genes localizados en el complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6p21.

Homogeneidad: Significa «similaridad». Se dice que unos estudios son homogéneos si sus resultados no varían entre sí más de lo que puede esperarse por azar. Lo opuesto a homogeneidad es heterogeneidad.

Índice tobillo-brazo: relación entre la presión sistólica en el tobillo y el brazo.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): fármacos que ejercen su acción fundamental mediante la inhibición de transformación de la enzima Angiotensina I en Angiotensina II, con lo que se

obtiene una limitación del efecto vasoconstrictor de esta enzima a nivel periférico.

Intervalo de confianza: Es el intervalo dentro del que se encuentra la verdadera magnitud del efecto (nunca conocida exactamente) con un grado prefijado de seguridad o confianza. A menudo se habla de «intervalo de confianza al 95%» (o «límites de confianza al 95%»). Quiere decir que dentro de ese intervalo se encontraría el verdadero valor en el 95% los casos.

Jeringa de insulina convencional: jeringuilla de 1 ml, graduada para poder administrar insulina por unidades.

Jeringas precargadas o plumas precargadas: sistemas inyección de insulina, con capacidad de 300 UI, con forma de pluma y posibilidad de dosificación fraccionada y con variaciones de escala de 1 o 2 UI.

Medline: Base de datos predominantemente clínica producida por la *National Library of Medicine* de EEUU.

Metaanálisis: Es una técnica estadística que permite integrar los resultados de diferentes estudios (estudios de test diagnósticos, ensayos clínicos, estudios de cohorte, etc.) en un único estimador, dando más peso a los resultados de los estudios más grandes.

NICE: Forma parte del NHS (*National Health Service* británico). Su papel es proveer a médicos, pacientes y al público en general de la mejor evidencia disponible, fundamentalmente en forma de guías clínicas.

Odds Ratio (OR): Es una medida de la eficacia de un tratamiento. Si es igual a 1, el efecto del tratamiento no es distinto del efecto del control. Si el OR es mayor (o menor) que 1, el efecto del tratamiento es mayor (o menor) que el del control. Nótese que el efecto que se está midiendo puede ser adverso (p.e. muerte, discapacidad) o deseable (p.e. dejar de fumar).

Oftalmoscopia o revisión de fondo de ojo: es el procedimiento de exploración de la retina. Puede hacerse por oftalmoscopia directa, indirecta o con diferentes lentes como el de Goldaman, lente de Bayadi, lente de Hruby, entre otros.

Oftalmoscopio: Instrumento óptico con un sistema de iluminación especial para observar la posición interna del ojo, particularmente la retina y sus componentes esto es vasos, parénquima y nervio óptico.

Péptido C: péptido secretado en cantidades equimolares con la insulina, que se utiliza como marcador de la función de las células β .

Programa educativo estructurado o reglado: aquel que proporciona conocimientos y habilidades mediante un programa planificado y progresivo, coherente en los objetivos, flexible en el contenido, que cubre las necesidades clínicas individuales y psicológicas, y que es adaptable al contexto cultural.

Regla de Predicción Clínica: es una herramienta clínica que cuantifica la contribución individual de varios componentes de la historia clínica, exploración física, y resultados de laboratorio u otras variables sobre el diagnóstico, el pronóstico o la respuesta más probable un tratamiento en un paciente concreto.

Remisión espontánea: periodo que puede aparecer tras el diagnóstico de DM1 que conlleva la reducción de la necesidad exógena de insulina a dosis menores de 0,3 UI/ k/ día con una mejora del control metabólico en valores de HbA_{1c} iguales o menores al 6% (36 mmol/mol).

Revisión sistemática (RS): Es una revisión en la que la evidencia sobre un tema ha sido sistemáticamente identificada, evaluada y resumida de acuerdo a unos criterios predeterminados. Puede incluir o no el meta-análisis.

Riesgo Relativo (RR): El cociente entre la tasa de eventos en el grupo tratamiento y control. Su valor sigue la misma interpretación que la OR.

Sacarosa: (azúcar de mesa) disacárido de glucosa y fructosa.

SIGN: Agencia escocesa multidisciplinaria que elabora guías de práctica clínica basadas en la evidencia así como documentos metodológicos sobre el diseño de las mismas.

Sistemas de lectura en tiempo real. Los datos se generan a partir de un tiempo de latencia inicial y del primer calibrado. Disponen de sistemas de alarmas para hipoglucemia e hiperglucemia, y algunos modelos cuentan con alarmas predictivas. La información es «a tiempo real», la usa el paciente (previamente entrenado) de manera interactiva. La descarga el mismo y son dispositivos pensados para el paciente.

Sistemas de lectura retrospectiva (tipo Holter). Los datos de glucosa se descargan al final del registro utilizando todos los puntos de calibrado para su ajuste, lo colocan los médicos/enfermeras, son ciegos para el paciente y se descargan datos a posteriori sobre los que se deciden cambios.

Sliding scales o demanda escalonada: Administración de insulina rápida antes de las comidas o cada 4-6 horas según los niveles de glucemia.

Terapia cognitiva conductual o terapia cognitiva: forma de intervención psicoterapéutica en la que destaca de forma prominente la reestructuración cognitiva, la promoción de una alianza terapéutica colaborativa y métodos conductuales y emocionales asociados mediante un encuadre estructurado. Su hipótesis de trabajo es que los patrones de pensamiento, llamados distorsiones cognitivas, tienen efectos adversos sobre las emociones y la conducta y que, por tanto, su reestructuración, por medio de intervenciones psicoeducativas y práctica continua, puede mejorar el estado del consultante.

Terapia intensiva: elementos que forman parte de la terapia intensiva en DM1:

1. Múltiples dosis de insulina.
2. Balance cuidadoso entre ingesta de alimentos, actividad física y dosis de insulina.
3. Autoanálisis diario de glucemia capilar.
4. Plan de auto ajuste en el tratamiento (dieta, ejercicio, insulina).
5. Definir niveles de glucemia óptimos para cada paciente.
6. Visitas frecuentes al equipo de seguimiento.
7. Educación y motivación del paciente y del equipo que le atiende.
8. Apoyo psicológico.
9. Valoración trimestral de la HbA_{1c}.

Anexo 13. Abreviaturas

21-OH	21-hidroxilasa
Ac. Anti-Tg	anticuerpos antitiroglobulina
Ac. Anti-TPO	anticuerpos antiperoxidasa tiroidea
Ac. Anti-ZnT8	anticuerpos antitransportador de zinc
ACA	anticuerpos adrenocorticales
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
Anti-IA2	anticuerpos antitirosinafosfatasa
AVAC	años de vida ajustados a la calidad
CIBERDEM	Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas
CV	cardiovascular
DCCT	Diabetes Control and Complication Trial
DE	desviación estándar
DisE	disfunción eréctil
DIU	dispositivo intrauterino
DM	diabetes mellitus
DM1	diabetes mellitus tipo 1
DM2	diabetes mellitus tipo 2
DMP	diferencia media ponderada
DTSQ	<i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i>
DVC	dispositivos de vacío
eAG	glucosa media estimada
EC	enfermedad celíaca
ECA	ensayo clínico aleatorizado
EDIT	cuestionario de función sexual
EMA	anticuerpos antiendomiso
EMEA	<i>European Medicines Agency</i>
FG	filtrado glomerular
GADA	anticuerpos antidecarboxilasa del ácido glutámico
GCK	glucoquinasa
GEG	Grupo elaborador de la Guía de Práctica Clínica
GIK	infusión de glucosa, insulina y potasio
GPC	Guía de práctica clínica
HbA _{1c}	hemoglobina glicosilada
HC	hidratos de carbono
IAA	anticuerpos antiinsulina
IAM	infarto agudo de miocardio
ICA	anticuerpos antiislotes
IECA	inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

IFCC:	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IgA	Inmunoglobulina A
IIC	inyección intracavernosa
IIEF	<i>International Index of Erectile Function</i>
IM	intramuscular
IMC	índice de masa corporal
IRC	insuficiencia renal crónica
IRSR	inhibidores de la recaptación de la serotonina
ISCI	infusión subcutánea continua de insulina
ISPAD	<i>International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes</i>
IV	intravenosa
JAS/JSCC:	Japanese Diabetes Society/Japanese Society for Clinical Chemistry
JDRF	<i>Juvenile Diabetes Research foundation</i>
LDL	Low density lipoprotein
LMP	apósito adhesivo con lidocaína
MA	metaanálisis
MCG	monitorización continua de glucosa
MDI	múltiples dosis de insulina
MODY	<i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>
ND	nefropatía diabética
NEFA	ácidos grasos no especificados
NGSP:	National Glycohemoglobin Standardization Program
NICE	<i>National Institute For Clinical Excellence</i> (Reino Unido)
NNH	número necesario de pacientes que hay que tratar para que un paciente sufra un evento adverso.
NNT	número de casos a tratar para conseguir una unidad de eficacia
PAS	presión arterial sistólica
PCP	programa de cuidados preconceptuales
PDE5	fosfodiesterasa
RD	retinopatía diabética
RE	remisión espontánea
RPC	regla de predicción clínica
RS	revisión sistemática
SC	subcutánea
SEP	<i>Sexual Encounter Profile</i>
UAEN	unidades de atención especializada de nefrología
UCI:	Unidad de Cuidados Intensivos
WBQ	<i>Well-Being Questionnaire</i>

Bibliografía

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A guideline developers' handbook Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008;Sign 50.
2. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2006/01 2007.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (January 2009). The guidelines manual. London: national Institute for Health and Clinical Excellence. Available from: www.nice.org.uk
4. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain. Di@bet es Study Diabetología (Journal of the European Association for the Study of Diabetes) (EASD) en prensa 2010.
5. Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios Madrid 2007.
6. Schmidt KD, Valeri C, Leslie RD. Autoantibodies in Type 1 diabetes. Clin Chim Acta 2005 Apr;354(1-2):35-40.
7. Leslie D, Lipsky P, Notkins AL. Autoantibodies as predictors of disease. J Clin Invest 2001 Nov;108(10):1417-22.
8. Bingley PJ. Clinical applications of Diabetes antibody testing. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:25-33.
9. Bober E, Dundar B, Buyukgebiz A. Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2001;14:435-41.
10. Heinze E, Thon A. Honeymoon period in insulin-dependent diabetes mellitus. Pediatrician 1985;12:208-12.
11. Muhammad BJ, Swift PG, Raymond NT, Botha JL. Partial remission phase of diabetes in children younger than age 10 years. Arch Dis Child 1999 Apr;80(4):367-9.
12. Bonfati R, Bazzigaluppi E, Calori G, Riva MC, Viscardi M, Boggetti E, et al. Parameters associated with residual insulin secretion during the first year of disease in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. Diabet Med 1998;15:844-50.

