

ORIGINAL

Impacto en hipoglucemia grave y costes sanitarios del uso del sistema FreeStyle en población pediátrica con diabetes mellitus tipo 1



Isabel Leiva-Gea^{a,b}, Rocío Porcel Chacón^c, Ana Belén Ariza Jiménez^{d,*},
María Mora Loro^a, Leopoldo Tapia-Ceballos^{a,b}, Jose Jiménez-Hinojosa^a,
Ana Gómez Perea^{a,b} y Juan Pedro López Sigüero^{a,b}

^a Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^b Instituto de Biomedicina de Málaga (IBIMA), Málaga, España

^c Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^d Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Recibido el 7 de junio de 2021; aceptado el 3 de octubre de 2021

Disponible en Internet el 15 de febrero de 2022

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 1;
Costes directos;
Hipoglucemia grave;
Pediatria

Resumen

Introducción: Análisis del impacto en hipoglucemia grave y costes directos de la implantación del sensor FreeStyle Libre en población pediátrica con diabetes mellitus tipo 1.

Material y métodos: Estudio unicéntrico ambispectivo de valoración de impacto en hipoglucemia grave y costes directos centrados en el consumo de material en población pediátrica con diabetes mellitus tipo 1 antes y después de la implantación de sensor FreeStyle Libre 1.

Resultados: Se evidencia un relevante descenso de episodios de hipoglucemia grave con 4,2 episodios de hipoglucemia grave por cada 100 pacientes en seguimiento versus 0,25 episodios por cada 100 pacientes en seguimiento y año tras su implantación. Este hecho representa una diferencia de coste por hipoglucemia grave estimado antes de la implantación de 6.559,52 € y tras la implantación de sensor FreeStyle Libre de 409,97 €. Se evidencia un descenso en el consumo de tiras de glucemia capilar al día, lo que condiciona un descenso en el coste de material centrado en tiras de glucemia capilar que amortigua el coste del sensor, siendo la diferencia de coste en material del paciente con FreeStyle Libre versus control convencional con tiras de glucemia capilar de 185,13 € por paciente y año superior en el paciente con FreeStyle Libre versus control convencional.

© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SEEN y SED.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: micodemas@hotmail.com (A.B. Ariza Jiménez).

KEYWORDS

Type 1 diabetes mellitus;
Direct cost;
Severe hypoglycaemia;
Paediatric population

Impact on variables of severe hypoglycaemia and healthcare costs of the use of the FreeStyle system in paediatric population with type 1 diabetes mellitus

Abstract

Introduction: Analysis of the impact on severe hypoglycaemia and direct costs of the introduction of the FreeStyle Libre sensor in paediatric population with type 1 diabetes mellitus.

Material and methods: Ambispective single-centre study to assess the impact on severe hypoglycaemia and direct costs, focusing on consumption of materials, in paediatric population with type 1 diabetes mellitus before and after introduction of the FreeStyle Libre 1 sensor.

Results: A significant decrease was found in episodes of severe hypoglycaemia, with 4.2 episodes of severe hypoglycaemia per 100 patients under follow-up versus 0.25 episodes per 100 patients a year after introduction of the system. This represents a cost difference for severe hypoglycaemia, estimated at €6,559.52 before introduction and €409.97 after introduction of the FreeStyle Libre sensor. We found a decrease in the daily consumption of capillary blood glucose strips, which translates as a decrease in the cost of materials and helps mitigate the cost of the sensor. The cost in materials for the patient with FreeStyle Libre was €185.13 per patient and year higher than conventional control with capillary blood glucose strips.

© 2022 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SEEN y SED.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia. Al comenzar en edades precoces de la vida conlleva una gran cantidad de años de convivencia con la enfermedad para las personas afectadas. Esto supone una gran carga de morbimortalidad, ya que se pueden presentar complicaciones tanto a corto como a largo plazo.

