

Charla con el Experto

Optimización del tratamiento insulínico en la diabetes mellitus tipo 1 del niño

M. MARTÍN ALONSO, P. PRIETO MATOS, F. MANZANO RECIO, P. GONZÁLEZ ILDEFONSO

Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario de Salamanca

La diabetes mellitus tipo 1 es la enfermedad crónica metabólica más frecuente en la infancia.

Desde el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), el objetivo del tratamiento es mantener valores de glucemia y de hemoglobina glicosilada A1c tan próximos a la normalidad como sea posible, sin aumentar el riesgo de hipoglucemias.

En el abordaje de la diabetes hay cuatro pilares fundamentales: insulino terapia, autocontrol, dieta y ejercicio físico. Pretendemos actualizar los aspectos más novedosos de cada uno de ellos.

En insulino terapia destacan la aparición de nuevas insulinas que se adaptan más al perfil fisiológico y la mejora en los sistemas de aplicación de la misma, tanto en múltiples dosis (nuevas plumas de dosificación de medias unidades) como en infusión continua subcutánea (nuevos infusores sincronizados con sistemas de medición continua).

En los sistemas de autocontrol: glucómetros que determinan glucemia y cuerpos cetónicos en sangre capilar, otros con ayuda para el cálculo de bolo, así como sistemas de monitorización continua de glucosa intersticial.

Cada vez se está dando más importancia al papel de las proteínas y las grasas en el control de las excursiones glucémicas generalizándose el uso de las unidades de intercambio proteínas y grasas para evitar dichas variaciones, contamos con programas informáticos que ayudan al paciente al cálculo de las raciones que ingiere.

Las pautas de actuación frente al ejercicio físico están más estandarizadas permitiendo al paciente anticiparse a la hipoglucemia y por tanto evitarla.

Las nuevas aportaciones al tratamiento de la diabetes, permiten aproximarse al objetivo del DCCT eliminando los aspectos adversos del tratamiento intensivo.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus infantil suscita gran interés por su elevada frecuencia, por su momento de aparición, por la gravedad de sus complicaciones agudas y crónicas y por los problemas asistenciales que plantea su complejo tratamiento.

La incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 se está incrementando en 3-5% al año a nivel mundial. A finales de la década de 1980 se pusieron en marcha estudios multicéntricos para conocer la distribución mundial de la DM1, destacando los desarrollados por el *Diabetes Epidemiology Research International Group*, el proyecto EURODIAB a nivel europeo y el *Multinational Project for Childhood Diabetes o Diabetes Mondiale* (DIAMOND) a nivel mundial⁽¹⁾.

La incidencia media de DM1 en menores de 15 años en España es de 17.69 casos/100.000 habitantes-año. La tasa de incidencia en nuestra comunidad es de las más altas de España, después de Castilla la Mancha y Canarias, con 22,22 casos/100.000 habitantes-año. Teniendo en cuenta esta incidencia y la población pediátrica de la comunidad (según los datos del padrón municipal a fecha de 01 de enero de 2011 cifrada en 306.521 habitantes) podemos concluir que el número esperado de casos nuevos anuales ronde los 68⁽¹⁾.

Nuestro grupo demostró un incremento en la incidencia de DM1 en la comunidad de Castilla y León en menores de

TABLA I. INSULINAS DE ACCIÓN RÁPIDA.

Molécula	Inicio de acción	Pico de acción	Duración
Regular	30 min	2-4 h	5-7 h
Aspártica	15 min	2,5 h	4 h
Lispro	10 min	1-2 h	3-4 h
Glulisina	5 min	2 h	2-5 h

15 años de 10,62 a 19,16 por 100.000 habitantes-año en el intervalo comprendido entre los años 1989 y 2000.

El estudio prospectivo realizado en Estados Unidos y Canadá en adolescentes y adultos diabéticos sobre la influencia del control glucémico en la aparición de complicaciones, *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), demostró que el tratamiento intensivo disminuye el riesgo a largo plazo de las complicaciones crónicas aunque incrementa la aparición de hipoglucemias graves. A partir de esto, el objetivo terapéutico de la DM1 es normalizar los valores de glucemia y hemoglobina glicosilada A1c tratando además de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Para conseguir estas metas, contamos con métodos innovadores en cada uno de los pilares en los que se basa el tratamiento de la DM1: insulina, autocontrol, dieta y ejercicio físico.