13. Lombardo F, Valenzise M, Wasniewski CAD M, Messina MF, Ruggeri C, Arrigo T, et al. Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: The key-role of at diagnosis. *Diabetes Nutr Metab* 2002;15:246-51.
14. Bonfanti R, Bazzigaluppi E, Calori G, Riva MC, Viscardi M, Boggetti E, et al. Parameters associated with residual insulin secretion during the first year of disease in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998 Oct;15(10):844-50.
15. Knip M, PuukCAD R, CADar ML, Akerblom HK. Remission phase, endogenous insulin secretion and metabolic control in diabetic children. *Acta Diabetol Lat* 1982;19:243-51.
16. Standards of medical care in diabetes—2010. *Diabetes Care* 2010 Jan;33 Suppl 1:S11-S61.
17. Estalella I, Rica I, Perez DN, Bilabo JR, Vazquez JA, San Pedro JI, et al. Mutations in GCK and HNF-1alpha explain the majority of cases with clinical diagnosis of MODY in Spain. *Clin Endocrinol* 2007;67(4):538-46.
18. Costa A, Bescos M, Velho G, Chevre J, Vidal J, Sesmilo G, et al. Genetic and clinical characterisation of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. *Eur J Endocrinol* 2000;142(4):380-6.
19. Barrio R, Bellanne-Chantelot C, Moreno JC, Morel V, Calle H, Alonso M, et al. Nine novel mutations in maturity-onset diabetes of the young (MODY) candidate genes in 22 Spanish families. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(6):2532-9.
20. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT. European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetol* 2008;51:546-53.
21. Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, Schober E, Lorini R, Holl RW, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Other complications and associated conditions. *Pediatr Diabetes* 2007;8:171-6.
22. De Graaff LCG, Smit JWA, Radder JK. Prevalence and clinical significance of organ-specific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. *Net J Med* 2007;65(7):235-47.
23. Fröhlich-Reiterer EE, Hofer S, Kaspers S, Herbst A, Kordonouri O, Schwarz H-P, et al. Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus-data from a German/Austrian multicentre survey. *Pediatr Diabetes* 2008;9:546-53.
24. Nóvoa Y, López-Capapé M, Lara E, Alonso M, Camarero C, Barrio R. Impacto del diagnóstico de la enfermedad celíaca en el control metabólico de la diabetes tipo 1. *An Pediatr (Barc)* 2008;68(1):13-7.

25. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, Jönsson B, Neiderud J, Jonsson B, et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008;9(Part II):354-9.
26. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatric Diabetes* 2009;10(Suppl. 12): 1-2 doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00577.x © 2009 John Wiley & Sons A/S.
27. De Weerd I, Visser AP, Kok GJ, et al. Randomized controlled multicentre evaluation of an education programme for insulin-treated diabetic patients: effects on metabolic control, quality of life and costs of therapy. *Diabet Med* 1991;8:338-45.
28. Couch R, Jetha M, Dryden DM, Hooton N, Liang Y, Durect T, et al. Diabetes Education for Children with Type 1 Diabetes Mellitus and Their Families. Evidence Report/Technology Assessment No.166.(Prepared by the University of Alberta/Capital Health Evidence-based Practice Center under Contract No.290-02-0023) AHRQ Publication No.08-E011. Rockville,MD:Agency for Healthcare Research and Quality 2008.
29. Murphy HR, Wadham C, Rayman G, Skinner TC. Approaches to integrating paediatric diabetes care and structured education: experiences from the Families, Adolescents, and Children's Teamwork Study (FACTS). *Diabet Med* 2007;24:1261-8.
30. Hermanns N, Kulzer B, Kubiak T, Krichbaum M, Haak T. The effect of an education programme (HyPOS) to treat hypoglycaemia problems in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:528-38.
31. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 2002 Oct 5;325(7367):746-51.
32. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. Clinical Guideline 15 2004 Jul.
33. Swift PGF. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. *Diabetes Educ* 2007;8:103-9.
34. Court JM, Cameron FJ, Berg-Kelly K, Swift PGF. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes* 2008;9(Part I):255-62.
35. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(S1).
36. Funell MM, Brown TL, Childs BP, Hass LB, Hosey GM, Jensen B, et al. National Standards for Diabetes Self-Management Education. *Diabetes Care* 2008;31(Sup 1).

37. Checklist for therapeutic patient education. DESG Teaching Letter Number 11 2009.
38. Patient Education. DESG Teaching Letter Number 7 2009.
39. Bailey BJ, Kahn A. Apportioning illness management authority: how diabetic individuals evaluate The DAWN (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs) Study. *Pract Diab Int* 2002;19:22a-4a.
40. Schafer LC, McCaul KD, Glasgow RE. Supportive and nonsupportive family behaviors: relationships to adherence and metabolic control in persons with type I diabetes. *Diabetes Care* 1986;9:179-85.
41. Hanson CL, Henggeler SW, Burghen GA. Social competence and parental support as mediators of the link between stress and metabolic control in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Consulting Clin Psychol* 1987;55:529-33.
42. Karaguzel G, Bircan I, Erisir S, Bundak R. Metabolic control and educational status in children with type 1 diabetes: effects of a summer camp and intensive insulin treatment. *Acta Diabetologica* 2005 Dec;42(4):156-61.
43. Gunasekera H, Ambler G. Safety and efficacy of blood glucose management practices at a diabetes camp. *Journal of Paediatrics & Child Health* 42(10):643-8, 2006 Oct.
44. Wang YC, Stewart S, Tuli E, White P. Improved glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus who attend diabetes camp. *Pediatric Diabetes* 2008 Feb;9(1):29-34.
45. Santiprabhob J, Likitmaskul S, Kiattisakthavee P, Weerakulwattana P, Chai-chanwattanakul K, Nakavachara P, et al. Glycemic control and the psychosocial benefits gained by patients with type 1 diabetes mellitus attending the diabetes camp. *Patient Education & Counseling* 2008 Oct;73(1):60-6.
46. Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc* 2010 Dec;110(12):1852-89.
47. Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005 Mar 15;142(6):403-11.
48. Nielsen JV, Jonsson E, Ivarsson A. A low carbohydrate diet in type 1 diabetes: clinical experience—a brief report. *Ups J Med Sci* 2005;110(3):267-73.
49. Wolever TM, Hamad S, Chiasson JL, Josse RG, Leiter LA, Rodger NW, et al. Day-to-day consistency in amount and source of carbohydrate intake associated with improved blood glucose control in type 1 diabetes. *J Am Coll Nutr* 1999 Jun;18(3):242-7.

50. DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *New England Journal of Medicine* 1993 Sep 30;329(14):977-86.
51. Lowe J, Linjawi S, Mensch M, James K, Attia J. Flexible eating and flexible insulin dosing in patients with diabetes: Results of an intensive self-management course. *Diabetes Res Clin Pract* 2008 Jun;80(3):439-43.
52. Chantelau EA, Gosseringer G, Sonnenberg GE, Berger M. Moderate intake of sucrose does not impair metabolic control in pump-treated diabetic outpatients. *Diabetologia* 1985 Apr;28(4):204-7.
53. Peterson DB, Lambert J, Gerring S, Darling P, Carter RD, Jelfs R, et al. Sucrose in the diet of diabetic patients—just another carbohydrate? *Diabetologia* 1986 Apr;29(4):216-20.
54. Bantle JP, Laine DC, Thomas JW. Metabolic effects of dietary fructose and sucrose in types I and II diabetic subjects. *JAMA* 1986 Dec 19;256(23):3241-6.
55. Buyschaert M, Sory R, Mpoy M, Lambert AE. Effect of the addition of simple sugars to mixed meals on the glycemic control of insulin treated diabetic patients. *Diabete Metab* 1987 Nov;13(6):625-9.
56. Cooper PL, Wahlqvist ML, Simpson RW. Sucrose versus saccharin as an added sweetener in non-insulin-dependent diabetes: short- and medium-term metabolic effects. *Diabet Med* 1988 Oct;5(7):676-80.
57. Santacroce G, Forlani G, Giangiulio S, Galuppi V, Pagani M, Vannini P. Long-term effects of eating sucrose on metabolic control of type 1 (insulin-dependent) diabetic outpatients. *Acta Diabetol Lat* 1990 Oct;27(4):365-70.
58. Loghmani E, Rickard K, Washburne L, Vandagriff J, Fineberg N, Golden M. Glycemic response to sucrose-containing mixed meals in diets of children of with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1991 Oct;119(4):531-7.
59. Bantle JP, Swanson JE, Thomas W, Laine DC. Metabolic effects of dietary sucrose in type II diabetic subjects. *Diabetes Care* 1993 Sep;16(9):1301-5.
60. Schwingshandl J, Rippel S, Unterluggauer M, Borkenstein M. Effect of the introduction of dietary sucrose on metabolic control in children and adolescents with type I diabetes. *Acta Diabetol* 1994 Dec;31(4):205-9.
61. Malerbi DA, Paiva ES, Duarte AL, Wajchenberg BL. Metabolic effects of dietary sucrose and fructose in type II diabetic subjects. *Diabetes Care* 1996 Nov;19(11):1249-56.
62. Nadeau J, Koski KG, Strychar I, Yale JF. Teaching subjects with type 2 diabetes how to incorporate sugar choices into their daily meal plan promotes dietary compliance and does not deteriorate metabolic profile. *Diabetes Care* 2001 Feb;24(2):222-7.

