

Mesa Redonda: Diabetes Mellitus

Incidencias en la evolución de la diabetes y detección precoz de complicaciones crónicas

J. PRIETO VEIGA, F. MANZANO RECIO

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universidad de Salamanca.

El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 implica el ingreso hospitalario con el fin de realizar el tratamiento de las alteraciones hidroelectrolíticas y aporte de insulina, así como educación diabetológica. Esta última irá encaminada a que el niño diabético, y sus familiares, sepan como comportarse ante las distintas incidencias que pueden acaecer en la evolución de su enfermedad, tales como situaciones de hiper o hipoglucemia, actitud ante la asociación de otras patologías, etc.

Por otro lado, desde el momento en que se realiza el diagnóstico de diabetes, las distintas medidas terapéuticas deben ir dirigidas a disminuir y/o retrasar la aparición de las complicaciones crónicas. La mayoría de ellas no se manifiestan en la edad pediátrica, pero ya en esta época de la vida, se pueden poner en marcha los mecanismos fisiopatológicos que acabarán manifestando clínicamente la complicación. El pediatra debe procurar detectar aquellos mínimos rasgos que apuntan a que esos mecanismos fisiopatológicos se han iniciado, y procurar, con una actitud terapéutica oportuna, frenar la evolución.

Nos referimos a continuación a las hipoglucemias, incidente ineludible en la evolución de la diabetes y a la actitud pediátrica correcta dirigida a la detección precoz de las complicaciones crónicas.

La hipoglucemia

La hipoglucemia es la complicación aguda más frecuente en los pacientes diabéticos tipo 1, especialmente desde que se recurre al sistema de multiinyecciones diarias⁽¹⁾. Los resultados del estudio multicéntrico realizado en Norteamérica

y conocido como DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*)⁽²⁾, han demostrado que el buen control glucémico es fundamental para evitar o retrasar la aparición de complicaciones crónicas, y enlentecer su progresión; sin embargo, conlleva el incremento del riesgo de hipoglucemias. En dicho estudio, se aprecia que el riesgo de hipoglucemia es tres veces mayor en pacientes tratados con insulino-terapia intensiva, que en aquellos otros tratados con terapia convencional⁽³⁾.

Definición

Desde el punto de vista conceptual la mayoría de los autores consideran que existe una hipoglucemia cuando se aprecian glucemias inferiores a 50 mg/dL (2,6 mmol/L). Según los criterios admitidos en el estudio de la DCCT⁽³⁾ se considera hipoglucemia cuando la glucemia en sangre venosa total es inferior a 54 mg/dL (2,5 mmol/L).

Incidencia

La frecuencia real de hipoglucemias es difícil de documentar, debido a la subjetividad de los síntomas y a la falta de comprobación de la glucemia capilar en muchas ocasiones. La Comisión de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología pediátrica (SEEP) en un estudio realizado sobre 546 pacientes encuentra que un 8% sufrieron una hipoglucemia severa⁽⁴⁾; en un estudio posterior encuentran prevalencias mayores, de 13,7 y 14,5/año⁽⁵⁾.

Más complicado es conocer la frecuencia de hipoglucemias nocturnas; en un estudio de la SEEP realizado en 117 niños, durante nueve noches a lo largo de tres meses, se encontró una frecuencia de hipoglucemia nocturna del 54%

(70,8% en menores de 7 años, 59,5% entre 7 y 12 años y 41,2% en edades superiores a 12 años)⁽⁶⁾.

Causas

Ante una situación de hipoglucemia debe conocerse la causa que la ha provocado y corregirla, sin modificar la dosis de insulina, salvo que el exceso de insulina exógena sea el motivo que ha desencadenado el episodio.

La hipoglucemia se produce por un exceso absoluto o relativo de insulina que puede ser debido a:

- Disminución del aporte de glucosa: omisión o retraso de una comida, o reducción de su contenido en hidratos de carbono. La anorexia nerviosa o dietas adelgazantes, los síndromes de malabsorción intestinal, la gastroparesia (neuropatía autonómica) también pueden ser causa de hipoglucemias por este mecanismo.
- El ejercicio no bien planificado. En una persona no diabética, el ejercicio reduce la secreción de insulina y aumenta la liberación de glucosa hepática. En las personas con diabetes, la concentración de insulina no puede ser inhibida, porque tiene origen exógeno, e incluso puede aumentar a causa de la mayor absorción de insulina de los depósitos subcutáneos; por eso, si el ejercicio no se planifica bien, podrá producirse hipoglucemia.
- Exceso de insulina: el aporte de dosis excesivas de insulina es la causa más frecuente de hipoglucemia. En ocasiones, ocurre durante el período de remisión de la diabetes; otras, como consecuencia de tratamientos intensivos para lograr un mejor control de la enfermedad.

También es posible que ocurran situaciones de hiperinsulinismo motivados por cambios en la farmacocinética de la insulina. La absorción de insulina, a partir del tejido subcutáneo, varía en el mismo individuo y de un día para otro, debido a las diferencias locales de flujo sanguíneo y a la rapidez de absorción de la insulina en los distintos lugares de inyección (mayor absorción cuando se administra en abdomen y más lenta en región glútea, influencia de la temperatura o de zonas de lipodistrofias sobre la absorción). La existencia de anticuerpos antiinsulina también modificará la cinética de la insulina.

En situaciones de fallos endocrinológicos asociados (hipopituitarismo, insuficiencia suprarrenal), o de insuficiencia renal se podrá producir hipoglucemia, por aumento de la sensibilidad a la insulina.

- Otras situaciones: alteraciones psicológicas (hipoglucemias facticias, interacción con otras drogas (propranolol, salicilatos, fenilbutazona, etc.). El exceso de ingesta de alcohol disminuye la producción endógena de glucosa; el consumo de alcohol por la tarde puede originar hipoglucemia por la mañana, que se asocia a una reducción en la secreción de hormona de crecimiento⁽⁷⁾.

