



ORIGINAL

## Alta incidencia de diabetes tipo 1 en población magrebí de Osona y Baix Camp



Meritxell Torrabías-Rodas<sup>a,\*</sup>, Albert Feliu-Rovira<sup>b</sup>, Ines Porcar-Cardona<sup>b</sup>  
y Jacint Altimiras-Roset<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Endocrinología pediátrica, Pediatría, Hospital Universitari de Vic, Vic, Barcelona, España

<sup>b</sup> Endocrinología pediátrica, Pediatría, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona, España

<sup>c</sup> Unidad Clínico-epidemiológica, Hospital Universitari de Vic, Vic, Barcelona, España

Recibido el 28 de julio de 2015; aceptado el 26 de octubre de 2015

Disponible en Internet el 3 de diciembre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 1;  
Inmigración;  
Incidencia

### Resumen

**Introducción:** Se ha postulado que la migración podría actuar como factor modificador de la incidencia de diabetes tipo 1 (DM1), por lo que el objetivo de este estudio es determinar si existen diferencias en la incidencia de DM1 según el origen.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de los casos de debut diabético tipo 1 en menores de 19 años en las comarcas de Osona y Baix Camp entre los años 2000 y 2012, utilizando la historia clínica de las unidades de endocrinología y los datos demográficos del Institut d'Estadística de Catalunya.

**Resultados:** La población infantil en Osona y el Baix Camp aumentó un 36,6%, un 18,9% los autóctonos y un 482% los inmigrantes, a expensas mayoritariamente del colectivo magrebí (90%). Han acontecido 118 debuts diabéticos, 66,9% en nativos, 32,2% en magrebíes y 0,9% en niños de otros países, con una tasa de incidencia total de 14,4 casos/100.000 habitantes/año ( $c/10^5$  h-a). La incidencia es mayor en magrebíes respecto a autóctonos, 37,1 vs. 11,2  $c/10^5$  h-a ( $p < 0,001$ ), y en menores de 5 años respecto a los de 5 a 18 años, 18,9 vs. 12,5 ( $p < 0,05$ ), sin observar diferencias entre sexos ( $p > 0,05$ ). El riesgo relativo es 3,1 para magrebíes y 1,5 para menores de 5 años.

**Conclusiones:** La incidencia total de DM1 se mantiene estable, pero es mayor en magrebíes que en nativos y en menores de 5 años respecto a los de 5-18 años. Estos resultados abren un campo de estudio sobre los factores de riesgo que podrían estar incidiendo sobre esta población en los países de destino.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mtorrabias@chv.cat](mailto:mtorrabias@chv.cat) (M. Torrabías-Rodas).

**KEYWORDS**

Type 1 diabetes mellitus;  
Immigration;  
Incidence

**High incidence of type 1 diabetes in the immigrant population of Osona and Baix Camp****Abstract**

**Introduction:** It has been postulated that migration could act as a modifying factor in the incidence of Type 1 diabetes mellitus (T1DM), so the aim of this study is to determine if there are differences in the incidence of T1DM by origin.

**Material and methods:** Retrospective study of cases of T1DM onset in the population younger than 19 years old in Osona and Baix Camp between 2000 and 2012, using the medical histories of endocrinology units of the health centres and demographics from Catalonia Statistical Institute as sources.

**Results:** The child population in Osona and Baix Camp increased by 36.6%, with 18.9% in the local population, and 482% in the immigrant population, and most of this increase (90%) in the Maghreb immigrant group. A total of 118 diabetics onset were found, 66.9% in the local population, 32.2% Maghrebi population, and 0.9% in children from other countries, with a total incidence rate of 14.4 cases per 100,000 population/year ( $c/10^5p-y$ ). The incidence is higher in the Maghrebi population compared to the local population, 37.1 vs 11.2  $c/10^5p-y$  ( $P < .001$ ), and in children under 5 years compared to the 5-18 years group, 18.9 vs 12.5  $c/10^5p-y$  ( $P < .05$ ), with no differences between sexes ( $P > .05$ ). The relative risk is 3.1 for the Maghrebi population, and 1.5 for children under 5 years.