El objetivo de esta revisión es presentar estas nuevas aportaciones e integrarlas en la práctica clínica diaria.

NOVEDADES EN INSULINOTERAPIA

El campo de la insulino terapia ha sufrido mejoras en dos aspectos: nuevas moléculas que se adaptan mejor al perfil fisiológico y nuevos sistemas de aplicación tanto en la modalidad de múltiples dosis de insulina (MDI) como en la de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI).

a. Tipos de insulina:

- De acción rápida (Tabla I): nuevas insulinas cuyo efecto comienza antes que las moléculas previas permitiendo al paciente realizar la ingesta casi inmediatamente después a la aplicación del bolo. Además el pico de acción de las mismas también es más precoz, evitando las oscilaciones en los niveles de glucemia postprandial, al hacer coincidir el pico de insulinemia con el punto máximo de absorción de los hidratos de carbono.
- De acción lenta (Tabla II): los análogos de acción prolongada han ido mejorando tanto en su perfil

TABLA II. INSULINAS DE ACCIÓN LENTA.

Molécula	Inicio de acción	Pico de acción	Duración
NPH	1-3 h	5-7 h	8-13 h
Detemir	1-2 h	6-8 h	16-18 h
Glargina	1-2 h	4-5 h	20-24 h
DEGLUDEC (pendiente de comercialización)	1-2 h	0	24-48 h

TABLA III. PREPARADOS COMERCIALES DISPONIBLES EN ESPAÑA.

Molécula	Pluma precargada	Vial
Regular	Actrapid Innolet®	Actrapid® Humulina Regular®
Aspártica	Novorapid Flexpen®	
Lispro	Humalog KwikPen®	Humalog vial®
Glulisina	Apidra SoloSTAR® Apidra JuniorSTAR® (en vía de comercialización)	Apidra®
NPH	Humulina NPH KwikPen® Insulatard FlexPen®	Humulina NPH® Insulatard®
Detemir	Levemir FlexPen®	
Glargina	Lantus SoloSTAR® Lantus Junior STAR® (en vía de comercialización)	Lantus vial®

farmacodinámico (menor variabilidad intra e interindividual respecto a NPH) como en su aspecto farmacocinético (menor pico de acción lo que disminuye el riesgo de hipoglucemias por sumación de acciones, mayor duración lo que favorece la aplicación de la misma por parte del paciente mejorando su calidad de vida y el cumplimiento terapéutico...).

- Preparados comerciales:* existe una única concentración en España para todas las insulinas, 1 ml=100 UI y sólo dos tipos de preparados:

- Plumas precargadas: prácticamente todas las insulinas se dispensan como bolígrafo (Tabla III) y requieren el uso de agujas desechables de diversa longitud según el grosor de la piel del paciente, desde 4mm (de reciente aparición), 5 mm, 6 mm, 8 mm hasta 12,7 mm. Pueden usarse también como vial, si bien, una vez usados de esta forma quedarán inutilizados como plumas. Existen nuevos modelos que aseguran la administración de medias unidades como es

TABLA IV. ÚLTIMOS MODELOS DE ISCI EN EL MERCADO ESPAÑOL.

	Accu-Chek Spirit (Roche)	Animas 2020 (Novalab)	Paradigm VEO (Medtronic)
Bolus			
- Mínimo (UI)	0,1	0,05	0,025
- Máximo (UI)	25	35	75
- Incrementos (UI)	0,1	0,05	0,025
- Normal	SÍ	SÍ	SÍ
- Cuadrado	SÍ	SÍ	SÍ
- Dual	SÍ	SÍ	SÍ
- Ayuda	SÍ (a través del glucómetro)	SÍ	SÍ
Basal			
- Mínimo (UI/h)	0,1	0,025	0,025
- Máximo (UI/h)	25	25	75
- Incrementos	0,1	0,025	0,025
- Temporal	En %	En %	En % y UI
Alarmas			
- Sonido/vibración	SÍ	SÍ	SÍ
- Oclusión	SÍ	SÍ	SÍ
- Batería baja	SÍ	SÍ	SÍ
- Poca insulina	SÍ	SÍ	SÍ
- Glucemia límite	NO	SÍ (con sensor)	SÍ (con sensor)
- Tendencias	NO	SÍ (con sensor)	SÍ (con sensor)
- STOP ante hipo	NO	NO	SÍ (con sensor)
Otros			
- Telemática	Smart Pix	Diasend	Carelink
- Pantalla color	NO	SÍ	NO