63. Mezitis NH, Maggio CA, Koch P, Quddoos A, Allison DB, Pi-Sunyer FX. Glycemic effect of a single high oral dose of the novel sweetener sucralose in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1996 Sep;19(9):1004-5.
64. Grotz VL, Henry RR, McGill JB, Prince MJ, Shamooh H, Trout JR, et al. Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc* 2003 Dec;103(12):1607-12.
65. Barriocanal LA, Palacios M, Benitez G, Benitez S, Jimenez JT, Jimenez N, et al. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetics. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008 Jun;51(1):37-41.
66. Maki KC, Curry LL, Reeves MS, Toth PD, McKenney JM, Farmer MV, et al. Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus. *Food Chem Toxicol* 2008 Jul;46 Suppl 7:S47-S53.
67. Bantle JP. Dietary fructose and metabolic syndrome and diabetes. *J Nutr* 2009 Jun;139(6):1263S-8S.
68. Gilbertson HR, Thorburn AW, Brand-Miller JC, Chondros P, Werther GA. Effect of low-glycemic-index dietary advice on dietary quality and food choice in children with type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003 Jan;77(1):83-90.
69. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von BK, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000 May 11;342(19):1392-8.
70. Hagander B, Asp NG, Efendic S, Nilsson-Ehle P, Schersten B. Dietary fiber decreases fasting blood glucose levels and plasma LDL concentration in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Am J Clin Nutr* 1988 May;47(5):852-8.
71. Giacco R, Parillo M, Rivelles AA, Lasorella G, Giacco A, D'Episcopo L, et al. Long-term dietary treatment with increased amounts of fiber-rich low-glycemic index natural foods improves blood glucose control and reduces the number of hypoglycemic events in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000 Oct;23(10):1461-6.
72. Kinmonth AL, Angus RM, Jenkins PA, Smith MA, Baum JD. Whole foods and increased dietary fibre improve blood glucose control in diabetic children. *Arch Dis Child* 1982 Mar;57(3):187-94.
73. Del TE, Lintas C, Clementi A, Marcelli M. Soluble and insoluble dietary fibre in diabetic diets. *Eur J Clin Nutr* 1988 Apr;42(4):313-9.
74. Riccardi G, Rivelles A, Pacioni D, Genovese S, Mastranzo P, Mancini M. Separate influence of dietary carbohydrate and fibre on the metabolic control in diabetes. *Diabetologia* 1984 Feb;26(2):116-21.

75. Story L, Anderson JW, Chen WJ, Karounos D, Jefferson B. Adherence to high-carbohydrate, high-fiber diets: long-term studies of non-obese diabetic men. *J Am Diet Assoc* 1985 Sep;85(9):1105-10.
76. Lindsay AN, Hardy S, Jarrett L, Rallison ML. High-carbohydrate, high-fiber diet in children with type I diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984 Jan;7(1):63-7.
77. McCulloch DK, Mitchell RD, Ambler J, Tattersall RB. A prospective comparison of 'conventional' and high carbohydrate/high fibre/low fat diets in adults with established type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1985 Apr;28(4):208-12.
78. Buyken AE, Toeller M, Heitkamp G, Vitelli F, Stehle P, Scherbaum WA, et al. Relation of fibre intake to HbA1c and the prevalence of severe ketoacidosis and severe hypoglycaemia. *EURODIAB IDDM Complications Study Group. Diabetologia* 1998 Aug;41(8):882-90.
79. Van HL, McCain M, Kris-Etherton PM, Burke F, Carson JA, Champagne CM, et al. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* 2008 Feb;108(2):287-331.
80. Nordt TK, Besenthal I, Eggstein M, Jakober B. Influence of breakfasts with different nutrient contents on glucose, C peptide, insulin, glucagon, triglycerides, and GIP in non-insulin-dependent diabetics. *Am J Clin Nutr* 1991 Jan;53(1):155-60.
81. Gannon MC, Nuttall JA, Damberg G, Gupta V, Nuttall FQ. Effect of protein ingestion on the glucose appearance rate in people with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Mar;86(3):1040-7.
82. Parker B, Noakes M, Luscombe N, Clifton P. Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002 Mar;25(3):425-30.
83. Luscombe ND, Clifton PM, Noakes M, Parker B, Wittert G. Effects of energy-restricted diets containing increased protein on weight loss, resting energy expenditure, and the thermic effect of feeding in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002 Apr;25(4):652-7.
84. Nuttall FQ, Gannon MC, Saeed A, Jordan K, Hoover H. The metabolic response of subjects with type 2 diabetes to a high-protein, weight-maintenance diet. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Aug;88(8):3577-83.
85. Gannon MC, Nuttall FQ, Saeed A, Jordan K, Hoover H. An increase in dietary protein improves the blood glucose response in persons with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003 Oct;78(4):734-41.
86. Brinkworth GD, Noakes M, Parker B, Foster P, Clifton PM. Long-term effects of advice to consume a high-protein, low-fat diet, rather than a conventional weight-loss diet, in obese adults with type 2 diabetes: one-year follow-up of a randomised trial. *Diabetologia* 2004 Oct;47(10):1677-86.

87. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD002181.
88. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008 Sep;88(3):660-6.
89. Hansen HP, Christensen PK, Tauber-Lassen E, Klausen A, Jensen BR, Parving HH. Low-protein diet and kidney function in insulin-dependent diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1999 Feb;55(2):621-8.
90. Dussol B, Iovanna C, Raccach D, Darmon P, Morange S, Vague P, et al. A randomized trial of low-protein diet in type 1 and in type 2 diabetes mellitus patients with incipient and overt nephropathy. *J Ren Nutr* 2005 Oct;15(4):398-406.
91. Meloni C, Morosetti M, Suraci C, Pennafina MG, Tozzo C, Taccone-Gallucci M, et al. Severe dietary protein restriction in overt diabetic nephropathy: benefits or risks? *J Ren Nutr* 2002 Apr;12(2):96-101.
92. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002 Jul;62(1):220-8.
93. Azadbakht L, Shakerhosseini R, Atabak S, Jamshidian M, Mehrabi Y, Esmaili-Zadeh A. Beneficiary effect of dietary soy protein on lowering plasma levels of lipid and improving kidney function in type II diabetes with nephropathy. *Eur J Clin Nutr* 2003 Oct;57(10):1292-4.
94. Meloni C, Tatangelo P, Cipriani S, Rossi V, Suraci C, Tozzo C, et al. Adequate protein dietary restriction in diabetic and nondiabetic patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2004 Oct;14(4):208-13.
95. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005 Dec 22;353(25):2643-53.
96. Mayer-Davis EJ, Levin S, Marshall JA. Heterogeneity in associations between macronutrient intake and lipoprotein profile in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999 Oct;22(10):1632-9.
97. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2001 Jun;24(6):1053-9.
98. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Muller JE, Maclure M, Sherwood JB, et al. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction: comparability of risk with prior myocardial infarction. *Diabetes Care* 2001 Aug;24(8):1422-7.
99. Faulkner MS, Chao WH, Kamath SK, Quinn L, Fritschi C, Maggiore JA, et al. Total homocysteine, diet, and lipid profiles in type 1 and type 2 diabetic and nondiabetic adolescents. *J Cardiovasc Nurs* 2006 Jan;21(1):47-55.

100. Delahanty LM, Nathan DM, Lachin JM, Hu FB, Cleary PA, Ziegler GK, et al. Association of diet with glycated hemoglobin during intensive treatment of type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Clin Nutr* 2009 Feb;89(2):518-24.
101. Buccino J, Murray K, Farmer S, Assor E, Daneman D. Systematic review of the dietary management of children with type 1 diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 2004;28:219-25.
102. Goksen D, Darcan S, Buyukinan M, Kose T, Erermis S, Coker M. The effect of insulin glargine and nutritional model on metabolic control, quality of life and behavior in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2008 Mar;45(1):47-52.
103. Kalergis M, Pacaud D, Strychar I, Meltzer S, Jones PJ, Yale JF. Optimizing insulin delivery: assessment of three strategies in intensive diabetes management. *Diabetes Obes Metab* 2000 Oct;2(5):299-305.
104. Campaigne BN, Gilliam TB, Spencer ML, Lampman RM, Schork MA. Effects of a physical activity program on metabolic control and cardiovascular fitness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984 Jan;7(1):57-62.
105. Ruzic L, Sporis G, Matkovic BR. High volume-low intensity exercise camp and glycemic control in diabetic children. *J Paediatr Child Health* 2008 Mar;44(3):122-8.
106. Herbst A, Bachran R, Kapellen T, Holl RW. Effects of regular physical activity on control of glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006 Jun;160(6):573-7.
107. Conn VS, Hafdahl AR, Lemaster JW, Ruppert TM, Cochran JE, Nielsen PJ. Meta-analysis of health behavior change interventions in type 1 diabetes. *Am J Health Behav* 2008 May;32(3):315-29.
108. Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen LK, Mustonen J, Sen CK, Lakka TA, et al. Aerobic exercise and the lipid profile in type 1 diabetic men: a randomized controlled trial. *Med Sci Sports Exerc* 2000 Sep;32(9):1541-8.
109. Lehmann R, Kaplan V, Bingisser R, Bloch KE, Spinaz GA. Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in IDDM. *Diabetes Care* 1997 Oct;20(10):1603-11.
110. Ligteneberg PC, Blans M, Hoekstra JB, van dT, I, Erkelens DW. No effect of long-term physical activity on the glycemic control in type 1 diabetes patients: a cross-sectional study. *Neth J Med* 1999 Aug;55(2):59-63.
111. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports* 2006 Feb;16 Suppl 1:3-63.
112. Kavookjian J, Elswick BM, Whetsel T. Interventions for being active among individuals with diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ* 2007 Nov;33(6):962-88.

113. Carral F, Gutierrez JV, Ayala C, Garcia C, Silva JJ, Aguilar M. Impacto de la actividad física sobre el control metabólico y el desarrollo de complicaciones crónicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. *Endocrinol Nutr* 2010; 57 : 268-76 - vol 57 núm 06 2010.
114. Marrone S, Plume JW, Kerr P, Pignol A, Vogeltanz-Holm N, Holm J, et al. The role of free-play physical activity in healthy blood glucose maintenance in children with type 1 diabetes mellitus. *Psychol Health Med* 2009 Jan;14(1):48-52.
115. Schneider SH, Khachadurian AK, Amorosa LF, Clemow L, Ruderman NB. Ten-year experience with an exercise-based outpatient life-style modification program in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992 Nov;15(11):1800-10.
116. Huttunen NP, Lankela SL, Knip M, Lautala P, Kaar ML, Laasonen K, et al. Effect of once-a-week training program on physical fitness and metabolic control in children with IDDM. *Diabetes Care* 1989 Nov;12(10):737-40.
117. Durak EP, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Randomized crossover study of effect of resistance training on glycemic control, muscular strength, and cholesterol in type I diabetic men. *Diabetes Care* 1990 Oct;13(10):1039-43.
118. Ramalho AC, de Lourdes LM, Nunes F, Cambui Z, Barbosa C, Andrade A, et al. The effect of resistance versus aerobic training on metabolic control in patients with type-1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2006 Jun;72(3):271-6.
119. Delahanty L, Simkins SW, Camelon K. Expanded role of the dietitian in the Diabetes Control and Complications Trial: implications for clinical practice. The DCCT Research Group. *J Am Diet Assoc* 1993 Jul;93(7):758-64, 767.
120. EDIC. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group.[Erratum appears in *N Engl J Med* 2000 May 4;342(18):1376]. *New England Journal of Medicine* 2000 Feb 10;342(6):381-90.
121. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006 Jul;152(1):27-38.
122. Shankar A, Klein R, Klein BE, Moss SE. Association between glycosylated hemoglobin level and cardiovascular and all-cause mortality in type 1 diabetes. *Am J Epidemiol* 2007 Aug 15;166(4):393-402.
123. Gabriely I, Wozniak R, Mevorach M, Kaplan J, Aharon Y, Shamooh H. Transcutaneous glucose measurement using near-infrared spectroscopy during hypoglycemia. *Diabetes Care* 1999 Dec;22(12):2026-32.
124. Muller UA, Mertes B, Fischbacher C, Jageman KU, Danzer K. Non-invasive blood glucose monitoring by means of near infrared spectroscopy: methods for improving the reliability of the calibration models. *International Journal of Artificial Organs* 1997;(20):285-90.