**Conclusions:** The total incidence of T1DM remains stable, but is higher in the Maghrebi than in the local population, and in children under 5 years compared to 5-18 years group. These results opens a study field of which risk factors could be affecting this immigrant population in their destination countries.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

Durante las últimas 2 décadas hemos vivido grandes movimientos migratorios, tanto en Europa como en nuestro país, originando un aumento de la población inmigrante en España que ha comportado cambios a nivel de la atención de la salud de la población. La mayoría de población inmigrante procede de áreas con incidencias de DM1 más bajas que las de nuestro país, por lo que hemos querido analizar qué cambios en la incidencia de esta enfermedad han ocurrido en el transcurso de este periodo de cambio de la demografía en pleno auge de la inmigración, concretamente en 2 comarcas de Cataluña, Osona, situada en el interior de la comunidad autónoma en una llanura a 499 m de altitud, con clima continental y con niebla persistente durante el invierno, y el Baix Camp, situada a nivel del mar, con un clima más templado y soleado típicamente mediterráneo.

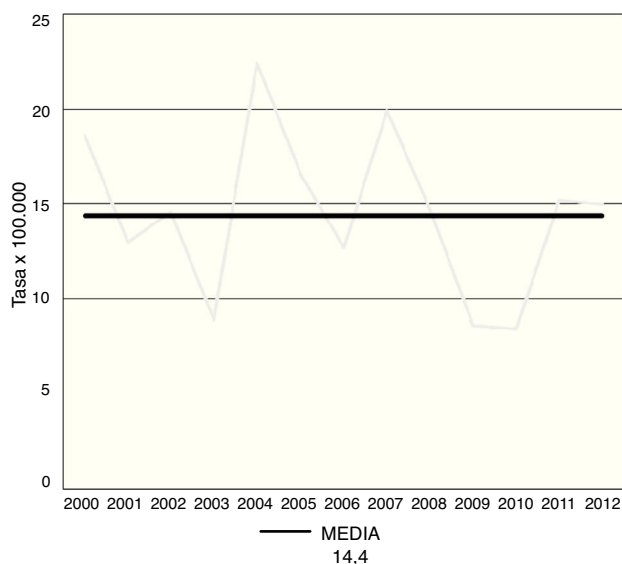
**Material y métodos**

Se ha realizado un estudio retrospectivo revisando los casos de debut diabético tipo 1 en menores de 19 años en las comarcas de Osona (Barcelona) y Baix Camp (Tarragona) en un periodo de 13 años, entre los años 2000 y 2012, utilizando como fuente de datos la historia clínica de las unidades de endocrinología pediátrica de los 2 hospitales comarcales públicos de las capitales de ambas comarcas: Hospital Universitari de Vic y Hospital Universitari Sant Joan de Reus, centros receptores de la totalidad de debuts diabéticos de

la zona. Para el cálculo de las tasas de incidencia se ha accedido a los datos demográficos de la población general del Institut d'Estadística de Catalunya. La tasa de incidencia es el número de casos nuevos en relación con la población de riesgo y se expresa por 100.000 habitantes (menores de 19 años) por año (h-a). El intervalo de confianza (IC) de la incidencia es del 95% (IC del 95%). La definición de caso de debut diabético y de cetoacidosis se ha realizado según criterios de la ISPAD<sup>1</sup>. La prueba estadística utilizada ha sido la *t* de Student; en el caso que los subgrupos a comparar sean de pequeño tamaño, se ha utilizado la prueba estadística *U* de Mann-Whitney. El nivel de significación utilizado es del 0,05. El riesgo relativo (RR) es el cociente entre las tasas de incidencia de debut diabético según las poblaciones consideradas. El control metabólico expresado con hemoglobina glucosilada (HbA1c) se ha obtenido de la media de las HbA1c de los 2 últimos años. El análisis estadístico se ha realizado con el programa IBM SPSS Statistics 21.