el caso de la pluma Echo de Novo Nordisk que ha de solicitarse como medicación extranjera y el de la Junior STAR de Sanofi que será comercializada en breve.

2. Viales (Tabla III): sólo unas pocas insulinas se dispensan como vial. Requieren el uso de jeringas desechables de diversos tamaños según las necesidades insulínicas del paciente, desde 30 UI ideales para pacientes pediátricos (con divisiones de medias unidades para niños más pequeños o divisiones de unidades completas), pasando por 50 UI o 100 UI. El uso de jeringas permite hacer mezclas de insulinas, pero esto sólo es posible con NPH.
- c. *Sistemas de infusión subcutánea continua de insulina*: se ha observado que su uso conlleva una mejoría en las oscilaciones glucémicas, un descenso de la HbA1c en torno a 0,4-0,5%, una reducción en la glucemia media diaria y en la glucemia basal, una disminución en los requerimientos diarios de insulina y en el número de hipoglucemias graves, mejorando al mismo tiempo la calidad de vida de los pacientes. Sus mayores inconvenientes son un mayor coste y requerir una formación previa de cuidadores y del propio paciente. El consenso internacional sobre la

utilización de ISCI confirma que puede ser apropiada en cualquier tramo de edad pediátrica siempre que exista un adecuado soporte familiar y profesional⁽²⁾. En España existen tres casas comerciales que disponen de dispositivos ISCI, los de última generación son: Paradigm Veo (Medtronic MiniMed), Animas 2020 (Novalab) y Accu-Chek Spirit (Roche). El sistema de Medtronic permite recibir información de un sensor de glucosa intersticial en tiempo real, sin embargo, la administración de insulina no es automática y tiene que ser programada por el paciente, únicamente detiene la infusión cuando detecta hipoglucemia. Tanto el modelo de Medtronic como el de Novalab tienen ayuda de bolo integrada en el infusor, el sistema de Roche tiene un glucómetro con ayuda de bolo incorporada que se comunica con la bomba de infusión para dar la orden de suministro de insulina. Los detalles de los distintos modelos de infusores se recogen en la tabla IV⁽³⁾.

Los sistemas de infusión subcutánea continua de insulina permiten establecer distintos perfiles basales ajustados a la actividad de cada día o reducir o aumentar de forma temporal la basal establecida mediante lo que se conoce como basal temporal.

Así mismo, ofrecen distintas modalidades para suministrar los bolos de insulina: bolo normal (administración de la dosis fijada en un espacio corto de tiempo), bolo cuadrado o extendido (se ajusta la dosis a administrar y el tiempo en el que ésta se suministra), bolo dual o mixto (tiene una parte de bolo normal y otra de bolo cuadrado).

NOVEDADES EN AUTOCONTROL

El autoanálisis de la glucemia capilar es el arma fundamental para el autoajuste de insulina y la detección de hipo e hiperglucemias. Es una técnica sencilla que proporciona autonomía al paciente. El mayor inconveniente, sobre todo para los niños, es que es una técnica cruenta que produce dolor en las zonas de pinchazo.

Nuevas aportaciones han subsanado muchos de los problemas que antes presentaban: tiras reactivas con gran capilaridad que precisan escasa muestra sanguínea, glucómetros capaces de medir en sangre capilar cuerpos cetónicos (beta-hidroxibutirato) además de glucosa, glucómetros con ayuda de bolo que aconsejan al paciente sobre la cantidad de insulina a suministrar en función de la glucemia que presente y la cantidad de raciones de hidratos que pretenda ingerir, teniendo en cuenta los objetivos glucémicos pactados, la insulina residual (sólo en algunos), el índice de sensibilidad y la ratio insulina/hidratos programados.