En muchas ocasiones las hipoglucemias graves son debidas a la alteración de la contrarregulación. Una hipoglucemia reciente produce una elevación transitoria del umbral glucémico, tanto en la respuesta autonómica, como en la percepción de los síntomas y puede ser origen de hipoglucemias secundarias. Otro aspecto a considerar es que los niños con tratamiento intensivo de la diabetes, y con un buen control, precisan de glucemias más bajas para que se inicien los síntomas y la contrarregulación⁽⁸⁾, por lo que incrementan el riesgo de hipoglucemias severas. Por el contrario, los diabéticos con mal control, pueden presentar síntomas de hipoglucemia ante glucemias superiores a las que requieren los no diabéticos, o los diabéticos bien controlados.

La existencia de hipoglucemias severas repetidas, favorecen la aparición de hipoglucemias inadvertidas, asintomáticas⁽⁹⁾, que evolucionan con escasos síntomas autonómicos y con liberación deficiente de glucagón y adrenalina ante las situaciones de hipoglucemia. Estas hipoglucemias bioquímicas, asintomáticas, que cursan con alteración de la contrarregulación pueden, a su vez, facilitar la aparición de hipoglucemias severas.

Por otro lado, en el niño diabético recién diagnosticado, puede existir una deficiente respuesta del glucagón ante la hipoglucemia. En el no diabético, cuando se produce hipoglucemia, disminuye la insulina, lo que constituye un estímulo para la liberación del glucagón; en el diabético, la ausencia de disminución intraslot de la insulina es la causa de la deficiente respuesta del glucagón, a pesar de tener una respuesta autonómica intacta^(10,11). En una primera fase, esta alteración es compensada por la liberación de la adrenalina, pero después de unos años de diabetes, también se altera la respuesta de adrenalina a la glucosa^(12,13). Algunos autores⁽¹⁴⁾ encuentran también reducción de la respuesta de la adrenalina y noradrenalina a la hipoglucemia en el primer año tras el diagnóstico de diabetes. Cuando se asocian unos déficits de glucagón y de adrenalina, se habla de síndrome de contrarregulación defectuosa que conlleva un riesgo nota-

ble de hipoglucemias severas durante los tratamientos intensivos⁽¹⁵⁾. Fanelli et al.^(16,17) y otros autores⁽¹⁸⁾ ha demostrado la recuperación de la percepción de la hipoglucemia y de la contrarregulación tras unas semanas de prevención meticolosa de las hipoglucemias. El mejor modo de evitar las hipoglucemias es utilizar múltiples dosis de insulina regular antes de las comidas, y NPH al acostarse, además de una buena educación del paciente.

Nosotros hemos recogido las posibles causas de hipoglucemias en 44 niños; en 32 casos (72,7%) se atribuyó a exceso de ejercicio no bien controlado, en 24 (54,5%) a exceso de insulina y 16 (36,3%) a haber ingerido escasos hidratos de carbono. De estos, 20 niños (46%) presentaron hipoglucemias varias horas después de haber realizado su actividad física⁽¹⁹⁾.

Clinica

Los síntomas de hipoglucemia pueden dividirse en neurogénicos y neuroglucopénicos. Los primeros son el resultado de la percepción de los cambios fisiológicos causados por la descarga del sistema nervioso autónomo ante la hipoglucemia. Se distinguen sudación, hambre, parestesias (colinérgicos) y palpitaciones, ansiedad y temblores (adrenérgicos).

Los neuroglucopénicos son derivados de la necesidad que tiene el cerebro de un aporte adecuado de glucosa a través de la circulación: cambios de comportamiento, confusión, dificultad para razonar y hablar, hambre, mareos, somnolencia, visión borrosa, convulsiones, pudiendo llegar a pérdida de conciencia, coma, signos piramidales e hipotensión.

Los síntomas son muy variables de unos niños a otros; cada niño suele presentar la misma clínica ante las hipoglucemias⁽²⁰⁾, de tal modo, que permite que se familiarice con sus propios síntomas. En los niños muy pequeños, puede resultar difícil para los familiares detectar los síntomas, por lo que será necesario prestar atención a la palidez, apatía, sudación, temblor, cambios de comportamiento o agitación que puedan presentar⁽²⁰⁾.

En la tabla I se recogen los síntomas más frecuentes con que manifiestan nuestros niños la hipoglucemia⁽¹⁹⁾.

Tipos

a. Asintomáticas: como se ha apuntado anteriormente, la hipoglucemia genera una serie de mecanismos contrarreguladores

TABLA I. SÍNTOMAS QUE MANIFIESTAN NUESTROS ENFERMOS ANTE SITUACIONES DE HIPOGLUCEMIA

Iconografía	
Temblor	86,4%
Sudor	59%
Debilidad	59%
Cansancio	56,8%
Mareo	50%
Cefaleas	27,2%
Malhumor	25%
Visión borrosa	22,7%

guladores hormonales: catecolaminas, cortisol, GH, glucagón, polipéptido pancreático y sustratos metabólicos^(21,22). La alteración de estos mecanismos contrarreguladores es causa de hipoglucemias inadvertidas. El paciente es incapaz de percibir los primeros síntomas de hipoglucemia a causa un defecto de reconocimiento de los síntomas autonómicos de aviso, o debido a un fallo en la producción de los mismos, antes de que aparezca la neuroglucopenia. Los síntomas colinérgicos tienen mayor importancia que los adrenérgicos para la percepción de la hipoglucemia.

Este tipo de hipoglucemias aparece en diabéticos con un control estricto de la glucemia, o en aquéllos con hipoglucemias de repetición. En las determinaciones sistemáticas de las glucemias capilares a lo largo del día, habitualmente se demuestra una alta incidencia de hipoglucemias bioquímicas no advertidas clínicamente y que es preciso corregir b. Hipoglucemias moderadas: el paciente percibe síntomas relacionados con la activación de los mecanismos de defensa adrenérgicos, colinérgicos o neuroglucopénicos leves, pero sin que se produzca un deterioro suficiente para interferir en las actividades normales del paciente y poder auto-tratarse. Los pacientes suelen presentar siempre los mismos síntomas ante estas situaciones, aunque con el tiempo pueden cambiar si la contrarregulación se altera.