**Resultados**

La población menor de 19 años en el año 2000 era de 53.978 habitantes, aumentando hasta 73.443 en el año 2012 fundamentalmente a causa de la inmigración. Este aumento supone un 36,6% de la población para esta franja de edad. Si nos fijamos por separado en la población autóctona y la inmigrante, vemos la siguiente evolución: la población autóctona ha pasado de 51.440 a 61.202, suponiendo un aumento del 18,9%, y la población inmigrante de 2.537 a 12.240, lo que

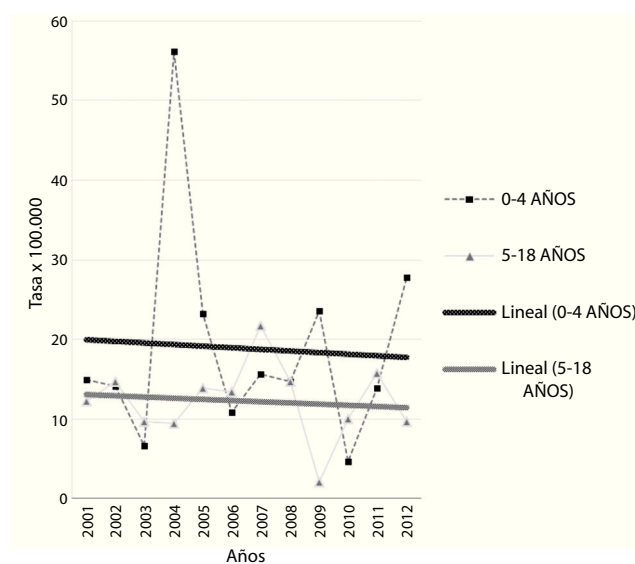


**Figura 1** Evolución de la tasa de incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en la población general de 0 a 18 años de Osona y Baix Camp desde el año 2000 hasta el 2012. La tasa de incidencia se expresa en casos/100.000 habitantes-año.

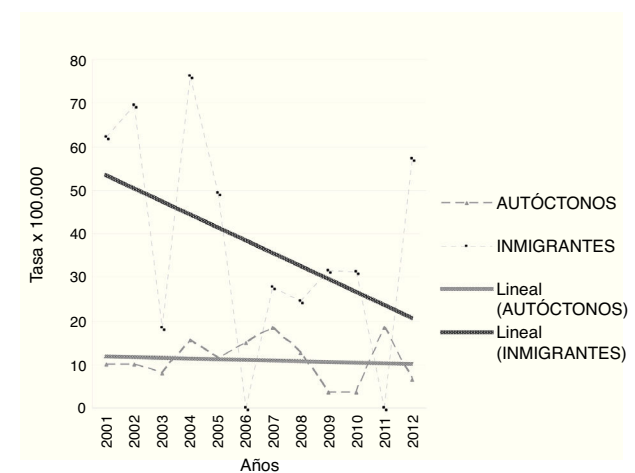
supone un incremento del 482%, o lo que es lo mismo, se ha cuadruplicado (4,82 veces más). La distribución de la población infantojuvenil según el origen ha variado, encontrándonos en el año 2000 que un 95,3% eran autóctonos y solo un 4,7% eran inmigrantes, mientras que en el año 2012 un 83,3% eran autóctonos creciendo la proporción de inmigrantes hasta un 16,7%. Los países de origen de los inmigrantes en nuestras regiones han sido mayoritariamente magrebíes (90%), siendo mucho menos frecuentes centro y suramericanos (5%), chinos (2%) y subsaharianos (2%), por lo que el análisis de los resultados de los inmigrantes se centra solo en el grupo de magrebíes.

En estos 13 años han acontecido 118 casos (c) de debut diabético en nuestros 2 hospitales, lo que supone una media de 9,1 debuts diabéticos al año. En cuanto a los grupos de edad, en dicho periodo, en el grupo de 0 a 4 años 20 son autóctonos y 24 magrebíes, y en el grupo de 5 a 18 años, 57 son autóctonos y 17 magrebíes.

