



Keywords:

type 1 diabetes – diabetic children – hypoglycemia

# ERNSTIGE HYPOGLYKEMIE BIJ JONGE PATIËNTEN MET TYPE 1-DIABETES: RISICOFACTOREN EN BEHANDELING

Thierry Mouraux, Sylvie Tenoutasse, Harry Dorchy

Clinique de diabétologie, UKZKF, ULB, Brussel

Hypoglykemie (lichte tot ernstige hypoglykemie) is de meest voorkomende acute complicatie van type 1-diabetes. De symptomen van hypoglykemie zijn het gevolg van de neuroglycopenie en de adrenerge respons. Naarmate de diabetes langer bestaat, zullen de episoden van hypoglykemie verergeren, omdat de hormonale contra-regulatie (eerst glucagon en daarna adrenaline) het laat afweten. Na herhaalde episoden van hypoglykemie zal de patiënt de hypoglykemie niet goed meer voelen. Het risico op ernstige hypoglykemie is hoger bij jonge kinderen en hangt ook af van de therapeutische strategie en de opleiding tot zelfcontrole. Gelukkig is een ernstige hypoglykemie niet meer zo gevaarlijk voor de hersenen na de leeftijd van 18 maanden, al bestaat daar toch wat discussie over. Chronische hyperglykemie daarentegen kan allerlei complicaties veroorzaken, ook in de prepuberale periode. Een ernstige hypoglykemie wordt thuis behandeld met een intramusculaire (im) injectie van glucagon en in het ziekenhuis met een intraveneus (iv) infuus van een glucoseoplossing.

hypoglykemie 0,2, terwijl het gemiddelde HbA1c 7% bedroeg (2, 3). In een eerste internationale vergelijkende studie van de *Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes*, die in 1995 werd uitgevoerd bij kinderen jonger dan 18 jaar, bedroeg de jaarlijkse incidentie van ernstige hypoglykemie ook 0,2, maar het gemiddelde HbA1c was wel 8,6% (4). Ernstige hypoglykemie kwam vaker voor bij jonge kinderen (< 8 jaar). Diezelfde groep heeft in 2005 een studie uitgevoerd in 21 centra voor kinderdiabetologie in geïndustrialiseerde landen. Hoewel de behandeling sterk veranderd is (ultrasnel en traag werkende insulineanalogen, basaal-prandiaal schema, insulinepompen), was het gemiddelde HbA1c niet verbeterd tien jaar na de eerste studie en was de frequentie van ernstige hypoglykemie evenmin gedaald, ongeacht het type behandeling (5). De centra met het

## Definitie

Hypoglykemie is de meest voorkomende acute complicatie bij type 1-diabetes. Hypoglykemie wordt gedefinieerd als een glykemie onder 60mg/dl (of 3,3mmol/l). De ernst van een hypoglykemie wordt bepaald door de mate waarin de patiënt zichzelf nog kan behandelen. Een ernstige hypoglykemie vergt hulp van derden en injectie van glucagon of glucose.

## Incidentie van ernstige hypoglykemie en soorten insulinetherapie

In de bekende Amerikaans-Canadese prospectieve DCCT-studie werd aangetoond dat het risico op retinopathie 76%, het risico

op neuropathie 60% en het risico op nefropathie 54% lager was als het HbA1c gedurende gemiddeld 6,5 jaar op 7% werd

**Een ongunstige psychosociale context zonder doeltreffende persoonlijke en/of familiale aanpak heeft een negatieve weerslag op de therapietrouw ten aanzien van insuline en het dieet.**

gehouden in plaats van op 9% (1). De jaarlijkse incidentie van ernstige hypoglykemie (coma en/of convulsies) stijgt dan echter met factor 3: 0,6 vs 0,2 per patiënt per jaar. Wij hebben kunnen aantonen dat dat niet onvermijdelijk is. In 2 studies die werden uitgevoerd bij niet-geselecteerde jonge diabetespatiënten, bedroeg de jaarlijkse incidentie van ernstige

beste HbA1c-gehalte telden niet meer episoden van ernstige hypoglykemie. Dat gold ook voor ons centrum (centrum nr. 1 in de publicatie; 93% van de patiënten kreeg 2 injecties per dag van een geïndividualiseerd mengsel van insulines in een spuit). De conclusie is dat sommige centra de therapeutische mogelijkheden met meer succes implementeren dan andere. Dus

geen dogmatisme, enkel de resultaten tellen. Vanuit economisch standpunt kan trouwens de vraag worden gesteld waarom stelselmatig wordt geopteerd voor dure insulines (insulineanalogen) en insulinepompen (maandelijke meerkosten voor het Riziv: het maandelijke forfait dat aan erkende centra voor kinderdiabetologie wordt overgemaakt voor zelfmonitoring van de glykemie en het vereiste multidisciplinaire team, bedraagt 165,11 euro; bij patiënten met een insulinepomp loopt dat echter op tot 317,37 euro), terwijl het niet bewezen is dat een dergelijke strategie het HbA1c verbetert en het aantal episoden van ernstige hypoglykemie verlaagt.