La hipoglucemia grave es la complicación aguda más frecuente en pacientes pediátricos con DM1. Es definida como un valor de glucemia inferior a 70 mg/dl asociado a pérdida de conciencia o convulsión, que requiere ayuda externa a través de la administración de glucagón¹. Se han descrito resultados heterogéneos en cuanto al impacto de la hipoglucemia grave en el neurodesarrollo, alterando áreas específicas como la memoria, la psicomotricidad o la atención^{2,3}. Sin olvidar los efectos que produce en la calidad de vida del paciente y de los cuidadores principales, al igual que en costes sanitarios directos e indirectos⁴.

La cronicidad de la propia enfermedad, las frecuentes complicaciones tanto a corto como a largo plazo, los ingresos hospitalarios prolongados, así como el uso de tecnología para la optimización del control metabólico de la enfermedad, conllevan unos costes tanto directos como indirectos elevados.

La introducción en octubre de 2014 de un sistema de monitorización continua de glucosa en líquido intersticial a demanda, más comúnmente llamado flash, ha supuesto un punto de inflexión en la utilización de la tecnología en el control de la enfermedad. Este sistema ha tenido una rápida aceptación y su utilización está cada vez más extendida. El sistema flash de monitorización de glucosa en líquido intersticial FreeStyle fue financiado por la Dirección Gerencia del Servicio Andaluz de Salud en el año 2018, lo que permitió su inclusión en la Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud para todos los pacientes DM1 con edades

comprendidas entre los 4 y los 18 años, tanto para aquellos en los que el control de la enfermedad se realiza con múltiples dosis de insulina (MDI) como los que son usuarios de algún infusor continuo de insulina (ISCI) (Resolución del 26 de abril de 2018, de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, por la que se hace público el acuerdo de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación de 5 de noviembre de 2018 y 28 de marzo de 2019).

En la comunidad autónoma de Andalucía la incidencia de DM1 en menores de 18 años es de 20,76 casos (c)/ 100.000 habitantes-año (h-a) (0-4 años: 14,34 c/100.000 h-a; 5-9 años: 23,46 c/100.000 h-a; 10-18 años: 25,15 c/100.000 h-a). La prevalencia de la DM1 en Andalucía es de 17 casos por cada 100.000 habitantes, y se han estimado aproximadamente 2.550 pacientes menores de 14 años con esta enfermedad⁵.

En el momento del inicio de su uso en población pediátrica en Andalucía no disponíamos de evidencia científica de este dispositivo, motivo por el que vinculamos nuestra implantación a un seguimiento de recogida de datos para valorar el impacto de esta tecnología en descompensaciones agudas como la hipoglucemia grave y el impacto en costes sanitarios directos a través de un proyecto de investigación financiado por la Consejería de Salud y Familia de Andalucía (PIGE 0533-219).

Metodología

Estudio ambispectivo, analizando los datos tras implantación de sistema de monitorización de glucemia intersticial flash (FreeStyle 1[®]), en una unidad de endocrinología infantil de un hospital de tercer nivel, el Hospital Regional de Málaga, durante el periodo establecido de junio de 2018 a junio de 2019; se compararon con los datos recogidos el año previo a esta implantación desde junio de 2017 a junio de 2018.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Regional de Málaga.

La formación del dispositivo ha sido llevada a cabo por la educadora y el técnico del dispositivo en sesiones grupales de 10 pacientes.

El seguimiento presencial ha consistido en 4 visitas el año antes de la implantación con seguimiento posterior cada 3 meses y finalización a los 12 meses de la implantación. Los episodios de hipoglucemia grave reportados han seguido la definición de un valor de glucemia inferior a 70 mg/dl asociado a pérdida de conciencia o convulsión, que ha requerido ayuda externa a través de la administración de glucagón¹. En cada visita presencial se les ha preguntado por la existencia de ellos y han sido recogidos en la historia digital, siendo contabilizados antes de la implantación y al año de esta.

El número de controles de glucemia capilar ha sido cuantificado a través de la descarga del dispositivo en la plataforma Libre View[®] e incorporados a su historia digital, siendo analizados los contabilizados antes de la implantación y al año de esta.