Las tasas de incidencia se han mantenido estables en las 2 comarcas en la población total menor de 19 años en este periodo, siendo de 14,4 c/10<sup>5</sup> h-a (IC del 95%, 11,8-31,3) (fig. 1) y si reducimos el grupo a la franja de edad menor de 15 años la incidencia se incrementa a 17,8 c/10<sup>5</sup> h-a (IC del 95%, 14,7-39,2). La incidencia no ha variado entre sexos, siendo de 15,1 (IC del 95%, 11,4-34,0) en niños y 13,4 (IC del 95% 9,8-30,5) en niñas, sin diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ). En cambio, sí que encontramos diferencias entre grupos de edad, siendo de 18,9 c/10<sup>5</sup> h-a (IC del 95%, 6,6-28,0) en los niños de 0 a 4 años y de 12,5 c/10<sup>5</sup> h-a (IC del 95%, 7,4-23,7) en el grupo de 5 a 18 años ( $p < 0,05$ ) (fig. 2). Las mayores diferencias en la incidencia de DM1 las hemos encontrado en el análisis según el origen de los pacientes, obteniendo una incidencia de 37,1 c/10<sup>5</sup> h-a (IC del 95%, 26,3-87,5) entre los niños magrebíes, muy superior a la de la población autóctona, que es de 11,2 c/10<sup>5</sup> h-a (IC del 95%, 7,4-21,3)



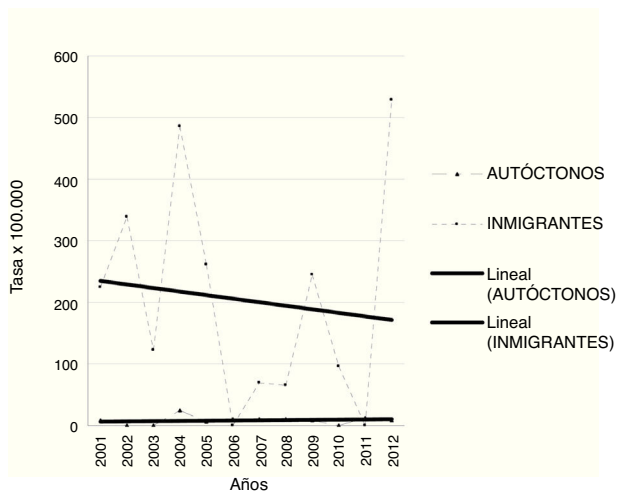
**Figura 2** Evolución de la tasa de incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en la población de 0 a 4 años y de 5 a 18 años de Osona y Baix Camp desde el año 2001 hasta el 2012. La tasa de incidencia se expresa en casos/100.000 habitantes-año.



**Figura 3** Evolución de la tasa de incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en la población autóctona e inmigrante de Osona y Baix Camp desde el año 2001 hasta el 2012. La tasa de incidencia se expresa en casos/100.000 habitantes-año.

( $p < 0,001$ ) (fig. 3); dichas diferencias se establecen sobre todo a expensas de la muy alta incidencia de debuts que presenta la población magrebí menor de 5 años respecto a la autóctona 192,0 (IC del 95%, 115,2-460,8) vs. 8,2 c/10<sup>5</sup> h-a (IC del 95%, 4,6-20,0) ( $p < 0,001$ ) (fig. 4). Dichas diferencias de incidencia según la edad y el origen también se han observado al analizar las 2 comarcas por separado.

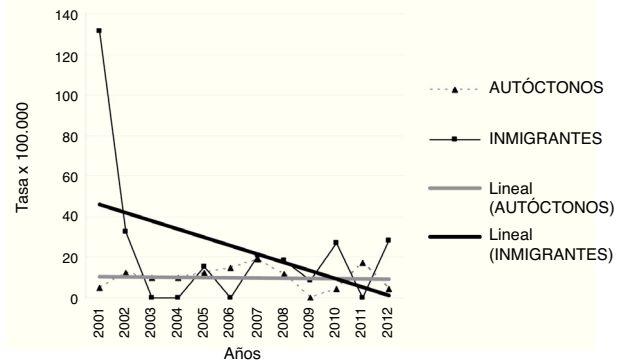
El RR de adquirir DM1 en nuestro medio es 3,1 veces superior para todo el grupo de magrebíes respecto a los autóctonos y 1,5 veces superior si tiene menos de 5 años que si tiene entre 5 y 18 años, independientemente del origen. Si hacemos el análisis por subgrupos de edad, observamos que la incidencia en el grupo de 5 a 18 años es superior en el grupo magrebí respecto el autóctono 17,8 (IC del 95%, 9,3-44,0) vs. 10,2 c/10<sup>5</sup> h-a (IC del 95%, 7,5-23,1) con un



**Figura 4** Evolución de la tasa de incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en la población menor de 5 años según el origen, autóctona e inmigrante, de Osona y Baix Camp desde el año 2001 hasta el 2012. La tasa de incidencia se expresa en casos/100.000 habitantes-año.