## Andere factoren die hypoglykemie in de hand werken

De meest voorkomende oorzaken van ernstige hypoglykemie zijn: maaltijden of tussendoortjes overslaan, een uitputtende lichamelijke inspanning leveren zonder de insuline en/of de voeding aan te passen (de insuline mag niet worden ingespoten in een spier die in werking zal worden gezet), de criteria voor aanpassing van de insulinedoses

**Tabel 1: Risicofactoren van ernstige hypoglykemie.**

- Slechte aanpassing van de insulinedoses
- Injectie van insuline in een zone van lipodystrofie
- Een maaltijd of een tussendoortje overslaan
- Onvoorziene lichamelijke inspanning leveren
- Braken, diarree
- Gebruik van NPH bij het slapengaan in plaats van een retardanaloog bij een basaal-prandiaal schema
- Te strenge streefwaarden voor de glykemie
- Jonge leeftijd
- Lang bestaande diabetes
- Geen gewaarwording van de hypoglykemie
- Autonome neuropathie
- Slechte psychosociale context
- Te sterke emotionele band tussen moeder en kind
- Alcoholgebruik
- Zelfmoordpoging

niet in acht nemen, te hoge dosis van een ultrasnelwerkend analoog om een suikerhoudend tussendoortje te compenseren, niet kunnen eten door een gastro-enteritis (Tabel 1).

Er werden tal van studies gepubliceerd over het nut van traag werkende analogen (insuline glargine - Lantus®; insuline detemir - Levemir®) bij een basaal-prandiaal schema met  $\geq 4$  injecties per dag. Het is duidelijk dat zij niet per se het HbA1c-gehalte verbeteren. Anderzijds valt het nog te betwijfelen of ze het risico op hypoglykemie overdag en 's nachts, hypoglykemisch coma en hyperglykemie bij het ontwaken verminderen bij patiënten die dergelijke bijwerkingen

bloedvolume zal eenzelfde hoeveelheid koolhydraten de glykemie sterker verhogen bij een jong kind dan bij een volwassene; 2) kleine kinderen kunnen weigeren om te eten of omgekeerd het tussendoortje van een vriendje verorberen...; 3) de lichaamsbeweging is onverwacht.

Een reeds lang bestaande diabetes kan gepaard gaan met een slechtere contra-regulatie en een slechte gewaarwording van de hypoglykemie (9). De respons van glucagon op hypoglykemie kan verminderen en daarna eventueel ook de adrenaline-respons, vooral in geval van een autonome neuropathie. Die laatste wordt in de praktijk enkel gezien bij volwassenen met een zeer

**Ernstige hypoglykemie is niet echt gevaarlijk voor de hersenen, tenzij zich herhaalde episoden voordoen tijdens de periode van ontwikkeling van de hersenen. Chronische hyperglykemie daarentegen is toxisch voor de ontwikkeling van de hersenfuncties.**

vertonen met traag werkende humane insulines (6). De werking van insuline detemir kan significant beter worden gereproduceerd dan die van insuline glargine, die zelf een betere farmacokinetische variatiecoëfficiënt heeft dan traag werkende humane insuline (7). De intra-individuele variabiliteit van de resorptie over 24 uur is 68% met NPH, 48% met insuline glargine en 27% met insuline detemir. Insuline detemir is dus tweemaal stabielere dan insuline glargine en driemaal stabielere dan NPH. Insuline detemir is op dit ogenblik de beste basale insuline, ook al omdat het in tegenstelling tot NPH geen gewichtstoename veroorzaakt en omdat het in tegenstelling tot insuline glargine in vitro niet potentieel mitogeen is (8).

Jonge kinderen lopen een hoger risico op ernstige hypoglykemie. Daar zijn 3 verklaringen voor: 1) gezien het kleine

slechte glykemiecontrole. Bij gebrek aan symptomen wordt de hypoglykemie niet waargenomen.