En 1982 se desarrolló un importante simposio sobre posibles sensores implantables de glucosa sentando las bases de lo que sería el desarrollo de los sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG) actuales. Finalmente, en 1999 la *Federal Drug Administration* (FDA) aprobaba el uso del *Continuous Glucose Monitoring System* (CGMS), el primer sistema comercial de MCG. Aunque no aportaba medidas de glucosa intersticial a tiempo real, podía ser descargado en consulta y analizado retrospectivamente. En 2004, Medtronic obtuvo la aprobación para un nuevo sistema que disponía de alarmas ante hipo e hiperglucemias, conocido como Guardian, y en julio 2005, del Guardian Real-Time que ya actualizaba glucemias a tiempo real. En 2006 se recibió la aprobación por la FDA para integrar por primera vez en un infusor la MCG⁽³⁾.

La FDA aprobó el FreeStyle Navigator de Abbott Diabetes Care en 2008 basado en la tecnología Wired Enzyme que utiliza un mediador no dependiente de oxígeno y ofrece valores de glucosa cada minuto durante 5 días⁽³⁾.

La incapacidad de detectar las fluctuaciones glucémicas es otra limitación de las tradicionales glucemias capilares. La variabilidad glucémica se relaciona con la aparición de complicaciones agudas y crónicas, con un empeoramiento en

la calidad de vida de los pacientes y con una mayor dificultad para la optimización del tratamiento. Recientes estudios además relacionan mayor vulnerabilidad en el desarrollo de la sustancia blanca en niños pequeños con hiperglucemia crónica y amplia variabilidad glucémica⁽⁴⁾. Desde el punto de vista estadístico, las desviaciones estándar que los valores de glucosa se separan de la media serían el "gold standard" de medición de variabilidad glucémica. Sin embargo, el índice MAGE (*mean amplitude of glycemic excursions*) es probablemente más apropiado para seleccionar los mayores cambios de glucemia y se calcularía como la media aritmética de las diferencias entre picos y valles consecutivos detectados en una monitorización continua de glucosa intersticial⁽⁵⁾.

NOVEDADES EN CONTROL DIETÉTICO

La alimentación en el niño diabético debe tener la misma distribución que la del niño no diabético.

a. *Hidratos de carbono*: lo ideal es que tengan bajo índice glucémico (área de incremento de glucemia de un alimento concreto comparado con el del pan blanco), como es el caso de los vegetales y legumbres. También es deseable que la carga glucémica del alimento sea baja. La carga glucémica es el producto del índice glucémico del alimento por la cantidad de hidratos de carbono del mismo. Los alimentos con alto índice glucémico y alta carga glucémica inducen un aumento en el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria que a su vez se relaciona con un aumento en la grasa visceral y en la aparición de enfermedad coronaria. A pesar de un control estricto en la cantidad de hidratos de carbono, es posible la aparición de episodios de hiperglucemia en pacientes diabéticos, por ello se ha desarrollado y validado el índice insulínico, para predecir la demanda de insulina generada por un alimento en adultos sanos⁽⁶⁾. Es un concepto similar a los de índice y carga insulínica pero en lugar de referirse al incremento en la glucemia producido por la ingesta del alimento se basa en el incremento de los niveles de insulina en sangre.

En la glucemia postprandial influye además la glucemia del control previo, de manera que glucemias más altas generan un estado de insulinoresistencia (glucotoxicidad)⁽⁷⁾.

b. *Grasas*: los ácidos grasos libres que se derivan de su catabolismo generan insulinoresistencia y aumentan la salida hepática de glucosa. Las grasas además retrasan el vaciado gástrico y disminuyen la liberación de incretinas⁽⁸⁾. Con lo cual, podemos deducir que las grasas

aumentan la glucemia horas después de su ingesta, por lo que se necesita aportar insulina a las 2-3 h de la misma (bolo dual en terapia con ISCI).

- c. *Proteínas*: también aumentan la glucemia postprandial a las 2,5-5 h de su ingesta.