Algunos niños, ante una caída brusca de la glucemia desde valores hiperglucémicos, pueden desencadenar una secreción de adrenalina con los síntomas secundarios conocidos

c. Hipoglucemias severas: se consideran severas cuando el deterioro neurológico es tan importante que el paciente no puede solucionar la situación clínica creada por sí mismo⁽²⁾; puede llegar a producirse convulsiones o coma.

Las formas severas pueden deberse a la progresión de una hipoglucemia moderada no tratada, o a la falta de los síntomas de aviso de la hipoglucemia. Esto último ocurre cuando la duración de la diabetes es larga, por la progresiva alteración de la contrarregulación, sobre todo cuando se tienen muchas hipoglucemias bioquímicas inadvertidas clínicamente, o cuando el niño es muy pequeño, o ante el abuso de alcohol, o durante períodos de sueño.

Ante un diabético en situación de coma, debemos sospechar una hipoglucemia más que un coma cetoacidótico, cuya instauración es más lenta. Tras la normalización de la glucemia suele mejorar rápidamente la clínica, aunque pueden persistir síntomas, porque no haya dado tiempo para que la glucosa penetre al interior de la célula, o por la existencia de edema cerebral.

d. Hipoglucemias nocturnas: son frecuentes en niños⁽²³⁻²⁵⁾. Se acompañan de las clásicas reacciones autonómicas, cuyos efectos pueden despertar, o no, al paciente; también pueden producir neuroglucopenia y llevar a una situación de hipoglucemia severa, y si ésta es prolongada y severa, llevar a convulsiones y/o coma. Deben sospecharse ante todo paciente que presente cefaleas matutinas, pesadillas, sudación nocturna, enuresis y fatiga crónica.

El ejercicio está implicado en la génesis de muchas hipoglucemias severas nocturnas, ya que induce una mayor sensibilidad a la insulina y, además, el día que se realiza el ejercicio intenso se suele partir de unos valores de glucemia más bajos al acostarse; por lo tanto, al valorar una hipoglucemia nocturna hay que tener en cuenta la actividad de las 24 horas precedentes. En el riesgo de hipoglucemias nocturnas también juega un papel importante la farmacocinética de la insulina empleada. La insulina retardada inyectada antes de la cena tiene su máximo pico de acción entre la 1 y las 4 de la mañana, momento de la máxima sensibilidad del organismo a la insulina. Para evitar esta coincidencia se puede poner la insulina retardada a las 23-24 horas y ponerla en glúteos, y no conjuntamente con la insulina rápida de antes de la cena.

Los pacientes con alteraciones de la contrarregulación son especialmente susceptibles a la hipoglucemia nocturna; por otro lado, las hipoglucemias nocturnas reiteradas pueden ocasionar hipoglucemias inadvertidas al día siguiente y originar hipoglucemias severas recurrentes.

Siempre debe realizarse una glucemia antes de acostarse y tomar alimentos si ésta es inferior a 120 mg/dL.

No hay ningún método fiable para la detección de las hipoglucemias nocturnas que no sea la realización de glucemias capilares seriadas.

Hoy día se discute si la hipoglucemia nocturna es causa del conocido efecto Somogyi⁽²⁶⁾. La mayoría de los autores consideran esta hiperglucemia matutina secundaria a la insulopenia que existe por la mañana, unido a la resistencia a la insulina durante el período final de la madrugada^(27,28). Por lo general, las hipoglucemias nocturnas se suelen acompañar de glucemias matutinas más bien bajas que altas.

Tratamiento

En caso de hipoglucemias leves, debe aportarse 10-20 g de hidratos de carbono de absorción rápida por vía oral (terrones de azúcar o líquidos azucarados). Si no desaparecen los síntomas, repetir la dosis en 5-10 minutos. Posteriormente, es preciso valorar si precisa hidratos de carbono complejos para prevenir la recurrencia; en el caso de estar cerca la próxima comida, ésta debe adelantarse. Sin embargo, hay que evitar la ingesta excesiva de hidratos de carbono, que con frecuencia es causa de hiperglucemias posteriores⁽²⁹⁾. El chocolate y los helados, como fuente inmediata de glucosa deben evitarse, dado que su contenido graso retrasa la absorción de glucosa.

Ante hipoglucemias severas, en las que no se puede administrar glucosa por vía oral, se requiere la administración de glucagón subcutáneo^(29,30); la dosis será de 0,5 mg en los niños menores de 6 años y 1 mg en los mayores (dosis -10-20 microgramos/kg, máximo 1 mg). El glucagón actúa directamente sobre el glucógeno hepático y promueve la glucogenolisis. Esta medicación será menos efectiva en los pacientes con poco glucógeno hepático, como pueden ser los lactantes, los pacientes muy delgados, cuando el paciente ha tomado alcohol o tiene problemas hepáticos. Con el glucagón se recupera la conciencia en unos 10 minutos; posteriormente, se deben ingerir hidratos de carbono por vía oral.

En el medio hospitalario debe administrarse glucosa por vía intravenosa (de 0,2 a 0,5 g/kg), seguidos de una perfusión de glucosa intravenosa, de 4-6 mg/kg, teniendo en cuenta las glucemias. En nuestro medio un 18% de niños ha utilizado en alguna ocasión glucagón por hipoglucemias severas y un 25% ha acudido al servicio de urgencias por presentar síntomas de hipoglucemia⁽¹⁹⁾.

La recuperación del coma hipoglucémico puede retrasarse debido al edema cerebral secundario; ésta es una complicación grave que ocurre cuando se ha tardado mucho tiempo en tratar la hipoglucemia (en general, más de 4 horas). Precisa un tratamiento urgente, consistente en mantener la glucemia en los límites altos de la normalidad, además del tratamiento habitual de todo cuadro de edema cerebral.