RR de 1,7. Dichas diferencias son muy superiores para el grupo de 0 a 4 años magrebí respecto al autóctono 192,0 (IC del 95%, 115,2-460,8) vs. 8,2 (IC del 95%, 4,6-20,0)  $c/10^5$  h-a ( $p < 0,001$ ), lo que representa un RR de la población magrebí menor de 5 años de 23,4 respecto a la población autóctona de la misma franja de edad. Sin embargo, hemos observado una tendencia a la reducción de la incidencia en magrebíes a lo largo de estos años y es que, aun manteniéndose el número de casos por año, ha ido aumentando la población de niños magrebíes susceptibles a enfermar, lo que resulta en una tendencia a la disminución progresiva de la incidencia durante los 13 años. Así si dividimos el periodo de estudio en cuatrienios, obviando el año 2000, la evolución de la incidencia en magrebíes ha sido de 56,5  $c/10^5$  h-a (IC del 95%, 34,1-190,2) (años 2001-2004), 25,4  $c/10^5$  h-a (IC del 95%, 9,4-64,8) (años 2005-2008) y 29,9  $c/10^5$  h-a (IC del 95%, 15,4-78,2) (años 2009-2012). En cambio, la incidencia en autóctonos se ha mantenido estable. La disminución de la incidencia de los debuts diabéticos en los inmigrantes es debida sobre todo a la disminución de la incidencia en la población de 0 a 4 años, aunque en el grupo de 5 a 18 años también ha disminuido (figs. 4 y 5). Observamos que en el año 2000, primer año del periodo de estudio, aparecen tasas de incidencia en magrebíes con valores extremos (118,2  $c/10^5$  h-a; IC del 95%, 0,0-370,2), fundamentalmente en los menores de 5 años (636,9  $c/10^5$  h-a; IC del 95%, 0,0-2153,8), debido al reducido tamaño de esta subpoblación, por lo que en la representación de las gráficas (fig. 2 a fig. 5) no se visualiza este dato, empezando la representación a partir del año 2001, para suavizar la línea de tendencia de las tasas.

Hemos analizado otros aspectos, como la presencia de cetoacidosis al debut. En todo el grupo hubo un 45,8% de ellos que presentó cetoacidosis frente a un 54,2% que no la presentó. Había diferencias estadísticamente significativas en la presencia de cetoacidosis según la edad, presentándose en un 48,1% de los menores de 5 años y en un 51,9% de los de 5 a 18 años ( $p = 0,025$ ). En cambio, no hay diferencias



**Figura 5** Evolución de la tasa de incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en la población de 5 a 18 años según el origen, autóctona e inmigrante, de Osona y Baix Camp desde el año 2001 hasta el 2012. La tasa de incidencia se expresa en casos/100.000 habitantes-año.

según el origen, apareciendo cetoacidosis en un 48,7% de los magrebíes y en un 44,3% de los autóctonos ( $p > 0,05$ ).

El control metabólico no varía con la edad ni con el origen de los sujetos. Los valores medios de las HbA1c de los 2 últimos años son parecidos en el grupo de 0 a 4 años y en el de 5 a 18 años (8,8 y 8,6% respectivamente,  $p > 0,05$ ). Así como el grupo de autóctonos y magrebíes que presentar HbA1c similares (8,5 y 9,0% respectivamente,  $p = 0,07$ ).