No existen pues alimentos libres y lo que debemos es aprender a manejarlos. El efecto de las grasas y las proteínas es aditivo y además, las proteínas tienen un efecto protector en la aparición de hipoglucemias⁽⁹⁾. La unidad grasa-proteínas (UGP) equivale a la cantidad de alimento que contiene 100 Kcal en forma de grasas y/o proteínas y precisa la misma cantidad de insulina que una ración de hidratos de carbono. El cálculo del bolo prandial se llevaría a cabo teniendo en cuenta las raciones de hidratos y las unidades grasa-proteínas presentes en el alimento a ingerir. En terapia con ISCI se emplearía un bolo dual cuya parte de bolo normal cubriría las raciones de hidratos y la parte de bolo extendido las unidades grasa-proteínas; en general, se recomienda que si el alimento contiene una UGP esta parte de bolo se programe para 3 h, para 4 si contiene dos UGP, para 5 si contiene tres o para 8 si contiene más de tres. En terapia con múltiples dosis deberíamos aplicar dos bolos, uno antes de la ingesta y el otro a las 2 h aproximadamente de la misma. Debemos saber no obstante, que se trata de un dato empírico que hay que individualizar según la respuesta del paciente.

Dada la complejidad para el cálculo ajustado de insulina preprandial, diversos laboratorios han creado aplicaciones para ayudar al paciente y al médico en la elaboración de una dieta idónea, tal es el caso de Nutricon DM de laboratorios Sanofi .

NOVEDADES EN PAUTAS DE ACTUACIÓN FRENTE A EJERCICIO FÍSICO

El ejercicio físico del paciente diabético debe ser diario, regular, preferiblemente aeróbico y de 45 a 90 minutos de duración.

Lo ideal es realizar controles de glucemia capilar antes y después de la actividad física y antes de acostarse para evitar hipoglucemias nocturnas inducidas por ejercicio⁽¹⁰⁾.

- a. *Antes del ejercicio*: lo ideal es estar entre 100-250 mg/dl, en caso de estar por debajo se recomienda ingesta de hidratos y retrasar la práctica del ejercicio, en caso de estar por encima sin cuerpos cetónicos con hidratación y aplicación de un 50% del bolo corrector pertinente podría llevarse a cabo la actividad.

- b. *Durante el ejercicio*: en ejercicios prolongados se recomienda la ingesta de 1-1,5 g de hidratos de carbono/kg de peso/h de ejercicio y en pacientes no entrenados, reducir los aportes de insulina un 20-50%.

- c. *Después del ejercicio*: es conveniente extremar el control glucémico y aportar hidratos de carbono acompañados de proteínas para evitar las hipoglucemias retardadas. Si el ejercicio ha sido intenso, se podría hacer un descenso de la dosis de insulina en 20-30%.

En caso de pacientes con ISCI se recomienda el uso de basales temporales a la mitad de dosis el doble de tiempo que dure el ejercicio comenzando desde 30-60 minutos antes del mismo y terminando 30-60 minutos después del mismo.

PAUTAS DE INSULINIZACIÓN

Con todo lo anterior y sabiendo que en la actualidad, la mejor estrategia de tratamiento es el régimen basal/bolus ya sea con múltiples inyecciones diarias (MDI) o con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI), podemos proponer las siguiente pautas de insulinización.

- a. *Con MDI*:
1. Menores de 2 años: las únicas insulinas indicadas por ficha técnica a esta edad son NPH y los análogos de acción rápida, el resto pueden emplearse bajo consentimiento informado. La dosis total de insulina ronda las 0,5 UI/kg/d, de las cuales 60% en forma de insulina de acción prolongada y el resto en acción rápida repartida a su vez entre las distintas ingestas.
 2. Entre los 2 y los 5 años: se pueden emplear ya los análogos de acción prolongada sin necesidad de consentimiento informado. La dosis total y forma de repartirla sería similar al grupo etario anterior, con la salvedad de que la insulina glargina puesta a la hora de la comida suele salvar el fenómeno del atardecer que estos niños presentan.
 3. Entre los 6 y 12 años: la dosis total oscila entre 0,5 y 0,75 UI/kg/d, repartidas de similar modo al grupo etario anterior. En los niños con fenómeno del alba podría ayudar el hecho de poner el análogo de acción prolongada a la hora de la cena.
 4. A partir de los 13 años: las necesidades diarias pueden alcanzar las 1-1,5 UI/kg/d.