Prevención

Los nuevos sistemas de monitorización continua de la glucemia son de gran interés en la terapia intensiva insulínica del niño, pues permiten reconocer hipoglucemias asintomáticas⁽³¹⁻³³⁾, así como hiperglucemias posprandiales⁽³⁴⁾ y modificar las dosis de insulina, con el fin de reducir estos episodios. Si esto no es posible, el frecuente control de las glucemias, a distintas horas del día y de la noche, permitirá controlar el riesgo de esta complicación aguda.

DETECCIÓN PRECOZ DE COMPLICACIONES CRÓNICAS

Los últimos 25 años ha sido testigos de un cambio trascendental en la evolución de la diabetes. Los beneficios de un control metabólico estricto han sido puesto de relieve en muchos estudios, fundamentalmente en el DCCT⁽²⁾; este mejor control ha permitido apreciar una notable disminución de la frecuencia de complicaciones tardías de la diabetes.

Habitualmente se describe una tríada clásica de complicaciones microvasculares: nefropatía, retinopatía y neuropatía. En los primeros momentos, estas complicaciones no suelen tener manifestaciones clínicas objetivables en la exploración pediátrica habitual. La limitación de la movilidad articular (LMA), complicación relativamente frecuente en algunos adolescentes diabéticos, y que se puede demostrar en una exploración rutinaria, deberá sugerir, de manera especial, la posible puesta en marcha de alguna de las complicaciones microangiopáticas.

Limitación de la movilidad articular (artropatía juvenil diabética)

Es una complicación que se puede iniciar en la pubertad^(35,36). No es dolorosa. Suele comenzar por el 5º dedo de

TABLA II. ESTADIOS EVOLUTIVOS DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Estadio I.	Hipertrofia renal. Hiperfiltración glomerular
Estadio II.	Fase silente: cambios morfológicos
Estadio III.	Nefropatía incipiente: microalbuminuria (20-200 µg/minuto)
Estadio IV.	Nefropatía manifiesta: macroproteinuria evidente
Estadio V.	Insuficiencia renal

las manos y afecta, en principio, a las articulaciones interfalángicas, con imposibilidad para la extensión de los dedos. Posteriormente, puede afectar a otros dedos y a las articulaciones metacarpofalángicas y, más raramente, a las grandes articulaciones. Se explora con el signo de la plegaria que consiste en juntar las dos manos, para comprobar que no es posible el contacto completo de los dedos.

Se ha descrito con una prevalencia de 19-55% en la población pediátrica, fundamentalmente, en adolescentes mayores y adultos jóvenes⁽³⁷⁾.

Se atribuye a la glicosilación del colágeno y a la deposición incrementada del mismo en torno a las articulaciones

Cuando se aprecia LMA deben buscarse más detenidamente complicaciones microvasculares^(35,38).

Nefropatía diabética

La nefropatía es excepcional en el niño con diabetes, pero el proceso fisiopatológico que conduce a la aparición clínica de la complicación se inicia en la infancia y adolescencia. Por eso, interesa conocer especialmente los signos clínicos que permiten detectar precozmente la existencia de estas modificaciones que conducen a la nefropatía⁽³⁹⁾.

Mogensen⁽⁴⁰⁾ ha clasificado la evolución de la nefropatía diabética (ND) en distintas fases (Tabla II). Los cambios iniciales se caracterizan por el aumento del tamaño renal, por hipertrofia glomerular e hiperfiltración. Posteriormente se producen cambios morfológicos, que incluyen el engrosamiento de la membrana basal glomerular y expansión mesangial. A continuación aparece la microalbuminuria (MA), definida como una excreción urinaria de albúmina (EUA) persistente, entre 20-200 µm/minuto (30-300 mg/24 horas) (Tabla III). Es frecuente que, en este momento, se asocie una ligera elevación de la TA y una pequeña disminución del filtrado glomerular. Des-

TABLA III. DEFINICIÓN DE ALBUMINURIA

	EUA (mg/24 h)	EUA (mg/24 h)	Relación A/C (mg/mg)
Normoalbuminuria	< 30	< 20	< 0,02
Microalbuminuria	30-300	20-200	0,02-0,2
Macroalbuminuria	> 300	> 200	> 0,2

EUA: Excreción urinaria de albúmina. A: albuminuria, C: creatinuria.

TABLA V. FACTORES DE RIESGO EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

- Microalbuminuria
- Comienzo temprano de la diabetes
- Larga duración de la diabetes
- Mal control glucémico
- Sexo masculino
- Dislipemia
- Hipertensión sistémica
- Historia familiar de hipertensión
- Retinopatía, neuropatía
- Tabaco
- Trombofilia

pués de la MA, se produce una fase de incremento continuo de la excreción urinaria de la proteína, hasta la macroproteinuria (proteinuria superior a 200 µg/minuto o 300 mg/día), con disminución de la filtración glomerular e hipertensión, que caracteriza la nefropatía evidente de la diabetes. Después de un período de pocos años, el paciente entra en la etapa final de fallo glomerular con insuficiencia renal (Tabla II).

Los estudios llevados a cabo en la última década, han puesto de manifiesto que una MA positiva, sin llegar al rango de albuminuria clínica, tiene un gran valor predictivo en el desarrollo de la ND⁽⁴¹⁻⁵⁰⁾. La MA no se ha detectado en niños menores de 12 años y, es excepcional, en los primeros cinco años de enfermedad, por eso debe buscarse, especialmente, a partir de la pubertad, o tras haber pasado un período de tiempo desde el comienzo de la enfermedad. La MA puede ser transitoria⁽⁵¹⁾; diversas circunstancias pueden hacer que aparezca MA en orina⁽⁵²⁾ (Tabla IV).