## Discusión

Si nos remitimos al estudio de incidencias mundiales de Karvonen et al., en el que España está representada por los datos del registro de Cataluña, con una incidencia clasificada como alta de 12,6 ( $c/10^5$  h-a), nuestro subgrupo de 5 a 18 años quedaría en semejante nivel 12,5  $c/10^5$  h-a; sin embargo, la incidencia en los autóctonos sería inferior, de 11,1  $c/10^5$  h-a. Tanto el subgrupo de menores de 5 años, con incidencia de 18,9  $c/10^5$  h-a, como el de magrebíes, con una incidencia de 37,1  $c/10^5$  h-a, presentarían una incidencia superior a las descritas previamente, sobre todo en el grupo de magrebíes, que se situaría al nivel de países con incidencia muy alta, como Suecia o Finlandia (27,5 y 36,5  $c/10^5$  h-a, respectivamente) y en el subgrupo de magrebíes menores de 5 años con una incidencia no descrita anteriormente en ningún país (192,0  $c/10^5$  h-a). Aunque hemos constatado esta incidencia muy alta en magrebíes que han inmigrado a nuestro país, no existen registros de diabetes de Marruecos publicados, pero sí de países vecinos que muestran unas incidencias intermedias, como Algeria de 5,7  $c/10^5$  h-a y Túnez de 4,9-8,8  $c/10^5$  h-a. Si bien se genera la duda de la fiabilidad de los registros que muestran estas bajas incidencias, llama la atención la alta incidencia que presentan los magrebíes que residen en nuestro país<sup>2</sup>.

Si nos fijamos en la distribución porcentual de la población total menor de 19 años, un 17% de magrebíes y un 83% de autóctonos, cabría esperar una proporción similar en la distribución de la población afectada de DM1 si el origen no supusiera un factor de riesgo para la DM1 y, en cambio, nos encontramos con un porcentaje casi duplicado de debuts

diabéticos en magrebíes, un 33%, frente a una reducción relativa en los autóctonos, un 67%.

Queremos destacar la incidencia tan alta en los magrebíes menores de 5 años respecto a los autóctonos (192,0 vs. 8,2 c/10<sup>5</sup> h-a). Aunque el número absoluto de debuts diabéticos en menores de 5 años en dicho periodo ha sido de 24, con una población a riesgo de denominador de 12.498, sería conveniente metodológicamente disponer de una población de base de 100.000 niños menores de 5 años, en la que se obtendría una tasa de incidencia más precisa y permitiría garantizar una mayor comparabilidad con grupos de edad homólogos de otras zonas geográficas.

Los registros actuales de incidencia en España varían mucho según las comunidades, desde 11,5 c/10<sup>5</sup> h-a en Asturias hasta 27,6 c/10<sup>5</sup> h-a en Castilla-La Mancha<sup>3</sup>. Respecto a nuestra población, la tasa de incidencia registrada en el total de la muestra se encuentra en la franja alta, 14,4 c/10<sup>5</sup> h-a; sin embargo, destaca la incidencia muy alta en el colectivo magrebí, de 37,1 c/10<sup>5</sup> h-a, con un RR 3,1 veces superior al de un niño autóctono y hasta 23,4 veces superior en los magrebíes menores de 5 años. La repercusión que puede tener la inmigración en la fisiopatología del debut diabético está despertando mucho interés y empiezan a publicarse estudios, sobre todo en países de muy alta incidencia, como Suecia. Hussen et al. analizaron la incidencia de DM1 en las personas nacidas en Suecia en función del origen de los padres y encontraron que aquellos sujetos con ambos padres nativos de Suecia tenían un aumento del RR de presentar DM1 en comparación con aquellos que tenían un progenitor nacido en el extranjero, disminuyendo el riesgo entre un 15-30%, y la reducción del riesgo todavía era mayor si ambos progenitores habían nacido en el extranjero. Estos datos se confirmaron para inmigrantes de Asia, Sur y Norteamérica, y sur, oeste y este de Europa. En contraste, el RR de presentar DM1 estaba aumentado un 20-40% en los descendientes de padres africanos, particularmente aquellos nacidos en el norte o este de África, región que incluiría Marruecos y que coincidiría con nuestros resultados. Este aumento del riesgo también se había observado en residentes suecos nacidos en África. Estos resultados indican que la predisposición genética interactuaría con los factores ambientales presentes en su nuevo país de residencia<sup>4</sup>, observaciones que ya habían publicado Hjern y Söderström, al constatar un aumento de incidencia en los descendientes de padres del este de África si habían nacido en Suecia, en contraste con una disminución de incidencia si habían nacido en África y, posteriormente, emigraban<sup>5</sup>. Söderström et al. además encuentran un aumento de incidencia en aquellos nacidos en Suecia con padres originarios de países con baja incidencia cuando los compara con aquellos adoptados, indicando que ciertos factores ambientales presentes en países de muy alta incidencia actuarían en la etapa intrauterina o en etapas muy tempranas del lactante que desencadenarían el proceso fisiopatológico causante de la DM1<sup>6</sup>. El grupo de Hussen recientemente ha añadido que además el riesgo de desarrollar DM1 en los hijos de madres inmigrantes aumenta con la duración de la estancia de la madre en Suecia, o sea, a mayor tiempo de residencia materna en Suecia mayor riesgo de adquirir DM1, por lo que sugiere nuevamente la importancia de los factores medioambientales o cambios en los estilos de vida como importantes determinantes en la etiología de la DM1<sup>7</sup>. Gillespie et al. ya refirieron que