Para corregir la dosis de análogo de acción rápida ante disglucemias postprandiales se recomienda usar el índice de sensibilidad que indica cuánto disminuye la glucemia en mg/dl una UI de insulina rápida y se calcula mediante

el cociente que resulta de dividir 1.700 entre la dosis total de insulina diaria.

Para corregir la dosis de análogo de acción prolongada ante disglucemias preprandiales, fundamentalmente la de la mañana, se recomienda ir modificando la dosis de 0.5 en 0.5 UI en menores de 5 años, de 1 en 1 UI entre los 5 y 12 años y de 2 en UI a partir de los 15 años.

Para ajustar según la ingesta usaremos la ratio insulina/hidratos de carbono (cantidad de insulina que se necesita por ración de hidratos) que es distinta para cada comida, siendo en general más alta en el desayuno, similar en comida y cena y más baja en merienda y media mañana.

b. *Con ISCI*: las necesidades de insulina son menores que en MDI.

1. Tasa basal: si se parte de insulina NPH o glargina en el prepúber hay que reducir 20%, en los púberes 25%. Si se parte de insulina Detemir en el prepúber reducir un 25% y un 30% en el púber. Inicialmente se programan de 1 a 5 tramos basales según la información disponible teniendo en cuenta que, casi todos los pacientes tienen una alta sensibilidad en la segunda parte de la mañana con bajas necesidades de insulina, y altas en la segunda parte de la tarde-noche por una menor sensibilidad a la insulina en este tramo.

2. Bolos: se mantendrán igual que en terapia con MDI hasta posterior ajuste.

Para ajustar los bolos podemos calcular el índice de sensibilidad por tramos horarios, considerando la basal de cada tramo como si fuera una basal única [multiplicándola por 24 (horas del día)] y sumándole el total de bolos. Para ajustar las basales hay que tener en cuenta que debemos modificar la de 2-3 h previa a la hora sobre la que queremos actuar, muchas veces nos puede orientar el hecho de poner basales temporales en un determinado porcentaje por encima o por debajo de la basal estableci-

da, pues si este cambio es correcto nos ayudará a estimar el cambio que se precisa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, López Sigüeiro JP, González Pelegrín B, Rodrigo Val MP, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr (Barc)*. 2014. In press.
2. Barrio Castellanos R, García Cuartero B, Gómez Gila A, González Casado I, Hermoso López F, Luzuriaga Tomás C, et al. Consensus document on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) treatment in paediatrics with type I diabetes. Grupo de Trabajo de Diabetes Pediátrica de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72: 352. e1-4.
3. Grupo de Trabajo de Nuevas Tecnologías de la SED. Tecnologías aplicadas a la diabetes. 2009.
4. Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P, Marzelli M, Hershey T, Weinzimer S A et al. Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diab Care*. 2014; 37: 332-40.
5. Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol*. 2008; 2: 1094-100.
6. Bao J, Gilbertson HR, Gray R, Munns D, Howard G, Petocz P, et al. Improving the estimation of mealtime insulin dose in adults with type 1 diabetes: the normal insulin demand for dose adjustment (NIDDA) study. *Diabetes Care*. 2011; 34: 2146-51.
7. Gin H. Physiopathology of post-prandial hyperglycemia. *Diabetes Metab*. 2000, 26: 7-11.
8. Mansour A, Hosseini S, Larijani B, Pajouhi M, Mohajeri-Tehrani MR. Nutrients related to GLP1 secretory responses. *Nutrition*. 2013; 29: 813-20.
9. Smart C, Evans M, M O'Connell S, Mc Elduff P, López PE, Jones TW, et al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care*. 2013; 36: 3897-902.
10. Riddell MC, Miadovnik L, Simms M, Li B, Zisser H. Advances in exercise, physical activity and diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2013; 15: 96-106.