Se aconseja realizar una determinación anual de MA en diabéticos mayores de 12 años y/o con una duración superior a 5 años, en situación metabólica estable. Antes de catalogar a un enfermo como portador de MA, ésta debe ser

TABLA IV. FACTORES QUE INTERVIENEN TRANSITORIAMENTE EN LA APARICIÓN DE MICROALBUMINURIA

Aumento de albuminuria	Disminución de albuminuria
<ul style="list-style-type: none"> • Sangre en orina • Fallo cardíaco congestivo • Ejercicio • Excesiva ingesta de proteínas • Fiebre • Diabetes mal controlada • HIA mal controlada • Infección de vías urinarias • Contaminación de la muestra por fluido vaginal 	<ul style="list-style-type: none"> • ACE (enzima convertidora angiotensina) • AINE (antiinflamatorios no esteroideos) • Malnutrición

positiva en, al menos, 2 ó 3 muestras de orina, no cetósicas y estériles, y en un período de 3 a 6 meses, demostrando que ésta se mantiene en ausencia de factores que favorecen la existencia de la misma. Una alternativa a este examen complementario es la medida de la relación albúmina/creatinina en la primera orina de la mañana.

Además de la presencia de MA se han indicado otros factores de riesgo de nefropatía^(47,53) (Tabla V).

Tratamiento

Las medidas preventivas y terapéuticas a utilizar en el caso de la detección precoz de alguno de los signos propios de ND incipiente, pueden resumirse en mejorar el control glucémico, utilizar fármacos antihipertensivos y restricción de proteínas en la alimentación.

Control glucémico: el control glucémico intensivo retrasa la aparición de MA y de proteinuria evidente en los pacientes con diabetes tipo 1⁽⁵³⁻⁵⁶⁾. El objetivo a alcanzar es mantener a los enfermos con una HbA1C entre 6,5 y 7,5%; algunos grupos⁽⁵³⁾ proponen alcanzar niveles del 6,5%. Cuando un diabético tiene MA, el control estricto de la glucemia es beneficioso, y reduce la progresión a la ND; en el estudio DCCT⁽²⁾, la reducción de la progresión fue del 54%. Bojestig et al.⁽⁵⁷⁾ indican que la MA puede desaparecer, y disminuir llamativamente el riesgo de ND, con la mejoría del control glucémico de manera prolongada.

Cuando la ND está desarrollada, la mejoría del control glucémico produce escasa repercusión en la progresión de la enfermedad renal y modifica escasamente el curso de la misma.

Control de la hipertensión: en el grupo de consenso sobre "Tratamiento de la hipertensión en la diabetes"⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾ el objetivo para pacientes diabéticos, por debajo de los 18 años de edad, consiste en disminuir la presión arterial y mantenerla en niveles inferiores a 130 mm Hg para la sistólica y menores de 85 mm Hg para la diastólica. En los niños, se debe procurar que la tensión arterial no supere el percentil 90.

El tratamiento antihipertensivo consistirá en fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Las dosis aconsejadas son 10 mg/día de enalapril (20 mg/día de lisinopril o 25 mg/12 horas de captopril). Este tratamiento se ha demostrado también eficaz para disminuir, o hacer desaparecer la MA, en pacientes que no presentan hipertensión⁽⁶²⁾, por lo que está indicado siempre que se demuestre la existencia de una MA positiva y, además, puede prevenir el desarrollo de una macroproteinuria⁽⁶³⁾.

Los pacientes sin hipertensión, pero con MA, también se benefician de un tratamiento con agentes hipertensivos

Restricción proteica: aunque no se ha confirmado definitivamente, la restricción de proteínas parece jugar un papel beneficioso en la evolución de la MA^(64,65), por lo que se recomienda, en los pacientes con MA, una ingesta proteica no excesiva (alrededor de 1 g/kg en los pacientes que ya han finalizado el crecimiento)⁽⁵³⁾. Cuando la albuminuria está establecida y se altera la filtración glomerular, la ingesta proteica diaria no debe superar los 0,6 g/kg/día; con esta estrategia se ha comprobado que se enlentece la disminución del filtrado glomerular y, en consecuencia, se reduce la progresión de la nefropatía^(59,66).

Retinopatía diabética

La retinopatía diabética (RD) sigue siendo una de las causas más importantes de ceguera presenil en el mundo occidental. Un buen control de la enfermedad, y un seguimiento oftalmológico adecuado, es imprescindible para seguir mejorando en el control de esta complicación.

La RD es poco frecuente en niños prepúberes y jóvenes con diabetes tipo 1⁽⁶⁷⁾. Cuando la enfermedad diabética se inicia en la pubertad o postpubertad, la evolución puede ser más rápida, por lo que se han apuntado diversos mecanismos que expliquen este mayor riesgo a esta edad. Uno de ellos es que la permeabilidad de la barrera sanguínea retiniana, determinada mediante fluorofotometría vítrea, se ha encontrado más elevada en esta época⁽⁶⁸⁾. El aumen-

to de hormona de crecimiento e IGF-I (los niveles de IGF-I en el humor vítreo de diabéticos con RD proliferante son tres veces superiores a los hallados en un individuo normal)^(69,70), así como las hormonas sexuales pueden justificar, también, el incremento de riesgo de RD en la pubertad.

La duración de la diabetes es, sin duda, un factor determinante en la aparición de la RD. Después de 15-20 años de evolución el 90% de los enfermos padecen un cierto grado de RD^(71,72).

Estudios amplios realizados en diabéticos confirman que los individuos con hiperglucemia mantenida durante años, presentan más riesgo de desarrollo y progresión de la RD⁽⁷²⁻⁷⁴⁾; se ha comprobado que existe una relación entre el nivel de la hiperglucemia y el riesgo de retinopatía⁽⁷³⁾. Cuando los pacientes mantienen hemoglobinas glicosiladas elevadas, tienen un riesgo siete veces mayor de presentar retinopatía proliferativa en los siguientes 10 años, comparados con los pacientes cuyos valores de hemoglobina glicosilada se situaban en el percentil más bajo.

Es posible que también puedan existir factores genéticos implicados en la patogenia del RD, pero hasta la fecha no hay datos concluyentes.