Een ongunstige psychosociale context zonder doeltreffende persoonlijke en/of familiale aanpak heeft een negatieve weerslag op de therapietrouw ten aanzien van insuline en het dieet. Daarom is een adequate opleiding en follow-up in een door het Riziv erkend centrum voor kinderdiabetologie van belang. Dat centrum kan een verpleegkundige die gespecialiseerd is in kindergeneeskunde en diabetologie, ter plaatse sturen (school, thuis).

De familiale functionering kan invloed hebben op de glykemiecontrole. In een recente studie die we hebben uitgevoerd samen met de UCL, hebben we de perceptie van de moeder en de vader van de familiale cohesie en de alexithymie van de ouders in

verband met de glykemiecontrole van het kind onderzocht. Hiërarchische regressie-analyse leert dat de perceptie van de familiale cohesie door de moeder een voorspellende factor is voor het aantal episoden van ernstige hypoglykemie (10). Als de emotionele band tussen moeder en kind te sterk is, heeft het kind dus vaker een ernstige hypoglykemie.

Alcoholgebruik blokkeert de glucoseafgifte door de lever. Als de adolescent tevens een intense inspanning levert (dansen), neemt het risico op hypoglykemisch coma toe.

## Complicaties van ernstige hypoglykemie

Een hypoglykemisch coma bij kinderen geneest doorgaans zonder onmiddellijke restletsels (9). Het hoofdprobleem zijn de neuropsychische gevolgen op lange termijn. Een lichte of matige hypoglykemie heeft zeker geen schadelijke effecten (11). Bij een zeer klein aantal kinderen (n = 8) hebben wij elektro-encefalografische afwijkingen (paroxismen zonder focale afwijkingen) kunnen aantonen na meer dan 5 hypoglykemische coma's (11). Die afwijkingen hadden geen klinische betekenis. In enkele studies werden met uitgebreide psychometrische tests lichte uitvalsverschijnselen waargenomen bij kinderen met diabetes: lager verbaal IQ, lichte geheugenstoornissen en afwijkingen wanneer ze leren lezen (9). Een literatuuroverzicht levert zeer omstreden resultaten op (12). In een belangrijke prospectieve studie met een controlegroep uitgevoerd bij kinderen van 7 jaar of ouder met diabetes, werd aangetoond dat episoden van ernstige hypoglykemie geen negatieve invloed hebben op de intellectuele ontwikkeling, maar chronische hyperglykemie wel (13). Ernstige hypoglykemie zou niet schadelijk zijn voor de cognitieve functies van kinderen met diabetes ouder dan 18 maanden (14). In een recente studie waarin kinderen van 5 tot 16 jaar met

**Figuur 1:** Figuur 1a toont een EEG afgenomen na een ernstige hypoglykemie met voorbijaande hemiplegie. De neuroloog diagnosticeert een epilepsieaanval en wil een behandeling met anti-epileptica starten. De diabetoloog volgt hem niet en drie weken later is het EEG normaal geworden zonder enige behandeling, zoals blijkt uit figuur 1b.



diabetes werden vergeleken met hun broers en zussen, werd geen daling van de verbale intelligentie waargenomen in geval van ernstige hypoglykemie, maar wel bij chronische hyperglykemie (15). Vaak voorkomende episoden van ernstige hypoglykemie vóór de leeftijd van 5 jaar zouden echter de ruimtelijke intelligentie verminderen. De conclusie is uiteraard dat het ongemak van ernstige hypoglykemie moet worden vermeden, maar dat die laatste niet echt gevaarlijk is voor de hersenen, tenzij zich herhaalde episoden van ernstige hypoglykemie voordoen tijdens de periode van ontwikkeling van de hersenen. Chronische hyperglykemie daarentegen is toxisch voor de ontwikkeling van de hersenfuncties.

Het spreekt voor zich dat hypoglykemie gevaarlijk kan zijn bij de besturing van een bromfiet, een motor of een auto en bij risicosporten zonder begeleiding (bergbeklimmen, diepzeeduiken, parapente...).