125. Uemura T, Nishida K, Sakakida M, Ichinose K, Shimoda S, Shichiri M. Non-invasive blood glucose measurement by Fourier transform infrared spectroscopic analysis through the mucous membrane of the lip: application of a chalcogenide optical fiber system. *Frontiers of Medical and Biological Engineering* 1999;9:137-53.
126. Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006 Jan;29(1):44-50.
127. Monsod TP, Flanagan DE, Rife F, Saenz R, Caprio S, Sherwin RS, et al. Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? *Diabetes Care* 2002 May;25(5):889-93.
128. Gross TM, Bode BW, Einhorn D, Kayne DM, Reed JH, White NH, et al. Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2(1):49-56, 2000.
129. Chetty VT, Almulla A, Oduyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HbA1c) levels in Type I diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2008 Jul;81(1):79-87.
130. Golicki DT, Golicka D, Groele L, Pankowska E. Continuous Glucose Monitoring System in children with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008 Feb;51(2):233-40.
131. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care* 2003 Apr;26(4):1153-7.
132. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* 2008;337:a1680.
133. Hirsch IB, Abelseth 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 Oct;10(5):377-83.
134. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Oct 2;359(14):1464-76.
135. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The Effect of Continuous Glucose Monitoring in Well-Controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2009 Aug;32 no.8:1378-83.
136. Clar C, Waugh N, Thomas S. Hospitalización sistemática versus atención ambulatoria o domiciliaria de niños con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 (Revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus* 2008;Numero 2.

137. Chase HP, Crews KR, Garg S, Crews MJ, Cruickshanks KJ, Klingensmith G, et al. Outpatient management vs in-hospital management of children with new-onset diabetes. *Clinical Pediatrics* 31(8):450-6, 1992 Aug.
138. Dougherty GE, Soderstrom L, Schiffrin A. An economic evaluation of home care for children with newly diagnosed diabetes: results from a randomized controlled trial. *Medical Care* 36(4):586-98, 1998 Apr.
139. Simell T, Putto-Laurila A, Nantö-Salonen K, Salomaa P, Piekkala P, Hakalax J, et al. Randomized prospective trial of ambulatory treatment and one-week hospitalisation of children with newly diagnosed IDDM. *Diabetes* 1995;Suppl 1:162A.
140. Srinivasan S, Craig ME, Beeney L, Hayes R, Harkin N, Ambler GR, et al. An ambulatory stabilisation program for children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Medical Journal of Australia* 180(6):277-80, 2004 Mar 15.
141. Siminerio LM, Charron-Prochownik D, Banion C, Schreiner B. Comparing outpatient and inpatient diabetes education for newly diagnosed pediatric patients. *Diabetes Educator* 25(6):895-906, 1999 Nov;Dec.
142. Galatzer A, Amir S, Gil R, Karp M, Laron Z. Crisis intervention program in newly diagnosed diabetic children. *Diabetes Care* 5(4):414-9, 1982 Jul;Aug.
143. Spaulding RH, Spaulding WB. The diabetic day-care unit. II. Comparison of patients and costs of initiating insulin therapy in the unit and a hospital. *Can Med Assoc J* 1976 May 8;114(9):780-3.
144. Chen JW, Lauritzen T, Bojesen A, Christiansen JS. Multiple mealtime administration of biphasic insulin aspart 30 versus traditional basal-bolus human insulin treatment in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006;8(6):682-9.
145. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009 Feb 17;180(4):385-97.
146. 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(6):941-51.
147. Anderson JH, Jr., Brunelle RL, Koivisto VA, Pfitzner A, Trautmann ME, Vignati L, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes* 1997 Feb;46(2):265-70.
148. Ciofetta M, Lalli C, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Mauro L, et al. Contribution of postprandial versus interprandial blood glucose to HbA1c in type 1 diabetes on physiologic intensive therapy with lispro insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999;22:795-800.

149. Gale EA. A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with Type 1 diabetes on intensified insulin therapy. The UK Trial Group. *Diabet Med* 2000;17:209-14.
150. Vignati L, Anderson JH, Iversen PW. Efficacy of insulin lispro in combination with NPH human insulin twice per day in patients with insulin-dependent or non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Ther* 1997;19:1408-21.
151. Anderson JH, Jr., Brunelle RL, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Clin Ther* 1997 Jan;19(1):62-72.
152. Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, Raskin P, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002 Mar;25(3):439-44.
153. Del SP, Ciofetta M, Lalli C, Perriello G, Pampanelli S, Torlone E, et al. Use of the short-acting insulin analogue lispro in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus: importance of appropriate replacement of basal insulin and time-interval injection-meal. *Diabet Med* 1998 Jul;15(7):592-600.
154. Garg SK, Rosenstock J, Ways K. Optimized Basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with Basal insulin glargine. *Endocr Pract* 2005 Jan;11(1):11-7.
155. 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 multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group. *Diabetes Care* 1999 May;22(5):784-8.
156. Schmauss S, König A, Landgraf R. Human insulin analogue [LYS(B28), PRO(B29)]: the ideal pump insulin? *Diabet Med* 1998 Mar;15(3):247-9.
157. Home PD, Lindholm A. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2000;17:762-70.
158. Annuzzi G, Del Prato S, Arcari R, Bellomo DA, Benzi L, Bruttomesso D, et al. Preprandial combination of lispro and NPH insulin improves overall blood glucose control in type 1 diabetic patients: a multicenter randomized crossover trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:168-75.
159. Ferguson SC, Strachan MW, Janes JM, Frier BM. Severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia: a comparative study of insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:285-91.
160. Holleman F, Schmitt H, Rottiers R, Rees A, Symanowski S, Anderson JH, et al. Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. *Diabetes Care* 1997;20:1827-32.

161. Bradley C, Lewis KS. Measures of psychological well-being and treatment satisfaction developed from the responses of people with tablet-treated diabetes. *Diabet Med* 1990 Jun;7(5):445-51.
162. Bradley C. A guide to psychological measurement in diabetes research and practice. *Handbook of Psychology and Diabetes* Routledge 1994.
163. Cox DJ, Irvine A, Gonder-Frederick L, Nowacek G, Butterfield J. Fear of hypoglycemia: quantification, validation, and utilization. *Diabetes Care* 1987 Sep;10(5):617-21.
164. Bott U, Muhlhauser I, Overmann H, Berger M. Validation of a diabetes-specific quality-of-life scale for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998 May;21(5):757-69.
165. Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure for the diabetes control and complications trial (DCCT). The DCCT Research Group. *Diabetes Care* 1988 Oct;11(9):725-32.
166. Tubiana-Rufi N, Coutant R, Bloch J, Munz-Licha G, Delcroix C, Montaudragideau N, et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study. *Horm Res* 2004;62:265-71.
167. Johansson UB, Adamson UCK, Lins PES, Wredling RAM. Improved blood glucose variability, HBA1C Insuman Infusat and less insulin requirement in IDDM patients using insulin lispro in CSII. The Swedish multicenter lispro insulin study *Diabetes Metabolism* 2000;26(3):192-6.
168. Jacobsen IB, Henriksen JE, Hother-Nielsen O, Vach W, Beck-Nielsen H. Evidence-based insulin treatment in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2009 Oct;86(1):1-10.
169. Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R, Zalani S, Brink S, Jenner M, et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 2001;108:1175-9.
170. Ford-Adams ME, Murphy NP, Moore EJ, Edge JA, Ong KL, Watts AP, et al. Insulin lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus. *Diabet Med* 2003;20:656-60.
171. Tupola S, Komulainen J, Jääskeläinen J, Sipilä I. Post-prandial insulina lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with Type diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001;18:654-8.
172. Holcombe JH, Zalani S, Arora VK, Mast CJ. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clin Ther* 2002;24(4):626-38.
173. Mortensen H, Kocova M, Teng LY, Keiding J, Bruckner I, Philotheou A. Biphasic insulin aspart vs. human insulin in adolescents with type diabetes on multiple daily insulin injections. *Pediatr Diabetes* 2006;7(1):4-10.

174. Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, Hanson U, Nord E, Nordlander E, et al. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58:115-21.
175. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, et al. Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Maternal Glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care* 2007;30(4):771-6.
176. Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Insulin therapy in pregnancy complicated by diabetes: are insulin analogs a new tool? *Diabetes Metab Res Rev* 2005 May;21(3):241-52.
177. Hod M, Damm P, Kaaja R, Visser GH, Dunne F, Demidova I, et al. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Feb;198(2):186-7.
178. Torlone E, Di CG, Mannino D, Lapolla A. Insulin analogs and pregnancy: an update. *Acta Diabetol* 2009 Sep;46(3):163-72.
179. Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, et al. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for drugs and Technologies in Health 2007.
180. Vardi M, Jacobson E, Nini A, Bitterman H. Insulina de acción intermedia versus insulina de acción prolongada para la diabetes mellitus tipo 1 (Revisión Cochrane traducida). (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3 Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd) 2008.
181. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009 Apr;11(4):372-8.
182. Kudva YC, Basu A, Jenkins GD, Pons GM, Quandt LL, Gebel JA, et al. Randomized controlled clinical trial of glargine versus ultralente insulin in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(1):10-4.
183. Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulina glargine compared with NPH in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2001;18(8):619-25.
184. Colhoun HM, SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009;52:1755-65.
185. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009;52:1732-44.

186. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52:1732-44.
187. Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucose lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-77.
188. Mianowska B, Szadkowska A, Czerniawska E, Pietrzak I, Bodalski J. Insulin glargine improves fasting blood glucose levels in prepubertal children with unsatisfactorily controlled type 1 diabetes. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2007;13(4):189-93.
189. Hassan K, Rodriguez LM, Johnson SE, Tadlock S, Heptulla RA. A randomized, controlled trial comparing twice-a-day insulin glargine mixed with rapid-acting insulin analogs versus standard neutral protamine Hagedorn (NPH) therapy in newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatrics* 2008;121(3):466-72.
190. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(4):369-76.
191. Karges B, Kapellen T, Neu A, Hofer SE, Rohrer T, Rosenbauer J, et al. Long-acting insulin analogs and the risk of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes: a prospective study of 10,682 patients from 271 institutions. *Diabetes Care* 2010 May;33(5):1031-3.
192. Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007;24(1):27-34.
193. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, Gall MA, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med* 2007;24(6):635-42.
194. Heller S, Koenen C, Bode B. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: a 52-week, multinational, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target noninferiority trial. *Clin Ther* 2009 Oct;31(10):2086-97.
195. Porcellati F, Rossetti P, Busciantella NR, Marzotti S, Lucidi P, Luzio S, et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. *Diabetes Care* 2007 Oct;30(10):2447-52.
196. Fatourehchi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. 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(3):729-40.

197. 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;(1):CD005103.
198. Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes* 2009 Feb;10(1):52-8.
199. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010 Jul 22;363(4):311-20.
200. Torres I, Ortego J, Valencia I, Garcia-Palacios MV, guilar-Diosdado M. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes previously treated with multiple daily injections with once-daily glargine and pre-meal analogues. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009 Sep;117(8):378-85.
201. Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyre L, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010 Feb;14(11):iii-xvi, 1.
202. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, Torlone E, Sola-Gazagnes A, Vitacolonna E, et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care* 2009 Jul;32(7):1170-6.
203. Bruttomesso D, Crazzolara D, Maran A, Costa S, Dal Pos M, Girelli A, et al. In Type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine. *Diabet Med* 2008;25(3):326-32.
204. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004;27:1554-8.
205. Thomas RM, Aldibbiat A, Griffin W, Cox MA, Leech NJ, Shaw JA. A randomized pilot study in Type 1 diabetes complicated by severe hypoglycaemia, comparing rigorous hypoglycaemia avoidance with insulin analogue therapy, CSII or education alone. *Diabet Med* 2007;24(7):778-83.
206. De Beaufort CE, Houtzagers CM, Bruining GJ, Aarsen RS, Den Boer NC, Grose WF, et al. Continuous subcutaneous insulina infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabet Med* 1989;6:766-71.

207. Perlman K, Ehrlich RM, Filler RM, Albisser AM. Sustained normoglycemia in newly diagnosed type I diabetic subjects. Short-term effects and one-year follow-up. *Diabetes* 1984;33:995-1001.
208. Edelmann E, Walter H, Biermann E, Schleicher E, Bachmann W, Mehnert H. Sustained normoglycemia and remission phase in newly diagnosed type I diabetic subjects. Comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and conventional therapy during a one year follow-up. *Horm Metab Res* 1987;19:419-21.
209. Oipari-Arrigan L, Fredericks EM, Burkhart N, Dale L, Hodge M, Foster C. Continuous subcutaneous insulin infusion benefits quality of life in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2007;8(6):377-83.
210. Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:15-9.
211. Cohen D, Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Fayman G, Phillip M. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in adolescents with type I diabetes mellitus: a randomized open crossover trial. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003 Sep;16(7):1047-50.
212. Meschi F, Beccaria L, Vanini R, Szulc M, Chiumello G. Short-term subcutaneous insulin infusion in diabetic children. Comparison with three daily insulin injections. *Acta Diabetol Lat* 1982 Oct;19(4):371-5.
213. Nuboer R, Borsboom GJ, Zoethout JA, Koot HM, Bruining J. Effects of insulin pump vs. injection treatment on quality of life and impact of disease in children with type 1 diabetes mellitus in a randomized, prospective comparison. *Pediatr Diabetes* 2008 Jul 28;9(4 Pt 1):291-6.
214. Pozzilli P, Crino A, Schiaffini R, Manfrini S, Fioriti E, Coppolino G, et al. A 2-year pilot trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus intensive insulin therapy in patients with newly diagnosed type 1 diabetes (IMDIAB 8). *Diabetes Technol Ther* 2003;5(6):965-74.
215. Skogsberg L, Fors H, Hanas R, Chaplin JE, Lindman E, Skogsberg J. Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008;9(5):472-9.
216. Weintrob N, Schechter A, Benzaquen H, Shalitin S, Lilos P, Galatzer A, et al. Glycemic patterns detected by continuous subcutaneous glucose sensing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus treated by multiple daily injections vs continuous subcutaneous insulin infusion. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004 Jul;158(7):677-84.
217. Farrar D, Tufnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Databases Syst Rev* 2007;18(3).

218. Nosari I, Maglio ML, Lepore G, Cortinovis F, Pagani G. Is continuous subcutaneous insulin infusion more effective than intensive conventional insulin therapy in the treatment of pregnant diabetic women? *Diabetes, Nutrition & Metabolism - Clinical & Experimental* 1993;6:33-7.
219. Carta Q, Meriggi E, Trossarelli GF, Catella G, Dal Molin V, Menato G, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus intensive conventional insulin therapy in type I and type II diabetic pregnancy. *Diabete et Metabolisme* 1986;12:121-9.
220. Murray DP, Keenan P, Gayer E, Salmon P, Tomkin GH, Drury MI, et al. A randomized trial of the efficacy and acceptability of a pen injector. *Diabet Med* 1988 Nov;5(8):750-4.
221. Kolendorf K, Beck-Nielsen H, Oxenboll B. Clinical experience with NovoPen II and insulin Protaphane HM Penfill. *Postgrad Med J* 1988;64 Suppl 3:14-6.
222. Jorgensen JO, Flyvbjerg A, Jorgensen JT, Sorensen HH, Johansen BR, Christiansen JS. NPH insulin administration by means of a pen injector. *Diabet Med* 1988 Sep;5(6):574-6.
223. Chen HS, Hwu CM, Kwok CF, Yang HJ, Shih KC, Lin BJ, et al. Clinical response and patient acceptance of a prefilled, disposable insulin pen injector for insulin-treated diabetes. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1999 Jul;62(7):455-60.
224. Engström LHK. Insulin pen for administration of isophane insulin. *Pract Diab Int* 1990;7(4):162-4.
225. Perry LJ. A multicentre study of the acceptability and convenience of a disposable pen injection device (preloaded pen) in children and adolescents. Novo Nordisk [unpublished] 1993.
226. Arslanoglu I, Saka N, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F. A comparison of the use of premixed insulins in pen-injectors with conventional patient-mixed insulin treatment in children and adolescents with IDDM. Is there a decreased risk of night hypoglycemia? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000 Mar;13(3):313-8.
227. Korytkowski M, Bell D, Jacobsen C, Suwannasari R. A multicenter, randomized, open-label, comparative, two-period crossover trial of preference, efficacy, and safety profiles of a prefilled, disposable pen and conventional vial/syringe for insulin injection in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2003 Nov;25(11):2836-48.
228. Vidal M, Colungo C, Jansà M. Update on insulin administration techniques and devices (I). *Av Diabetol* 2008;24 (2):175-9.
229. Koivisto VA, Felig P. Alterations in insulin absorption and in blood glucose control associated with varying insulin injection sites in diabetic patients. *Ann Intern Med* 1980 Jan;92(1):59-61.

230. Bantle JP, Weber MS, Rao SM, Chattopadhyay MK, Robertson RP. Rotation of the anatomic regions used for insulin injections and day-to-day variability of plasma glucose in type I diabetic subjects. *JAMA* 1990 Apr 4;263(13):1802-6.
231. Bantle JP, Neal L, Frankamp LM. Effects of the anatomical region used for insulin injections on glycemia in type I diabetes subjects. *Diabetes Care* 1993 Dec;16(12):1592-7.
232. Frid A, Hirsch L, Gaspar R, Hicks D, Kreugel G, Liersch J, et al. New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes Metab* 2010 Sep;36 Suppl 2:S3-18.
233. Frid A, Hirsch L, Gaspar R, Hicks D, Kreugel G, Liersch J, et al. The Third Injection Technique Workshop in Athens (TITAN). *Diabetes Metab* 2010 Sep;36 Suppl 2:S19-S29.
234. Davis ED, Chesnaky P. Site rotation: an old practice gains new currency in light of todays research. *Diabetes Forecast* 1992;3:54-6.
235. Engstrom L, Bergman A. A new injection technique for insulin treatment, simpler to use and as effective? *Scand J Caring Sci* 1993;7(1):57-9.
236. Birkebaek NH, Solvig J, Hansen B, Jorgensen C, Smedegaard J, Christiansen JS. A 4-mm needle reduces the risk of intramuscular injections without increasing backflow to skin surface in lean diabetic children and adults. *Diabetes Care* 2008 Sep;31(9):e65.
237. Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, Hirsch LJ. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations. *Curr Med Res Opin* 2010 Jun;26(6):1519-30.
238. Hofman PL, Lawton SA, Peart JM, Holt JA, Jefferies CA, Robinson E, et al. An angled insertion technique using 6-mm needles markedly reduces the risk of intramuscular injections in children and adolescents. *Diabet Med* 2007 Dec;24(12):1400-5.
239. Fleming DR, Jacober SJ, Vandenberg MA, Fitzgerald JT, Grunberger G. The safety of injecting insulin through clothing. *Diabetes Care* 1997 Mar;20(3):244-7.
240. Schwartz S, Hassman D, Shelmet J, Sievers R, Weinstein R, Liang J, et al. A multicenter, open-label, randomized, two-period crossover trial comparing glycemic control, satisfaction, and preference achieved with a 31 gauge x 6 mm needle versus a 29 gauge x 12.7 mm needle in obese patients with diabetes mellitus. *Clin Ther* 2004 Oct;26(10):1663-78.
241. Hirsch LJ, Gibney MA, Albanese J, Qu S, Kassler-Taub K, Klaff LJ, et al. Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm x 32G insulin pen needle in adults with diabetes. *Curr Med Res Opin* 2010 Jun;26(6):1531-41.