Algunos factores locales reducen el riesgo de esta enfermedad ocular, tal es el caso de los ojos con glaucoma, o en la miopía⁽⁷⁵⁾; posiblemente es debido a la disminución de las necesidades de oxígeno de la retina como consecuencia de la degeneración de las células ganglionares.

La clasificación de las distintas fases clínicas de la RD se debe a dos grupos de estudios multicéntricos, el ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) y el DRS (*Diabetic Retinopathy Study Research Group*). La forma más frecuente es la retinopatía no proliferativa, que es la menos severa; puede manifestarse con microaneurismas (su aumento o disminución sirve como indicador de evolución), hemorragias (pueden ser puntiformes, en llama, o en centro blanco) y edema macular que es la complicación no proliferativa que con más frecuencia produce disminución de la agudeza visual, mientras que en las formas más graves, junto a los anteriores, se pueden encontrar arrosamientos venosos (manifestaciones de mayor isquemia retiniana) y anomalías microvasculares intrarretinianas (dilataciones irregulares de la pared capilar retiniana).

La forma de RD que más complicaciones produce, y que requiere un tratamiento más agresivo, es la forma prolife-

rante, que es la responsable de complicaciones que producen pérdidas visuales severas, tales como hemorragia vítreas y el glaucoma neovascular. Se caracteriza por la presencia de vasos neoformados y proliferación de tejido fibroso.

Para el diagnóstico de esta complicación se propone la realización de una exploración oftalmológica anual con dilatación y con una búsqueda especialmente meticulosa de signos de RD en pacientes mayores de 10 años que, en ocasiones, debe acompañarse de una valoración con angiofluoresceína.

Tratamiento

El tratamiento intensivo de la diabetes reduce el riesgo de RD, como se ha demostrado en el estudio DCCT, en el que se redujo en un 53% cuando se practicó prevención primaria, y en un 70% en la progresión de dicha complicación⁽⁷⁶⁾. Una última reevaluación, a la conclusión del estudio DCCT, manifiesta que el riesgo de RD se reduce hasta en un 75%⁽⁷⁷⁾.

Cuando la RD está establecida se han utilizado medicaciones diversas, tales como el sorbinil (inhibidor de la aldolasa reductasa) y otros, sin que en seres humanos se hayan encontrado mejorías clínicas significativas.

Se ha comprobado que la fotocoagulación con láser, provoca un gran beneficio en la prevención de la pérdida visual severa en estos pacientes. Está especialmente indicada en el edema macular significativo, cuando existe una retinopatía proliferativa de alto riesgo, o cuando existen neovasos en la cámara anterior.

Neuropatía

La neuropatía diabética (NED) es la afectación, manifiesta o subclínica, del sistema nervioso periférico somático y/o autonómico que se presenta en el diabético tras haberse excluido otras causas. En la infancia y en la adolescencia, la NED es subclínica.

Formas: I. Neuropatía periférica: es una complicación tardía de la diabetes (tras 10-20 años de evolución), y se manifiesta por hormigueo, sensación de quemazón, dolor, insensibilidad, pérdida de sensación de temperatura y debilidad muscular. En los niños suele manifestarse de modo subclínico y se objetiva por la demostración de una disminución de las velocidades de conducción motora y sensitiva⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾.

2. Neuropatía autonómica: puede apreciarse algún dato clínico en algunos niños, como por ejemplo enlentecimiento del vaciamiento gástrico (gastroparesia diabética), hipoglucemias inadvertidas (disminución de la respuesta adrenal simpática y la del glucagón parasimpática), afectación cardiovascular (hipotensión ortostática, taquicardia en reposo). Los trastornos de la función sexual, como es la imposibilidad de erección del pene, es una complicación de adultos con larga evolución de su diabetes⁽⁸¹⁾.

Una forma sencilla de valorar si hay afectación neuropática parasimpática es la medida de la variación del ritmo cardíaco por la maniobra de Vasalva. Consiste en recoger con ECG la frecuencia cardíaca tras inspiración profunda y espiración; la relación entre el intervalo mayor y el intervalo menor R-R del ECG debe ser igual o superior a 1,5. Valores inferiores a 1,2 se consideran indicativos de neuropatía vegetativa subclínica.

La neuropatía simpática puede estudiarse determinando la variación de la tensión arterial en el paso del decúbito al ortostatismo. Para ello, se mide la presión en decúbito y un minuto después debe colocarse en bipedestación; se considera normal un descenso de 10 mm Hg o menos; un descenso de 30 mm Hg es patológico, los valores intermedios son de dudosa valoración. También se puede valorar, midiendo el tiempo en aparecer la respuesta a un estímulo nociceptivo.

La mejor medida terapéutica es la optimización del control glucémico. Las medicaciones ensayadas no han conseguido resultados eficaces. Los analgésicos y antiinflamatorios estarían indicados en casos de neuropatía dolorosa. En caso de parestesias nocturnas, en los primeros años de la vida, debe descartarse una hipomagnesemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tupola S, Rajantie J, Maenpaa J. Severe hypoglycemia in children and adolescents during multiple-dose insulin therapy. *Diabet Med* 1998; **15**: 695-9.
2. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; **329**: 977-86.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med* 1991; **90**: 450-9.