La determinación de hemoglobina glucosilada (HbA1c) se ha realizado a través de una muestra de sangre capilar utilizando el sistema del analizador DCA Vantage (técnica inmunoanálisis), realizado en el laboratorio del Hospital Regional de Málaga.

Se ha realizado un análisis de los resultados utilizando diferentes test dependiendo de la naturaleza de los datos. En caso de dos muestras de datos, si los datos eran normales se ha utilizado el test t de Student, y en caso de que no fuesen normales se ha utilizado la prueba de rangos de Wilcoxon. La normalidad y la homocedasticidad se han comprobado utilizando los test de Anderson-Darling (DA) y Fligner-Killen (FK), respectivamente.

Resultados

Se ha llevado a cabo el seguimiento de 357 pacientes con DM1. La media de edad fue de 11,36 años (DE: 3,06), con un tiempo de evolución de la enfermedad de 5,2 años (DE: 3,2). En cuanto al tipo de tratamiento, el 17,9% eran portadores de ISCI y un 82,1% en tratamiento con MDI.

Impacto en hipoglucemia grave

En nuestra unidad fueron evaluados el número de episodios de hipoglucemia grave el año previo a la implantación del sensor FreeStyle Libre (junio de 2017 a junio de 2018), documentando 4,2 episodios de hipoglucemia grave por 100 pacientes en seguimiento. Un año después de la implantación de sistema FreeStyle se han cuantificado los eventos de hipoglucemia grave con 0,25 episodios por 100 pacientes en seguimiento.

Impacto en hemoglobina glucosilada

No se han encontrado diferencias significativas en HbA1c antes y después del uso de FreeStyle Libre. Se han encontrado diferencias significativas al estratificar los grupos por 2 variables: a) control metabólico previo a la implantación

de sensor: HbA1c previa superior a 7,5% versus hemoglobina glucosilada previa inferior o igual a 7,5%, y b) tipo de tratamiento utilizado: ISCI versus MDI.

El mayor descenso de HbA1c ha sido detectado en el grupo de pacientes mal controlados previamente (HbA1c superior a 7,5% antes de la implantación del sensor FreeStyle Libre) y en tratamiento con MDI. Se observó en este grupo un descenso de -1,96% con significación estadística ($p=0,04$) tras la realización del test de Wilcoxon.

En los pacientes bien controlados previamente (HbA1c inferior a 7,5% antes de la implantación de sensor FreeStyle Libre) y en tratamiento con MDI se observó un leve aumento de HbA1c (+0,37%), estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

Impacto en costes directos

Ha sido evaluado el número de tiras de glucemia capilar antes de la implantación del sensor FreeStyle con un tamaño muestral de 357 pacientes, obteniéndose una media de 7,996 (De: 1,325) controles de glucemia capilar al día.

Al año del uso del sensor, la media de controles de glucemia capilar realizados es de 1,066 (DE: 1,727) controles de glucemia capilar al día.

Para la evaluación de costes sanitarios directos se han utilizado los datos publicados el año anterior a la implantación del sensor FreeStyle Libre de los costes sanitarios directos de pacientes pediátricos con DM1 en Andalucía⁶.

La publicación recoge datos de seis centros hospitalarios de Andalucía, entre los que se incluyen el centro de este estudio, estimando el coste medio anual por paciente en 4.720 €.

De este coste:

- Asociado a insulinas: 2.212,9 €.
- Medicación (otros fármacos no insulina): 36,4 €.
- Pruebas diagnósticas: 186,4 €.
- Consultas hospitalarias: 766,7 € (incluye consultas hospitalarias, extrahospitalarias, hospitalización y visita a urgencias).
- Material: 1.518 €. Incluye tiras de glucemia y cetonemia, sistemas de infusión de insulina y monitorización de glucosa (16,2% del total).

El coste total fue menor en el grupo de pacientes con MDI respecto a ISCI: 4.141,8 € versus 8.188,7 €, siendo estadísticamente significativa la diferencia en cuanto al coste del componente en concepto de material (945,1 € en pacientes MDI versus 5.378,9 € en pacientes con ISCI).