## Neuroglycopenie en hormonale contraregulatie: fysiologie en symptomen

Hypoglykemie veroorzaakt een neuroglycopenie en impliceert enkele vooral hormonale verdedigingsmechanismen die samen de contraregulerende mechanismen worden genoemd (9, 16). De daling van de glykemie wordt waargenomen door neurononen in de hypothalamus en andere delen van de hersenen. Dat mondt uit in een

**Tabel 2: Symptomen van neuroglycopenie.**

- Achteruitgang van de intellectuele prestaties
- Gedragsstoornissen: vermoeidheid of prikkelbaarheid
- Gestoorde expressie
- Coördinatioestoornissen
- Vertigo
- Gezichtsstoornissen
- Bewustzijnsstoornissen
- Tijdelijke parese of paralyse
- Coma
- Convulsies
- Overlijden

reactie van het autonome zenuwstelsel, de hypofyse (groeihormoon), het bijniemerg (adrenaline), de bijnierschors (cortisol) en de pancreascellen  $\alpha$  (glucagon).

### Neuroglycopenie

Deze term dekt alle verschijnselen die worden veroorzaakt door een ontoereikende aanvoer van glucose naar de hersenen. De hersenen kunnen glucose niet synthetiseren, opslaan of opnemen tegen een concentratiegradiënt. Een daling van de glykemie heeft dus een weerslag op de hersenfunctie. **Tabel 2** vat de symptomen van neuroglycopenie samen.

Een elektro-encefalogram (EEG) afgenomen meteen na een hypoglykemisch coma met convulsies kan tekenen van epilepsie tonen (**Figuur 1a**), die 2-3 weken later verdwijnen zonder behandeling met anti-epileptica (**Figuur 1b**).

2 mechanismen beschermen de hersenen tegen hypoglykemie. Op korte termijn veroorzaakt hypoglykemie een matige toename van de hersendoorbloeding. Op middellange termijn kan hypoglykemie het glucosetransport in de hersenen verhogen.

### Contraregulatie

De snelle contraregulatie (in enkele minuten) stoelt op secretie van glucagon en catecholamines (9, 16). De perifere concentratie van glucagon, dat wordt afgegeven door de

**Tabel 3: Adrenerge symptomen van hypoglykemie.**

- Bleekheid
- Hartkloppingen
- Honger
- Tremor
- Zweten
- Hoofdpijn
- Opwinding

pancreascellen, verdubbelt in een halfuur. Glucagon activeert de glycogenolyse in de lever en verhoogt de glucoseproductie in de lever met 20 tot 50%. Als de diabetes al enkele jaren bestaat, verzwakt de glucagonrespons. Het mechanisme daarvan is niet goed bekend, maar misschien heeft het te maken met het feit dat de vernietiging van de  $\beta$ -cellen de relaties met de pancreascellen  $\alpha$  verstoort (17). De snelle contraregulatie stoelt dan nog vooral op catecholamines.

Adrenaline verhoogt de glucoseproductie in de lever door activering van de glycogenolyse, maar vermindert ook het perifere glucoseverbruik. Adrenaline stimuleert verder de neoglucogenese in de lever en de nieren uitgaande van substraten zoals aminozuren, lactaat en glycerol. De catecholamines veroorzaken de "adrenerge" symptomen van hypoglykemie (**Tabel 3**).

Maar ook zonder aantasting van het autonome zenuwstelsel kan de adrenerge respons afnemen zonder dat de oorzaak daarvan bekend is. Het is evenwel bewezen dat de glykemiedrempel voor de aanmaak van adrenaline daalt na herhaalde episoden van hypoglykemie. Dat lijkt een reversibele functionele stoornis te zijn, met een vermindering van de frequentie van hypoglykemie, eerder dan een irreversibel letsel. Als er geen hypoglykemie meer optreedt gedurende 2-3 weken, neemt het glykemieniveau dat een adrenerge respons opwekt, weer toe (16). Doordat de glucagon- en adrenalinerespons wegvalt, wordt de hypoglykemie niet meer

waargenomen. De hypoglykemie is ernstiger en duurt langer. De frequentie van hypoglykemie zal > 25 keer hoger zijn (16). De situatie zal nog verergeren bij aantasting van het autonome zenuwstelsel (**Figuur 2**).

De productie van cortisol en groeihormoon, die wordt gestimuleerd door de hypoglykemie, zal gelukkig de neoglucogenese in de lever verhogen en het perifere glucoseverbruik gedurende meerdere uren verminderen.