4. López MJ, Oyarzábal M, Barrio T et al. Severe hypoglycemia in diabetic patients under 18 years old retrospective vs prospective study. *Horm Res* 1997; **48**: 152-5.
5. López MJ, Oyarzábal M, Rodríguez M et al. Hipoglucemia grave en niños y adolescentes diabéticos: factores influyentes. *Endocrinología* 1999; **46**: 4-8.
6. López MJ, Oyarzábal M, Barrio R et al. Nocturnal hypoglycaemia in IDDM patients younger than 18 years. *Diabet Med* 1997; **14**: 772-7.
7. Turner BC, Jenkins E, Kerr D et al. The effect of evening alcohol consumption on next morning glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; **24**: 1888-93.
8. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC et al. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1988; **37**: 901-7.
9. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in young diabetic patients. *Diabetes Care* 1989; **12**: 239-44.
10. Gerich JE, Langlois M, Noacco C et al. Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes evidence for an intrinsic pancreatic alpha-cell defect. *Science* 1973; **182**: 171-3.
11. Banarer S, McGregor V, Cryer Ph et al. Intraislet hyperinsulinemia prevents the glucagon response to hypoglycemia despite an intact autonomic response. *Diabetes* 2002; **51**: 958-65.
12. Bischof MG, Bernroider E, Ludwig C et al. Effect of near physiologic insulin therapy on hypoglycemia counterregulation in type-1 diabetes. *Horm Res* 2001; **56**: 151-8.
13. Cryer PE. Glucose counter-regulatory hormones: physiology, pathophysiology, and relevance to clinical hypoglycemia. En: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky JM (eds.). *Diabetes mellitus*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. p. 132-9.
14. Damholt MB, Christensen NJ, Hilsted J. Neuroendocrine responses to hypoglycaemia decrease within the first year after diagnosis of type 1 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; **61**: 531-7.
15. White NH, Skor DA, Cruer PE et al. Identification of Type I diabetic patients at increased risk for hypoglycemia during intensive therapy. *N Engl J Med* 1983; **308**: 485-91.
16. Fanelli C, Epifano L, Rambotti AM. Meticulous prevention of hypoglycemia (near-) normalizes magnitude and glycemic thresholds of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with IDDM of short duration. *Diabetes* 1993; **42**: 1683-9.
17. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L et al. Long-term recovery from unawareness deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycemia, after institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM. *Diabetologia* 1994; **37**: 1265-76.
18. Cryer PE. Hypoglycemia associated autonomic failure in diabetes. *AM J Physiol Endocrinol Metab* 2001; **281**: 1115-21.
19. Manzano F. Epidemiología y peculiaridades de la diabetes tipo I en niños. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Salamanca, 2001.
20. Barrio R. Hipoglucemia en la diabetes mellitus tipo 1. En: *Diabetes mellitus en la infancia y la adolescencia*. Edit. Díaz de Santos. Madrid, 1997. p. 125-42.
21. Dammacco F, Torelli C, Frezza E et al. The Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes. Problems of hypoglycemia arising in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; **11**: 167-176.
22. Cryer PE, Fisher JN, Shamon F. Hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994; **17**: 734-55.
23. Shalwitz RA, Farkas-Hirsch R, White NH et al. Prevalence and consequences of nocturnal hypoglycemia among conventionally treated children with diabetes mellitus. *J Pediatr* 1990; **116**: 685-9.
24. Bendtsen I, Kverneland A, Pramming S, et al. Incidence of nocturnal hypoglycemia in insulin-dependent diabetic patients on intensive therapy. *Acta Med Scand* 1988; **233**: 543-8.
25. Beregszaszi M, Tubiana-Rufi N, Benali K et al. Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Prevalence and risk factors. *J Pediatr* 1997; **131**: 27-33.
26. Bolli GB, Gottesman IS, Campbell PJ et al. Glucose counterregulation and waning of insulin in the Somogyi phenomenon (posthypoglycemic hyperglycemia). *N Engl J Med* 1984; **311**: 1214-9.
27. De Feo P, Perriello G, Bolli GB. Somogyi and Dawn phenomena: Mechanisms. *Diabet Metab Rev* 1988; **4**: 31-9.
28. Havlin CE, Cryer PE. Nocturnal hypoglycemia does not commonly result in major morning hyperglycemia in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987; **10**: 141-7.
29. Singer-Granick C, Hoffman RP, Kerensky K. Et al. Glucagon responses to hypoglycemia in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1988; **11**: 643-9.
30. Collier A, Steedman DJ, Patrick AW et al. Comparison of intravenous glucagon and dextrose in treatment of severe hypoglycemia in and accident and emergency department. *Diabetes Care* 1987; **10**: 712-5.
31. Schiaffini R, Ciampalini P, Fierabracci A et al. The continuous glucose monitoring system (CGMS) in type 1 diabetic children is the way to reduce hypoglycemic risk. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; **18**: 325-9.
32. Matyka K, Ford Adams M, Dunger DB. Hypoglycaemia and counterregulation during childhood. *Horm Res* 2002; (suppl1): 85-90.
33. Zavalkoff R, Polychronakos C. Evaluation of conventional blood glucose monitoring as an indicator of integrated glucose values using a continuous subcutaneous sensor. *Diabetes Care* 2002; **25**: 1603-6.
34. Speiser Ph. Continuous glucose monitoring in managing diabetes in children. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; **18**: 330-1.