242. Kreugel G, Beijer HJM, Kerstens MN, Ter Maaten JC, Sluiter WJ, Boot BS. Influence of needle size for SC insulin administration on metabolic control and patient acceptance. *Europ Diab Nursing* 2007 2007;4:1-5.
243. Ross SA, Jamal R, Leiter LA, Josse RG, Parkes JL, Qu S, et al. Evaluation of 8 mm insulin pen needles in people with type 1 and type 2 diabetes. *Pract Diab Int* 1999;16(5):145-8.
244. Tubiana-Rufi N, Belarbi N, Du Pasquier-Fediaevsky L, Polak M, Kakou B, Leridon L, et al. Short needles (8 mm) reduce the risk of intramuscular injections in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999 Oct;22(10):1621-5.
245. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, Finegood D, Daneman D. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003 Jan;26(1):138-43.
246. Sarnblad S, Kroon M, Aman J. Metformin as additional therapy in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: randomised placebo-controlled trial with aspects on insulin sensitivity. *Eur J Endocrinol* 2003 Oct;149(4):323-9.
247. Vella S, Buetow L, Royle P, Livingstone S, Colhoun HM, Petrie JR. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia* 2010 May;53(5):809-20.
248. Abdelghaffar S, Attia AM. Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD006691.
249. Pozza G, Traeger J, Dubernard JM, Secchi A, Pontiroli AE, Bosi E, et al. Endocrine responses of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients following successful pancreas transplantation. *Diabetologia* 1983 Apr;24(4):244-8.
250. Katz H, Homan M, Velosa J, Robertson P, Rizza R. Effects of pancreas transplantation on postprandial glucose metabolism. *N Engl J Med* 1991 Oct 31;325(18):1278-83.
251. Diem P, Abid M, Redmon JB, Sutherland DE, Robertson RP. Systemic venous drainage of pancreas allografts as independent cause of hyperinsulinemia in type I diabetic recipients. *Diabetes* 1990 May;39(5):534-40.
252. Osei K, Henry ML, O'Dorisio TM, Tesi RJ, Sommer BG, Ferguson RM. Physiological and pharmacological stimulation of pancreatic islet hormone secretion in type I diabetic pancreas allograft recipients. *Diabetes* 1990 Oct;39(10):1235-42.
253. Elahi D, Clark BA, oon-Dyke M, Wong G, Brown R, Shapiro M, et al. Islet cell responses to glucose in human transplanted pancreas. *Am J Physiol* 1991 Dec;261(6 Pt 1):E800-E808.
254. Robertson RP, Diem P, Sutherland DE. Time-related, cross-sectional and prospective follow-up of pancreatic endocrine function after pancreas allograft transplantation in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991 Aug;34 Suppl 1:S57-S60.

255. Landgraf R, Nusser J, Riepl RL, Fiedler F, Illner WD, Abendroth D, et al. Metabolic and hormonal studies of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after successful pancreas and kidney transplantation. *Diabetologia* 1991 Aug;34 Suppl 1:S61-S67.
256. Secchi A, Dubernard JM, La RE, LeFrancois N, Melandri M, Martin X, et al. Endocrinometabolic effects of whole versus segmental pancreas allotransplantation in diabetic patients--a two-year follow-up. *Transplantation* 1991 Mar;51(3):625-9.
257. Frank A, Deng S, Huang X, Velidedeoglu E, Bae YS, Liu C, et al. Transplantation for type I diabetes: comparison of vascularized whole-organ pancreas with isolated pancreatic islets. *Ann Surg* 2004 Oct;240(4):631-40.
258. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999;67(2):352-60.
259. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, ZAerr KL, Bookin SO, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1007-21.
260. Gandhi GY, Murad MH, Flynn DN, Erwin PJ, Cavalcante AB, Bay NH, et al. Effect of perioperative insulin infusion on surgical morbidity and mortality: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Mayo Clin Proc* 2008;83(4):418-30.
261. Christiansen CL, Schurizek BA, Mallin B, Knudsen L, Alberti KG, Hermansen K. Insulin treatment of the insulin-dependent diabetic patient undergoing minor surgery. Continuous intravenous infusion compared with subcutaneous administration. *Anaesth* 1988;43(7):533-7.
262. Pezzarossa A, Taddei F, Cimicchi MC, Rossini E, Contini S, Bonora E, et al. Perioperative management of diabetic subjects. Subcutaneous versus intravenous insulin administration during glucose-potassium infusion. *Diabetes Care* 1988;11(1):52-8.
263. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
264. Malmberg K, DIGAMI (Diabetes Mellitus IGliAMISG. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997;314:1512-5.
265. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risk of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:933-44.
266. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.

267. Devos P, Preiser JC, Me'lot C. Impact of tight glucose control by intensive insulin therapy on ICU mortality and the rate of poglycaemia: final results of the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2007;33(Suppl2):S189.
268. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients.[Erratum appears in *Mayo Clin Proc.* 2005 Aug;80(8):1101]. *Mayo Clinic Proceedings* 79(8):992-1000, 2004 Aug.
269. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT2trial). *Diabetes Care* 2007;30:2181-6.
270. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes.VIII. Diabetes care in specific settings. *Diabetes Care* 2009;32:S41-8.
271. Perez PA, Conthe GP, Aguilar DM, Bertomeu M, V, Galdos AP, Garcia de CG, et al. Hospital management of hyperglycemia. [64 refs] [Spanish][Reprint in *Endocrinol Nutr.* 2009 Jun-Jul;56(6):303-16; PMID: 19695512]. *Medicina Clínica* 132(12):465-75, 2009 Apr 4.
272. Barnard KD, Skinner TC, Preveler R. The prevalence of co-morbid depression in adults with type 1 diabetes: systematic literature review. *Diabetic Medicine* 23(4):445-8, 2006 Apr.
273. Kanner S, Hamrin V, Grey M. Depression in adolescents with diabetes. *J Child Adolesc Psychiatri Nurs* 2003;16(1):15-24.
274. Petrack F, Hardt J, Wittchen HU, Kulzer B, Hisch A, Hentzel F, et al. Prevalence of psychiatric disorders in an onset cohort of adults with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:216-22.
275. Shaban MC, Fosbury J, Kerr D, Cavan DA. The prevalence of depression and anxiety in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006;23:1381-4.
276. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, Kubiak T, Haak T. Affective and anxiety disorders in a German sample of diabetics: prevalence, comorbidity and risk factors. *Diabet Med* 2005;22:293-300.
277. Al-Ghamdi. A high prevalence of depression among diabetic patients at a teaching hospital in Western Saudi Arabia. *Neurosci* 2004;9(2):108-12.
278. Khamseh ME, Baradaram HR, Rajabali H. Depression and diabetes in Iranian patients: a comparative study. *Int Journal Psychiatry in Medicine* 2007;37(1):81-6.
279. Kessing LV, Nilsson FM, Siersma V, Andersen PK. No increased risk of developing depression in diabetes compared to other chronic illness. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;62(2):113-21.
280. Hislop AL, Fegan PG, Schlaeppli MJ, Duck M, Yeap BB. Prevalence and associations of psychological distress in young adults with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 25(1):91-6, 2008 Jan.

281. Pinar R. Disordered eating behaviors among turkish adolescents with and without type 1 diabetes. *J Pediatr Nurs* 2005;20(5):383-8.
282. Grylli V, Hafferl-Gattermayer A, Schober E, Karwautz A. Prevalence and clinical manifestations of eating disorders in Austrian adolescents with type 1 diabetes. *Wiener Klinische Wochenschrift* 116(7-8):230-4, 2004 Apr 30.
283. Rydall AC, Rodin GM, Olmsted MP, Devenyi RG, Daneman D. Disordered eating behavior and microvascular complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 336(26):1849-54, 1997 Jun 26.
284. Goebel-Fabbri AE, Fikkan J, Franko DL, Pearson K, Anderson BJ, Weinger K. Insulin restriction and associated morbidity and mortality in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 31(3):415-9, 2008 Mar.
285. Cameron F. Teenagers with diabetes-management challenges. *Aust Fam Physician* 2006;35(6):386-90.
286. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicine Monitoring Unit. *Lancet* 1997;350:1505-10.
287. Bryden KS, Neil A, Mayou RA, et al. Eating habits, body weight, and insulin misuse. A longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22(12):1956-60, 1999 Dec.
288. Safyer AW, Hauser ST, Jacobson AM, Bliss R. The impact of the family on diabetes adjustment: a developmental perspective. *Child and Adolescent Social Work Journal* 1993;10:123-40.
289. Whittemore R, Kanner S, Singleton S, Hamrin V, Chiu J, Grey M. Correlates of depressive symptoms in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2002;3:135-43.
290. Lawler MK. Individual and family factors impacting diabetic control in the adolescent: A preliminary study. *Matern Child Nurs J* 1990;19:331-45.
291. Korbel CD, Wiebe DJ, Berg CA, Palmer DL. Gender differences in adherence to type 1 diabetes management across adolescence: The mediating role of depression. *Child Health Care* 2007;26(3):83-98.
292. Lawrence JM, Standiford DA, Loots B, Klingensmith GJ, Williams DE, Ruggiero A, et al. Prevalence and correlates of depressed mood among youth with diabetes: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr* 2006;117(4):1348-58.
293. Stewart SM, Rao U, Emslie GJ, Klein D, White PC. Depressive symptoms predict hospitalization for adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr* 2005;115(5):1315-9.

294. Naar-King S, Idalski A, Ellis D, Frey M, Templin T, Cunningham PB, et al. Gender Differences in Adherence and Metabolic Control in Urban Youth with Poorly Controlled Type 1 Diabetes: The Mediating Role of Mental Health Symptoms. *Journal of Pediatric Psychology* 2006;13(8):793-802.
295. Robertson H, Pearson DW, Gold AE. Severe hypoglycaemia during pregnancy in women with Type 1 diabetes is common and planning pregnancy does not decrease the risk. *Diabetic Medicine* 26(8):824-6, 2009 Aug.
296. Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, Kenshole AB. Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. *Diabetes Endocrine Pregnancy Outcome Study in Toronto. QMJ* 2001;94(7):347-56.
297. Yogev Y, Chen R, Ben-Haroush A, Hod M, Bar J. Maternal overweight and pregnancy outcome in women with Type-1 diabetes mellitus and different degrees of nephropathy. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 23(9):999-1003, 2010 Sep.
298. Wahabi HA, Alzeidan RA, Bawazeer GA, Alansari LA, Esmaeil SA. Preconception care for diabetic women for improving maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy & Childbirth* 10:63, 2010.
299. Confidential Inquiry into Maternal and Child Health. Diabetes in pregnancy: are we providing the best care? Finding of a national enquiry: England, Wales and Northern Ireland. London: CEMACH 2007.
300. McElvy SS, Miodovnik M, Rosenn B, Khoury JC, Siddiqi T, Dignan PS, et al. A focused preconceptional and early pregnancy program in women with type 1 diabetes reduces perinatal mortality and malformation rates to general population levels. *J Matern Fetal Med* 2000;9(1):14-20.
301. Kitzmiller JL, Wallerstein R, Correa A, Kwan S. Preconception care for women with diabetes and prevention of major congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010 Oct;88(10):791-803.
302. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2000;23(8):1084-91.
303. Rosenn B, Miodovnik M, Kranias G, Khoury J, Combs CA, Mimouni F, et al. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(4):1214-8.
304. Suhonen L, Hilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43(1):79-82.
305. Boulout P, Chabbert-Buffet N, d'Ércole C, Floriot M, Fontaine P, Fournier A, et al. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(11):2990-3.