El coste de 945,1 € recae fundamentalmente en el uso de tiras de glucemia capilar, considerando el coste por tira de glucemia capilar (0,32 €) sin incluir la lanceta.

Analizando este último dato, tras el uso de sensor FreeStyle Libre y la modificación en el número de tiras de glucemia capilar, el coste en material (tiras de glucemia) se ha reducido a 130 € por paciente.

El uso del sensor FreeStyle Libre representa un gasto en material de 43,27 € por sensor (IVA no incluido), requiriendo 26 sensores al año, lo que representa un gasto de 1.011,92 € por paciente y año. Si le añadimos el coste de una tira

adicional de glucemia capilar, el coste total es de 1.188,63 € por paciente y año.

En los pacientes no usuarios de sistema FreeStyle Libre las tiras de glucemia capilar representan 945,10 € y el uso de lancetas (0,16 €/lanceta), usándose una lanceta por cada control de glucemia, representa 58,40 €, con un total de 1.003,5 € por paciente y año. La diferencia de coste en material del paciente con FreeStyle Libre versus control convencional con tiras de glucemia capilar es de 185,13 € por paciente y año superior en el paciente con FreeStyle Libre (1.188,63 €/paciente/año versus 1.003,5 € por paciente/año).

En cuanto a hipoglucemia grave, habría un cambio de coste relacionado con hipoglucemia grave en la unidad, utilizando para la cuantificación de costes de hipoglucemia grave la referencia de datos de Reviriego et al.⁷.

- Antes de la implantación de sensor FreeStyle Libre: 6.559,52 €.
- Tras la implantación de sensor FreeStyle Libre: 409,97 €.

Así pues, la implantación de este sistema representa un ahorro al año de 6.149 € en el seguimiento de 357 pacientes incluidos en el estudio.

Discusión

El sistema FreeStyle Libre 1® consta de un sensor electroquímico mediante reacción de glucosa oxidasa y un lector-receptor a demanda de las mediciones efectuadas. En la actualidad su uso está aprobado para la medición de las concentraciones de glucosa en el líquido intersticial (GI) en personas a partir de 4 años de edad. La indicación para niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad está limitada a la supervisión de un cuidador mayor de 18 años, quien será responsable del control y de la interpretación de las lecturas del sistema. La aprobación de este dispositivo ha generado grandes expectativas. A pesar de ello, existen pocos estudios con evidencia científica sobre su utilización en niños y su impacto en descompensaciones agudas y costes sanitarios.

La incidencia de hipoglucemia grave, frecuentemente documentada en la literatura en las unidades pediátricas, es de 5-20 episodios por 100 pacientes en seguimiento y año, y sin duda el menor número de estos eventos representa un marcador de calidad de las unidades de diabetes. Por ello, el descenso registrado en nuestro centro a 0,25 episodios por cada 100 pacientes supone unas cifras bajas de hipoglucemia grave.

La reducción del riesgo de hipoglucemia nivel 3 en niños y adolescentes con DM1 ha sido publicada en un único estudio que mostró una reducción del 53% tras 12 meses de seguimiento de 278 sujetos tras el cambio de tiras de glucemia capilar a la implantación de FreeStyle Libre⁸.

En cuanto al impacto en costes sanitarios de la hipoglucemia grave, un estudio en 9 países europeos que incluye España, realizado en 2016⁹, comunica un informe de costes sanitarios por evento de hipoglucemia grave dependiendo del tipo de asistencia recibida:

- 1.076,05 € si ha requerido tratamiento hospitalario.

- 209,28 € si ha requerido asistencia sanitaria no hospitalaria.
- 0,46 € si han sido tratados por la familia.