35. Benedetti A, Noacco C. Hand changes in childhood onset diabetes. En Weber B. Diabetic Angiopathy in Children. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 1981; **9**: 149-55.
36. Verroti A, Chiarelli F, Morgese G. Limited joint morbidity in children with type 1 diabetes mellitus. A critical review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; **9**: 3-8.
37. Vera M, Rosenbloom A. A critical look at a critical review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; **10**: 653-4.
38. Rosenbloom AL. Limited joint morbidity in insulin dependent childhood diabetes. *Eur J Pediatr* 1990; **149**: 380-8.
39. Chiarelli F, Mohn A, Tumini S et al. Screening for vascular complications in children and adolescents with type a diabetes mellitus. *Horm Res* 2002; **57**: 113-6.
40. Mogensen CE. How to protect the kidney in diabetic patients: with special reference to IDDM. *Diabetes* 1997; **46**: 5104-11.
41. Parving HH, Oxenboll, Svendsen PA et al. Early detection of patients at risk of developing diabetes nephropathy. *Acta Endocrinol* 1982; **100**: 550.
42. Viberti GC, Hill RD, Jarret RJ et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; **1**: 1430.
43. Mogensen CE, Christensen CK., Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1984; **311**: 89.
44. Mathiesen ER, Oxenboll B, Johansen K et al. Incipient nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984; **26**: 406.
45. Benner PH, Haffner S, Kasiske BL et al. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an ad hoc committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1995; **25**: 107.
46. Mogensen CE. Microalbuminuria in prediction and prevention of diabetic nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Diabet Complications* 1995; **9**: 337.
47. Parving HH, Osterby R, Andreson PW et al. Diabetic nephropathy. En Brenner BM (ed). The kidney, 5^a ed. Philadelphia: WB Saunders 1996. p. 1864-92.
48. Bojestig M, Arnqvist AJ, Hermansson G et al. Declining incidence of nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; **330**: 15.
49. Borch-Johnsen K, Andreson PK, Decher T. The effect of proteinuria on relative mortality in type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; **28**: 590-6.
50. Borch-Johnsen K, Kreiner S, Decher T. Mortality of type I (insulin dependent) diabetes mellitus in Denmark: a study of relative mortality in 2930 Danish type I diabetic patients diagnoses from 1933 to 1972. *Diabetologia* 1986; **29**: 767-72.
51. Mathiesen ER, Saurbrey N, Hommel E et al. Prevalence of microalbuminuria in children with type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1986; **29**: 640-3.
52. Mogensen CK, Vestbo E, Poulsen PL et al. Microalbuminuria and potential confounders. *Diabetes Care* 1995; **18**: 572.
53. Wats GF. Diabetic renal disease. En: Shaw KM (ed.) Diabetic complications. Chichester: John Wiley & Son Ltd, 1996. p. 7-52.
54. Recichard P, Nilsson BY, Roaenquist U. The effect of long-term intensified insulin treatment of the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; **329**: 304-5.
55. Mogensen CE. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; **346**: 1080.
56. Danne T, Kordonouri O. Controversies of the pathogenesis of diabetic angiopathy: Wich treatment for normotensive adolescents with microalbuminuria and type 1 diabetes? *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; **11**: 347-63.
57. Bojestig M, Arnqvist HJ, Karlberg BE et al. Glycemic control and prognosis in type I diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1996; **19**: 313-6.
58. ISPAD/IDF-Europe/WHO-Europe. Consensus Guidelines for de Management of Insulin-Dependent (Type I) Diabetes Mellitus (IDDM). En: Laron Z, Swift P, Silink M, eds for ispad. Childhood and Adolescence. Tel Aviv-Londres. Freund Publishing House, 1995. p. 42.
59. American Diabetes Association: Standars of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1999; **22**: 532-41.
60. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999; **42**: 263-85.
61. American Diabetes Association: Treatment of hipertensive in diabetes (Consensus Statement). *Diabetes Care* 1993; **16**: 1394-401.
62. The Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril recues the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; **39**: 587-93.
63. Mathiesen E, Hommel E, Smith U et al. Efficacy of captopril in normotensive diabetic patients with microalbuminuria -8 years follow-up. *Diabetologia* 1995; **38**: 46-9.
64. Pedrini MT, Levey AS, Lau J et al. The effect of dietary protein restriction of the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases. a meta analysis. *Ann Intern Med* 1996; **124**: 627-32.
65. Cohen D, Dodds R, Viberti GC. Effect of protein restriction in insulin-dependet diabetic at risk of nephropathy. *BMJ* 1987; **294**: 795-7.
66. Walker JD, Benging JJ, Dodds RA et al. Restriction of dietary protein and pregression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* 1989; **2**: 1411-2.
67. Goldstein DE, Blinder KJ, Ide CH et al. Glycemic control and development of retinopathy in youth.onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1993; **100**: 1125-32.

68. Faria de Abreu JR, Silva R, Cunha-Vaz JG. The retinal barrier in diabetes during puberty. *Arch Ophthalmol* 1994; **112**: 1334-8.
69. Grant M, Russell B, Fitzgerald C et al. Inulin-like growth factors in vitreous: studies in control and diabetic subjects with neovascularization. *Diabetes* 1986; **35**: 416-8.
70. Merimee TJ. Diabetic retinopathy: a synthesis of perspectives. *N Engl J Med* 1985; **322**: 970-2.
71. Buerger W, Hövener GD, Sterhus R et al. Prevalence and development of retinopathy in children and adolescents with type-1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. A longitudinal study. *Diabetologia* 1986; **29**: 17-22.
72. Kalter-Leibovici O, Leibovici L, Loya N et al. The development and progression of diabetic retinopathy in type 1 diabetes patients: a cohort study. *Diabetic Med* 1997; **14**: 858-66.
73. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al. Relationship of hyperglycemia to the long-term incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med* 1994; **154**: 2169-78.
74. Weber B, Burger W, Hartmann R et al. Risk factor for development of retinopathy in children and adolescents with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1986; **29**: 23-39.
75. Becker B. Diabetic and glaucoma. En: Kimura SJ, Caygill WM (eds.). *Vascular complications of diabetes mellitus*. St Louis: The CV Mosby Co., 1967.
76. Tusset MJ, Gutiérrez C, Suárez de Figueroa M et al. Estudio de la retinopatía diabética en adolescentes. *An Esp Pediatr* 1997; suppl 93; 53.
77. White NH, Cleary PA, Dahms W et al. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001; **139**: 804-12.
78. Dorchy H, Noel P, Kruger M et al. Peroneal motor nerve conduction velocity in diabetic children and adolescents. Relationship to metabolic control, HLA-DR antigens, retinopathy and EEG. *Eur J Pediatr* 1985; **144**: 310-5.
79. Hyllienmark M, Brismar T, Ludvigsson J. Subclinical nerve dysfunction in children and adolescents with IDDM. *Diabetologia* 1995; **38**: 685-92.
80. Solders G, Thalme M, Aguirre-Aquino M et al. Nerve conduction and autonomic nerve function in diabetic children. A 10-year follow-up study. *Acta Paediatr* 1997; **86**: 361-6.
81. Lin JT, Bradley WE. Penile neuropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *J Urol* 1985; **133**: 213-9.