306. Key TC, Giuffrida R, Moore TR. Predictive value of early pregnancy glycohemoglobin in the insulin-treated diabetic patient. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(5):1096-100.
307. Miodovnik M, Mimouni F, Tsang RC, Ammar E, Kaplan L, Siddiqi TA. Glycemic control and spontaneous abortion in insulin-dependent diabetic women. *Obstet Gynecol* 1986;68(3):366-9.
308. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, Dunn PJ, Gleason RE, Soeldner JS, et al. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Eng J Med* 1981;304(22):1331-4.
309. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA. Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1994;84(4):515-20.
310. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology* 1989;39(3):225-31.
311. Ylinen K, Aula P, Stenman UH, Kesaniemi-Kuokkanen T, Teramo K. Risk of minor and major fetal malformations in diabetics with high haemoglobin A1c values in early pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289(6441):345-6.
312. Miodovnik M, Skillman C, Holroyde JC, Butler JB, Wendel JS, Siddiqi TA. Elevated maternal glycohemoglobin in early pregnancy and spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153(4):439-42.
313. Diabetes y Ramadán.FICHAS DE CONSULTA RÁPIDA. Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria 2009.
314. Al-Arouj M, Bouguerra R, Buse J, Hafez S, Hassanein M, Ibrahim MA, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan. *Diabetes Care* 28(9):2305-11, 2005 Sep.
315. Mucha GT, Merkel S, Thomas W, Bantle JP. Fasting and insulin glargine in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 27(5):1209-10, 2004 May.
316. Kadiri A, Al-Nakhi A, El-Ghazali S, Jabbar A, Al AM, Akram J, et al. Treatment of type 1 diabetes with insulin lispro during Ramadan. *Diabetes & Metabolism* 27(4 Pt 1):482-6, 2001 Sep.
317. Kassem HS, Zantout MS, Azar ST. Insulin therapy during Ramadan fast for Type 1 diabetes patients. *Journal of Endocrinological Investigation* 28(9):802-5, 2005 Oct.
318. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(S1-S201).
319. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005 May;28(5):1245-9.

320. Machnica L, Osior A, Jarosz-Chobot P, Deja G, Polanska J, Otto-Buczowska E. An analysis of the prevalence of thyroid autoantibodies: thyroid peroxidase antibodies (ATA) and thyroglobulin antibodies (ATG) in children with newly diagnosed diabetes mellitus type 1 during 2000-2004 in the Upper Silesia region, Poland. *Acta Diabetol* 2008;45:37-40.
321. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, Pudar H, Dhunpath I, Letanoux M, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solutin, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med* 1990 Mar;150(3):589-93.
322. Wiethop BV, Cryer PE. Alanine and terbutaline in treatment of hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* 1993 Aug;16(8):1131-6.
323. Collier A, Steedman DJ, Patrick AW, Nimmo GR, Matthews DM, MacIntyre CC, et al. Comparison of intravenous glucagon and dextrose in treatment of severe hypoglycemia in an accident and emergency department. *Diabetes Care* 10(6):712-5, 1987 Nov;-Dec.
324. MacCuish AC, Munro JF, Duncan LJ. Treatment of hypoglycaemic coma with glucagon, intravenous dextrose, and mannitol infusion in a hundred diabetics. *Lancet* 1970 Nov 7;2(7680):946-9.
325. Namba M, Hanafusa T, Kono N, Tarui S. Clinical evaluation of biosynthetic glucagon treatment for recovery from hypoglycemia developed in diabetic patients. The GL-G Hypoglycemia Study Group. *Diabetes Res Clin Pract* 1993 Feb;19(2):133-8.
326. Aman J, Wranne L. Hypoglycaemia in childhood diabetes. II. Effect of subcutaneous or intramuscular injection of different doses of glucagon. *Acta Paediatr Scand* 1988 Jul;77(4):548-53.
327. Stenninger E, Aman J. Intranasal glucagon treatment relieves hypoglycaemia in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993 Oct;36(10):931-5.
328. Slama G, Alamowitch C, Desplanque N, Letanoux M, Zirinis P. A new non-invasive method for treating insulin-reaction: intranasal lyophilized glucagon. *Diabetologia* 1990 Nov;33(11):671-4.
329. Pontiroli AE, Calderara A, Pajetta E, Alberetto M, Pozza G. Intranasal glucagon as remedy for hypoglycemia. Studies in healthy subjects and type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1989 Oct;12(9):604-8.
330. Hvidberg A, Christensen NJ, Hilsted J. Counterregulatory hormones in insulin-treated diabetic patients admitted to an accident and emergency department with hypoglycaemia. *Diabet Med* 1998 Mar;15(3):199-204.
331. Monsod TP, Tamborlane WV, Coraluzzi L, Bronson M, Yong-Zhan T, Ahern JA. Epipen as an alternative to glucagon in the treatment of hypoglycemia in children with diabetes. *Diabetes Care* 2001 Apr;24(4):701-4.

332. Moore C, Woollard M. Dextrose 10% or 50% in the treatment of hypoglycaemia out of hospital? A randomised controlled trial. *Emerg Med J* 2005 Jul;22(7):512-5.
333. Kinsley BT, Weinger K, Bajaj M, Levy CJ, Simonson DC, Quigley M, et al. Blood glucose awareness training and epinephrine responses to hypoglycemia during intensive treatment in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999 Jul;22(7):1022-8.
334. Schachinger H, Hegar K, Hermanns N, Straumann M, Keller U, Fehm-Wolfsdorf G, et al. Randomized controlled clinical trial of Blood Glucose Awareness Training (BGAT III) in Switzerland and Germany. *J Behav Med* 2005 Dec;28(6):587-94.
335. Cox DJ, Kovatchev B, Koev D, Koeva L, Dachev S, Tcharaktchiev D, et al. Hypoglycemia anticipation, awareness and treatment training (HAATT) reduces occurrence of severe hypoglycemia among adults with type 1 diabetes mellitus. *Int J Behav Med* 2004;11(4):212-8.
336. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco 2008;Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08.
337. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Peltonen M, Katoh S, Tuomilehto J. The gender-specific impact of diabetes and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005 May 3;45(9):1413-8.
338. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 2004 Dec;27(12):2898-904.
339. Natarajan S, Liao Y, Cao G, Lipsitz SR, McGee DL. Sex differences in risk for coronary heart disease mortality associated with diabetes and established coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2003 Jul 28;163(14):1735-40.
340. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care* 2005 Jul;28(7):1588-93.
341. Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, Yang L, Riccardi G, Stamler J. Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 2004 Jul 12;164(13):1438-43.
342. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001 Sep 13;345(11):790-7.
343. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L. Cardiovascular disease incidence and mortality in older men with diabetes and in men with coronary heart disease. *Heart* 2004 Dec;90(12):1398-403.

344. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003 Aug;57(8): 634-8.
345. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. [Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function]. *Rev Esp Cardiol* 2003 Mar;56(3):253-61.
346. Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007 Jan;61(1):40-7.
347. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes* 2008 Apr;57(4):995-1001.
348. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008 Oct 18;372(9647):1394-402.
349. Lopes de Jesus CC, Atallah AN, Valente O, Moça Trevisani VF. Pentoxifilina para la retinopatía diabética (Revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus* 2008;4.
350. Ribeiro ML, Seres AI, Carneiro AM, Stur M, Zourdani A, Caillon P, et al. Effect of calcium dobesilate on progression of early diabetic retinopathy: a randomised double-blind study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006 Dec;244(12):1591-600.
351. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993 May 22;341(8856):1306-9.
352. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Metaanalysis of the effects of intensive glycemic control on late complications of type I diabetes mellitus. *Online J Curr Clin Trials* 1993 May 21;Doc No 60:5023.
353. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. The Kroc Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1984 Aug 9;311(6):365-72.
354. Reichard P, Berglund B, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Rosenqvist U. Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complications of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) after 5 years. *J Intern Med* 1991 Aug;230(2):101-8.
355. White NH, Sun W, Cleary PA, Tamborlane WV, Danis RP, Hainsworth DP, et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes* 2010 May;59(5):1244-53.

356. Weinrauch LA, Sun J, Gleason RE, Boden GH, Creech RH, Dailey G, et al. Pulsatile intermittent intravenous insulin therapy for attenuation of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism* 2010 Oct;59(10):1429-34.
357. Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagenaes O. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985 Mar 16;290(6471):811-5.
358. Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Ganes T, Kierulf P, Smeland E, et al. Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy: the Oslo study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986 Nov 8;293(6556):1195-9.
359. Brinchmann-Hansen O, hl-Jorgensen K, Sandvik L, Hanssen KF. Blood glucose concentrations and progression of diabetic retinopathy: the seven year results of the Oslo study. *BMJ* 1992 Jan 4;304(6818):19-22.
360. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998 Jan 3;351(9095):28-31.
361. Cummins E, Facey K, Macpherson K, Morris A, Reay L, Slattery J. Health Technology Assessment of Organization of Services for Diabetic Retinopathy Screening (project). Glasgow: Health Technology Board for Scotland 2001.
362. Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, O'Keeffe C, Khunti K, Baker R, et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy--a systematic review. *Diabet Med* 2000 Jul;17(7):495-506.
363. Vujosevic S, Benetti E, Massignan F, Pilotto E, Varano M, Cavarzeran F, et al. Screening for diabetic retinopathy: 1 and 3 nonmydriatic 45-degree digital fundus photographs vs 7 standard early treatment diabetic retinopathy study fields. *Am J Ophthalmol* 2009 Jul;148(1):111-8.
364. Sharp PF, Olson J, Strachan F, Hipwell J, Ludbrook A, O'Donnell M, et al. The value of digital imaging in diabetic retinopathy. *Health Technol Assess* 2003;7(30):1-119.
365. Cummings E, Facey K, Macpherson K, Morris A, Reay L, Slattery J. Organisation of Services for Diabetic Retinopathy Screening. Health Technology Assessment Report 1 2002;Glasgow: Health Technology Board for Scotland.
366. Donaghue KC, Fairchild JM, Chan A, Hing SJ, Howard NJ, Silink M. Diabetes complication screening in 937 children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999 Mar;12(2):185-92.
367. Olafsdottir E, Stefansson E. Biennial eye screening in patients with diabetes without retinopathy: 10-year experience. *Br J Ophthalmol* 2007 Dec;91(12):1599-601.