Reviriego et al.⁷ han reportado un coste medio por episodio de 409,97 €, cifra que hemos utilizado en nuestro estudio para extrapolar los costes de nuestro centro, suponiendo un coste total en la unidad de 6.559,52 €, previamente a la implantación del sensor. En el estudio de Reviriego et al.⁷, de los 409,97 € reportados por episodio de hipoglucemia, el 65,40% fueron costes directos y el 34,60% fueron costes indirectos, mientras que Barranco et al.¹⁰ estiman el coste medio de la hipoglucemia en menores de 17 años en 984 €.

En nuestro caso, si tenemos en cuenta los costes directos de un episodio de hipoglucemia grave extrapolando los datos de la literatura, observamos una media de coste por episodio de 409,97 €, respecto a los 6.559,52 € registrados previos al sistema flash. Esto supone un cambio de coste relacionado con hipoglucemia grave con una disminución de costes.

En población pediátrica, estos eventos no siempre se encuentran visibilizados en costes sanitarios, ya que en la mayoría de los casos se resuelven en el domicilio por los cuidadores principales sin apoyo sanitario pero con importantes consecuencias a largo plazo en cuanto a morbilidad.

Este impacto económico es superior en población adulta, donde no existe la figura del cuidador principal que invisibilice el coste sanitario. Algunos estudios en población adulta afirman que el uso de FreeStyle Libre se asociaría con una disminución de los costes de manejo de hipoglucemias de 1.911 €/paciente-año (un ahorro del 43,1%), y derivada solo de los episodios hipoglucémicos evitados tras su uso 1.887 €/paciente-año¹¹.

Frente a estos estudios, nuestra unidad reporta tras la introducción de FreeStyle Libre un ahorro de 6.149 € al año. Sin duda este ahorro sería mayor en unidades con peores marcadores de calidad asistencial (elevado número de episodios de hipoglucemia grave) y en grupos de riesgos (cuidadores principales menos efectivos).

Por otro lado, la hipoglucemia es el factor limitante más importante en el manejo de población pediátrica con DM1 y representa un estrecho vínculo con complicaciones a largo plazo, como el riesgo cardiovascular¹². Evitar la hipoglucemia no solo nos permite una adecuada adaptación del paciente y de los cuidadores principales a su vida cotidiana y la protección del neurodesarrollo, sino también el descenso en el riesgo cardiovascular. El inicio de la DM1 en edad pediátrica ya concede un valor pronóstico infausto, con una pérdida de años vividos de hasta 17 años en relación al riesgo cardiovascular¹³, lo que nos obliga a una búsqueda continua de mejora que permita la incorporación de nuevas terapias que modifiquen los resultados en salud observados hasta el momento.

Clásicamente el control glucémico de la DM1 en población pediátrica se ha realizado mediante tiras de glucemia capilar, con una correlación positiva entre el mayor número de controles de glucemia capilar y el control metabólico, con una recomendación por las guías de práctica clínica entre 8 y 10 controles de glucemia capilar al día para la consecución de los objetivos marcados. Los pacientes pediátricos con DM1 realizaban para su control metabólico más de 8 controles de glucemia capilar al día, con el deterioro físico

(piel de las manos) y la estigmatización social que conlleva la continua manipulación de sangre.

La diferencia de coste en material del paciente con FreeStyle Libre versus control convencional con tiras de glucemia capilar es de 185,13 € por paciente y año superior en el paciente con FreeStyle 1. La falta de precisión del sistema FreeStyle en determinadas situaciones (primeras 24 horas de su uso) y valores extremos (hiperglucemia e hipoglucemia) han requerido la prescripción simultánea de tiras de glucemia capilar tras la implantación del sensor FreeStyle Libre¹⁴. Hasta el momento se desconocía el número de tiras de glucemia capilar concomitante al uso del sistema FreeStyle que requerían los pacientes pediátricos con DM1, pero dado el ahorro que se ha observado en nuestra muestra, debe de ser un número de tiras muy inferior al usado previamente al uso del sensor flash.

En nuestro estudio se ha evidenciado un descenso de HbA1c significativo y clínicamente relevante en los pacientes que representan un mayor coste, como son aquellos peor controlados en cuanto a HbA1c y que presentaban un menor coste invertido al estar en tratamiento con MDI¹⁵.