## Behandeling van hypoglykemie

### Lichte of matige hypoglykemie

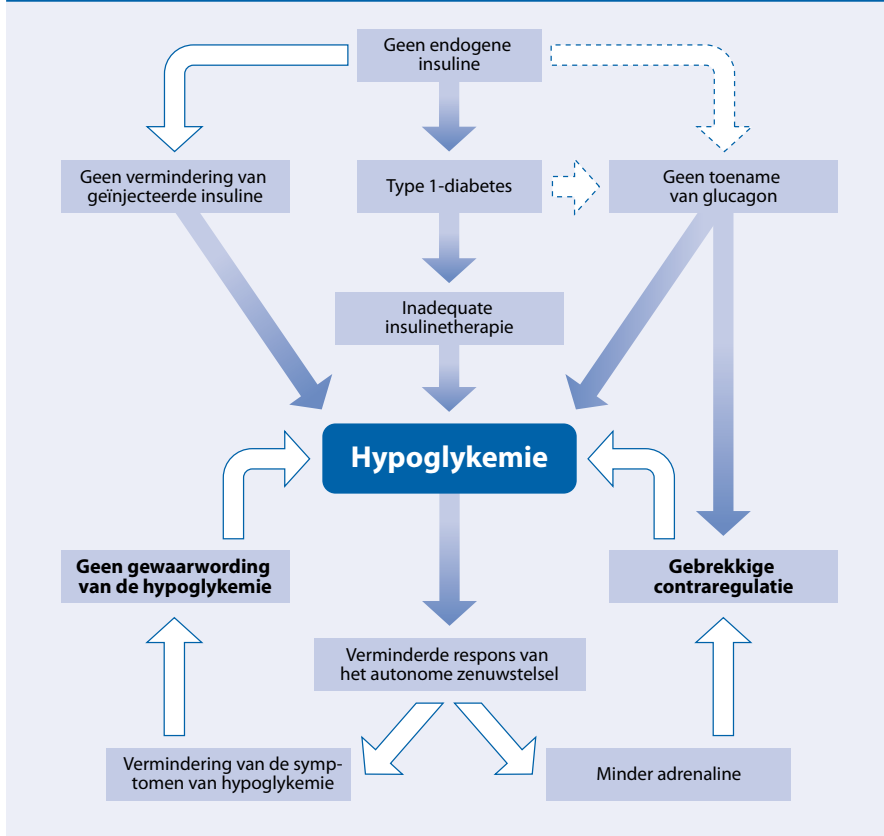
De patiënt neemt het equivalent in van een klontje suiker (saccharose of dextrose) van 5g per 20kg lichaamsgewicht. Cola en limonades bevatten 100 tot 150g saccharose per liter (een blik cola van 33cl = 7 klontjes suiker), jam bevat ongeveer 60g saccharose per 100g (een afgestreken koffielepel = 2 klontjes suiker). 100ml (1 glas) zuiver vruchtensap = 2 klontjes suiker, maar 100ml druivensap = 4 klontjes suiker. Chocolade en koekjes zijn niet goed omdat ze vetten bevatten en vetten vertragen de resorptie van suiker. Na correctie van de hypoglykemie moet de patiënt trage koolhydraten innemen om een later recidief te voorkomen.

### Ernstige hypoglykemie

Iemand anders moet ingrijpen. Drie mogelijkheden:

- 20ml glucose 50% (= 5g/10ml) uit ampullen kan worden opgezogen in een spuitje (zonder naald). Die persoon kan zeer traag en onder controle van de slikreflex de vloeistof in de mond van een comateuze patiënt spuiten in een dosering van 5g glucose per 20kg lichaamsgewicht;
- om het even wie kan glucagon subcutaan of im inspuiten in de armen, de dijen of de billen. De dosis is een halve flacon van 1mg (= 0,5mg) onder

**Figuur 2: Mechanismen van verergering van hypoglykemie.**



de leeftijd van 12 jaar (of < 40kg) en 1mg na de leeftijd van 12 jaar (of > 40kg). Vaak voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn (behandeling: aspirine of paracetamol) en nausea en braken (behandeling: klassieke anti-emetica);

- in het ziekenhuis of als thuis een arts wordt opgeroepen, is het beter om een iv-injectie of infuus van een glucoseoplossing te geven. De glucoseoplossing (10% tot 30%) wordt traag ingespoten. De dosis bedraagt 5 tot 10g glucose onder de leeftijd van 10 jaar en 10 tot 20g glucose boven de leeftijd van 10 jaar. Een infuus van een 10% glucoseoplossing wordt toegediend met een snelheid van 2 tot 5mg/kg/minuut (1,2 tot 3ml/kg/uur).

Bij een ernstige hypoglykemie kunnen de tekenen van neuroglycopenie nog enkele uren aanhouden na correctie van de hypoglykemie. De glucosetoever moet dus worden stopgezet, zodra de glykemie 100 tot 200mg/dl bedraagt.