368. Younis N, Broadbent DM, Harding SP, Vora JP. Incidence of sight-threatening retinopathy in Type 1 diabetes in a systematic screening programme. *Diabet Med* 2003 Sep;20(9):758-65.
369. Vazquez JA, Hernaez MC, Natividad M, Soto E. Incidencia de retinopatía diabética a partir de un programa de despistaje en cámara no midriática empleado en pacientes diabéticos de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV). Investigación comisionada Vitoria-Gasteiz Departamento de Sanidad Gobierno Vasco 2003;Informe n.º Osteba D-06-03.
370. Obrador GT, Pereira BJ. Early referral to the nephrologist and timely initiation of renal replacement therapy: a paradigm shift in the management of patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998 Mar;31(3):398-417.
371. Gorritz JL, Beltrán S. Cambios inducidos por la enfermedad renal crónica en los pacientes con diabetes. *Av Diabetol*. 2010;26:235-41. *Av Diabetol* 2010;26:235-41.
372. Lameire N, Wauters JP, Teruel JL, Van BW, Vanholder R. An update on the referral pattern of patients with end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 2002 May;(80):27-34.
373. Gallego E, Lopez A, Lorenzo I, Lopez E, Llamas F, Illescas ML, et al. [Influence of early or late referral to nephrologist over morbidity and mortality in hemodialysis]. *Nefrologia* 2003;23(3):234-42.
374. Winkelmayr WC, Owen WF, Jr., Levin R, Avorn J. A propensity analysis of late versus early nephrologist referral and mortality on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2003 Feb;14(2):486-92.
375. Jones C, Roderick P, Harris S, Rogerson M. Decline in kidney function before and after nephrology referral and the effect on survival in moderate to advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006 Aug;21(8):2133-43.
376. Lopez RK, Garcia Lopez FJ, de Alvaro MF, Alonso J. Perceived mental health at the start of dialysis as a predictor of morbidity and mortality in patients with end-stage renal disease (CALVIDIA Study). *Nephrol Dial Transplant* 2004 Sep;19(9):2347-53.
377. Jungers P, Choukroun G, Robino C, Massy ZA, Taupin P, Labrunie M, et al. Epidemiology of end-stage renal disease in the Ile-de-France area: a prospective study in 1998. *Nephrol Dial Transplant* 2000 Dec;15(12):2000-6.
378. Lameire N, Van BW. The pattern of referral of patients with end-stage renal disease to the nephrologist—a European survey. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14 Suppl 6:16-23.
379. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED, Clark NG, Clement S, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 2004;10:4-9.

380. Burden R, Tomson C. Identification, management and referral of adults with chronic kidney disease: concise guidelines. *Clin Med* 2005 Nov;5(6):635-42.
381. Alcazar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, Gonzalez PE, Alvarez GF, et al. [SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease]. *Nefrologia* 2008;28(3):273-82.
382. Ciavarella A, Silletti A, Forlani G, Morotti L, Borgnino LC, D'Apote M, et al. A screening test for microalbuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1989 Nov 6;7(4):307-12.
383. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994 Mar;37(3):278-85.
384. National Kidney Foundation. KDOQI™ Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 49 2007;suppl 2:S1-S180.
385. McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme. *Diabet Med* 1998 Jan;15(1):80-4.
386. Lavery LA, Wunderlich RP, Tredwell JL. Disease management for the diabetic foot: effectiveness of a diabetic foot prevention program to reduce amputations and hospitalizations. *Diabetes Res Clin Pract* 2005 Oct;70(1):31-7.
387. Anichini R, Zecchini F, Cerretini I, Meucci G, Fusilli D, Alviggi L, et al. Improvement of diabetic foot care after the Implementation of the International Consensus on the Diabetic Foot (ICDF): results of a 5-year prospective study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 Feb;75(2):153-8.
388. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2009. *Diabetes Care* 2009 Jan;32 Suppl 1:S13-S61.
389. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005 Jan 12;293(2):217-28.
390. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993 Jul 7;270(1):83-90.
391. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz dT, I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *J Urol* 2001 Aug;166(2):569-74.
392. Atienza G. La prótesis de pene en el tratamiento de la disfunción eréctil. Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Conselleria de Sanidade Serie Avaliación de tecnoloxías Informes de Avaliación Galicia, avalia-t Subdirección Xeral de Aseguramento e Planificación Sanitaria 2005;INF2005/02.
393. Natali A, Olinas R, Fisch M. Penile implantation in Europe: successes and complications with 253 implants in Italy and Germany. *J Sex Med* 2008 Jun;5(6):1503-12.

394. Tang Y, Wen J, Jiang X, Yang J, Huang K, Tang J, et al. Intracavernous injection of alprostadil sterile power (prostaglandin E 1,caverject) for treatment of erectile dysfunction: A 8-years experience. *Chinese Journal of Andrology* 2007;21(9):16-8+25.
395. Melnik T, Soares BG, Nasselo AG. Psychosocial interventions for erectile dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD004825.
396. Nunez MC, Rios GE, Martinez-Pineiro LL, Julve VE, Pastor AT, Cortes GR, et al. [Treatment of erectile dysfunction with vacuum devices]. *Arch Esp Urol* 2000 Nov;53(9):819-25.
397. Israilov S, Shmueli J, Niv E, Engelstein D, Livne P, Boniel J. Evaluation of a progressive treatment program for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Int J Impot Res* 2005 Sep;17(5):431-6.
398. Chen J, Mabjeesh NJ, Greenstein A. Sildenafil versus the vacuum erection device: patient preference. *J Urol* 2001 Nov;166(5):1779-81.
399. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. *N Engl J Med* 1996 Apr 4;334(14):873-7.
400. Colli E, Calabro A, Gentile V, Mirone V, Soli M. Alprostadil sterile powder formulation for intracavernous treatment of erectile dysfunction. *Eur Urol* 1996;29(1):59-62.
401. Eastman RC, Chase HP, Buckingham B, Hathout EH, Fuller-Byk L, Leptien A, et al. Use of the GlucoWatch biographer in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 3(3):127-34, 2002 Sep.
402. Tsai YS, Lin JS, Lin YM. Safety and efficacy of alprostadil sterile powder (S. Po., CAVERJECT) in diabetic patients with erectile dysfunction. *Eur Urol* 2000 Aug;38(2):177-83.
403. Heaton JP, Lording D, Liu SN, Litonjua AD, Guangwei L, Kim SC, et al. Intracavernosal alprostadil is effective for the treatment of erectile dysfunction in diabetic men. *Int J Impot Res* 2001 Dec;13(6):317-21.
404. Dominguez M, Gutierrez A, Blasco P, Vega P, et al. El test de inyección intracavernosa con pge1 en la disfunción eréctil: nuestra experiencia. *Actas Urol Esp* 2000;24(10):796-800.
405. Helme R. Drug treatment of neuropathic pain. *Austr Prescr* 2006;29:72-5.
406. Actualización en el tratamiento del dolor neuropático. *Infac* 2007;15(Nº 3).
407. Wong MC, Chung JW, Wong TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ* 2007 Jul 14;335(7610):87.
408. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD005452.

409. Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA. Carbamazepine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD005451.
410. Hollingshead J, Duhmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003726.
411. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005 Jun 22;293(24):3043-52.
412. Jose VM, Bhansali A, Hota D, Pandhi P. Randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of lamotrigine and amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2007 Apr;24(4):377-83.
413. Raskin J, Smith TR, Wong K, Pritchett YL, D'Souza DN, Iyengar S, et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006 Feb;9(1):29-40.
414. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005 Mar 31;352(13):1324-34.
415. Chou R, Carson S, Chan KS. Gabapentin versus tricyclic antidepressants for diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia: discrepancies between direct and indirect meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2008;24(2):178-88.
416. Quilici S, Chancello J, Löthgren M, Simon D, Said G, Le T, et al. Meta-analysis of duloxetine and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. 2009;9:6-19. *BMC Neurology* 2009;9:6-19.
417. Sultan A, Gaskell H, Derry S, Moore RA. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised controlled trials. *BMC Neurology* 2008;8:29-37.
418. Agrawal RP, Goswami J, Jain S, Kochar DK. Management of diabetic neuropathy by sodium valproate and glyceryl trinitrate spray: a prospective double-blind randomized placebo-controlled study. *Diabetes Res Clin Pract* 2009 Mar;83(3):371-8.
419. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008 Aug;12(6):804-13.
420. Kadiroglu AK, Sit D, Kayabasi H, Tuzcu AK, Tasdemir N, Yilmaz ME. The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2008 Jul;22(4):241-5.
421. Vanelli M, Caronna S, Adinolfi B, Chiari G, Gugliotta M, Arsenio L. Effectiveness of an uninterrupted procedure to transfer adolescents with Type 1 diabetes from the Paediatric to the Adult Clinic held in the same hospital: eight-year experience with the Parma protocol. *Diabetes Nutr Metab* 2004 Oct;17(5):304-8.

422. Eiser C, Flynn M, Green E, Havermans T, Kirby R, Sandeman D, et al. Coming of age with diabetes: patients' views of a clinic for under-25 year olds. *Diabet Med* 1993 Apr;10(3):285-9.
423. Salmi J, Huupponen T, Oksa H, Oksala H, Koivula T, Raita P. Metabolic control in adolescent insulin-dependent diabetics referred from pediatric to adult clinic. *Ann Clin Res* 1986;18(2):84-7.
424. Pacaud D, McConnell B, Huot C, Aebi C, Yale J. Transition from pediatric care to adult care for insulin-dependent diabetes patients. *Canadian Journal of Diabetes Care* 1996;20:14-20.
425. Busse FP, Hiermann P, Galler A, Stumvoll M, Wiessner T, Kiess W, et al. Evaluation of patients' opinion and metabolic control after transfer of young adults with type 1 diabetes from a pediatric diabetes clinic to adult care. *Horm Res* 2007;67(3):132-8.
426. Holmes-Walker DJ, Llewellyn AC, Farrell K. A transition care programme which improves diabetes control and reduces hospital admission rates in young adults with Type 1 diabetes aged 15-25 years. *Diabetic Medicine* 24(7):764-9, 2007 Jul.
427. Weedon MN, Frayling TM. Insights on pathogenesis of type 2 diabetes from MODY genetics. *Curr Diab Rep* 2007;7(2):131-8.
428. Raeder H, Johansson S, Holm PI, Haldorsen IS, Mas E, Sbarra V, et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nature Genetics* 2006 Jan;54-62.
429. Barker JM. Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Apr;91(4):1210-7.
430. Strauss K. Insulin injection techniques. Report from the 1st International Insulin Injection Technique Workshop, Strasbourg, France June 1997. *Pract Diab Int* 1998;15(6):181-4.
431. A WHO Family Planning Cornerstone. Medical eligibility criteria for contraceptive use. World Health Organization 2009;Fourth edition.