La actualización de Freestyle Libre2 con el aumento de exactitud probablemente reduzca la necesidad de comprobación capilar en el momento en que los síntomas no concuerden con la lectura, y por tanto de cara a estudios futuros habrá que evaluar si la reducción de la necesidad de autoanálisis podría ser incluso mayor a la detectada.

Una de las limitaciones de este estudio ha sido no cuantificar el coste adicional de la formación del dispositivo llevado a cabo en la unidad, así como no poder disponer de un grupo control. Se requieren estudios a largo plazo con mayor tamaño muestral y de carácter multicéntrico en población pediátrica que permitan valorar la reducción de costes sanitarios directos e indirectos, así como los años de vida ajustados a calidad (AVAC) en población pediátrica con DM1 tras el uso de esta tecnología.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Biostattech Advice Training & Innovation in Biostatistics, S.L., por la revisión estadística.

Bibliografía

1. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, Karges B, Oduwole A, Tauschmann M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:178–92.
2. He J, Ryder AG, Li S, Liu W, Zhu X. Glycemic extremes are related to cognitive dysfunction in children with type 1 diabetes: A meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2018;9:1342–53.
3. Arbelaez AM, Semenkovich K, Hershey T. Glycemic extremes in youth with T1DM: The structural and functional integrity of the developing brain. *Pediatr Diabetes*. 2013;14:541–53.
4. Núñez M, Díaz S, Dilla T, Reviriego J, Pérez A. Epidemiology, quality of life, and costs associated with hypoglycemia in patients with diabetes in Spain: A systematic literature review. *Diabetes Ther*. 2019;10:375–92.
5. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, López Sigüero JP, González Pelegrin B, Rodrigo Val MP, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en España. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81:1–12.
6. Álvarez Casaño M, Alonso Montejó MDM, Leiva Gea I, Jiménez Hinojosa JM, Santos Mata MA, Macías F, et al. Study of direct costs of type 1 diabetes mellitus in Andalusian patients aged 2–16 years. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019;66:480–6.
7. Reviriego J, Gomis R, Maranes JP, Ricart W, Hudson P, Sacristan JA. Cost of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes in Spain and the cost-effectiveness of insulin lispro compared with regular human insulin in preventing severe hypoglycaemia. *Int J Clin Pract*. 2008;62:1026–32.
8. Messaoui A, Tenoutasse S, Crenier L. Flash glucose monitoring accepted in daily life of children and adolescents with type 1 diabetes and reduction of severe hypoglycemia in real-life use. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21:329–35, <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2018.0339>.
9. Jakubczyk M, Lipka I, Pawęska J, Niewada M, Rdzanek E, Zaletel J, et al. Cost of severe hypoglycaemia in nine European countries. *J Med Econ*. 2016;19:973–82.
10. Barranco RJ, Gomez-Peralta F, Abreu C, Delgado M, Palomares R, Romero F, et al. Incidence and care-related costs of severe hypoglycaemia requiring emergency treatment in Andalusia (Spain): The PAUEPAD project. *Diabet Med*. 2015;32:1520–6.
11. Oyagüez I, Merino-Torres JF, Brito M, Bellido V, Cardona-Hernandez R, Gomez-Peralta F, et al. Cost analysis of the flash monitoring system (FreeStyle Libre2) in adults with type 1 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8:e001330.
12. Yang SW, Park KH, Zhou YJ. The impact of hypoglycemia on the cardiovascular system: Physiology and pathophysiology. *Angiology*. 2016;67:802–9.
13. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: A nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392:477–86.
14. Edge J, Acerini C, Campbell F, Hamilton-Shield J, Moudiotis C, Rahman S, et al. An alternative sensorbased method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. *Arch Dis Child*. 2017;102:543–9.
15. López-Bastida J, López-Sigüero JP, Oliva-Moreno J, Pérez-Nieves N, Villoro R, Dilla T, et al. Social economic costs of type 1 diabetes mellitus in pediatric patients in Spain: CHRYSTAL observational study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;127:59–69.