## Conclusies

Hypoglykemie komt nog te vaak voor bij kinderen en adolescenten met diabetes. De *International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)* heeft onlangs haar richtlijnen gepubliceerd (18). De evolutie is gewoonlijk gunstig, maar een ernstige hypoglykemie is toch zeer beangstigend, vooral voor de ouders. De patiënt zelf herinnert zich de hypo niet. De beste manier om de frequentie van hypoglykemie te verlagen is herhaaldelijk aanleren hoe hypoglykemie kan worden voorkomen en moet worden behandeld.

Bij sommige risicokinderen moeten de therapeutische doelstellingen worden getemperd. Maar bij alle anderen moet worden gestreefd naar een zo normaal mogelijk HbA1c om complicaties op middellange en lange termijn te voorkomen (1). Er kunnen zich ook complicaties voordoen vóór de puberteit (19).

Bij een jonge diabeticus met een HbA1c lager dan 7% zal 10 tot 20% van de preprandiale glykemiewaarden lager zijn

dan 70mg/dl zonder dat dit een negatieve invloed heeft in het dagelijkse leven. Instabiliteit van de glykemie heeft gelukkig geen invloed op het HbA1c (20). De 2 parameters die het HbA1c bepalen, zijn de gemiddelde glykemie en de biologische variatie van de "glycosylering" waarvan de impact in onze studie 84% vertegenwoordigt van die van de gemiddelde glykemie (21).

## Referenties

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
2. Dorchy H. Quel contrôle glycémique peut être obtenu chez des jeunes diabétiques sans sécrétion résiduelle d'insuline endogène? Quelle est la fréquence des hypoglycémies sévères et des complications subcliniques? *Arch Pédiatr* 1994;1:970-81.
3. Dorchy H, Roggemans MP, Willems D. Glycated hemoglobin and related factors in diabetic children and adolescents under 18 years of age: a Belgian experience. *Diabetes Care* 1997;20:2-6.
4. Mortensen HB, Hougaard P for the Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. *Diabetes Care* 1997;20:714-20.
5. de Beaufort CE, Swift PG, Skinner CT, et al. For the Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. Continuing stability of center differences in pediatric diabetes care: do advances in diabetes treatment improve outcome? *Diabetes Care* 2007;30:2245-50.
6. Dorchy H. Utilisation rationnelle des nouveaux analogues de l'insuline dans le traitement du diabète de type 1: expérience personnelle. *Arch Pédiatr* 2006;13:1275-86.
7. Heise T, Nosek L, Ronn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1614-20.
8. Kurtzals P, Schäffer L, Sorensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000;49:999-1005.
9. Beaufrière B. Hypoglycémie. In *Diabétologie pédiatrique*. Czernichow P, Dorchy H, eds. Doin, Paris, 1989:233-57.
10. Meunier J, Dorchy H, Luminet O. Could cohesion and parental alexithymia predict glycaemic control of children and adolescents with diabetes? *Diabetes Metab* 2008 (in press).
11. Haumont D, Dorchy H, Pelc S. EEG abnormalities in diabetic children: influence of hypoglycemia and vascular complications. *Clin Pediatr* 1979;18:750-3.
12. Desrocher M, Rovet J. Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in children. *Child Neuropsychol* 2004;10:36-52.
13. Schoenle EG, Schoenle D, Molinari L, Largo RH. Impaired intellectual development in children with Type 1 diabetes: association with HbA1c, age at diagnosis and sex. *Diabetologia* 2002;45:108-14.
14. Wysocki T, Harris MA, Mauras N, et al. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 2003;26:1100-5.
15. Perantie DC, Lim A, Wu J, et al. Effect of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008;9:87-95.
16. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1902-12.
17. Cryer PE. Hypoglycemia in diabetes: pathophysiological mechanisms and diurnal variation. *Prog Brain Res* 2006;153:361-5.
18. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Assessment and management of hypoglycaemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008;9:165-74.
19. Gallego PH, Wiltshire E, Donaghue KC. Identifying children at particular risk of long-term complications. *Pediatr Diabetes* 2007;8 (suppl 6):40-8.
20. Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD. Is A1c affected by glycaemic instability? *Diabetes Care* 2003;26:2728-33.
21. Abourazzak S, Dorchy H, Willems D, Melot C. La variation biologique de la glycation et la moyenne glycémique ont une plus grande influence sur l'HbA1c des jeunes diabétiques de type 1 que l'instabilité glycémique. *Diabetes Metab* 2008;34(sp1):A48.