aunque la incidencia mundial de DM1 estaba aumentando, los haplotipos de alto riesgo HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 estaban disminuyendo entre los pacientes diagnosticados de DM1, por lo que cobraba mayor importancia la hipótesis de que el aumento de la incidencia mundial era debido a factores medioambientales más que a factores genéticos<sup>8,9</sup>.

Aunque con anterioridad a nuestro trabajo se ha descrito la mayor presencia de cetoacidosis en el grupo de edad menor de 5 años, en nuestra revisión no hemos encontrado estos resultados, siendo ligeramente inferior respecto al grupo de 5-18 años; y analizándolo según el origen, y a diferencia de lo descrito en Estados Unidos, la cetoacidosis se presenta en la misma proporción en nuestros nativos que en nuestros inmigrantes<sup>10</sup>.

En la línea de los datos de Okrainec et al., que no encontraron diferencias en el aumento de complicaciones derivadas de la diabetes entre los nativos y los inmigrantes, nosotros tampoco hemos encontrado diferencias en el grado de control metabólico según el origen<sup>11</sup>.

Y para finalizar, concluimos que la población infantojuvenil de origen magrebí que reside en nuestra área tiene una susceptibilidad hasta 3 veces mayor de adquirir DM1 que un niño nativo y hasta 23 veces superior si es menor de 5 años, lo que abre un campo de estudio sobre los factores de riesgo que podrían estar incidiendo sobre esta población en los países de destino y que afectaría sobre todo a los menores de 5 años.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Acerini C, Craig ME, de Beaufort C, Maahs DM, Hanas R. Introduction to ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. *Pediatric Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:1-3.
2. Karvonen M, Vilkkajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Care*. 2000;23:1516-26.
3. Conde S, Rodríguez M, Bueno G, López JP, González B, Rodrigo MP, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81:189.e1-189.e12.
4. Hussen HI, Persson M, Moradi T. The trends and the risk of type 1 diabetes over the past 40 years: An analysis by birth cohorts and by parental migration background in Sweden. *BMJ Open*. 2013;3, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003418>.
5. Hjern A, Söderström U, Åman J. East africans in Sweden have a high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:597-8.
6. Söderström U, Åman J, Hjern A. Being born in Sweden increases the risk for type 1 diabetes —a study of migration of children to Sweden as a natural experiment. *Acta Paediatrica*. 2012;101:73-7.
7. Hussen HI, Moradi T, Persson M. The risk of type 1 diabetes among offspring of immigrant mothers in relation to the duration of residency in Sweden. *Diabetes Care*. 2015;38:934-6.
8. Rewers M, Zimmet P. The rising tide of childhood type 1 diabetes-what is the elusive environmental trigger. *Lancet*. 2004;364:1645-7.

9. Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH, Bingley PJ, Christie MR, Gill GV, et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet*. 2004;364:1699–700.
10. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2014;133:e938–45.
11. Okrainec K, Booth GL, Hollands S, Bell CM. Impact of language barriers on complications and mortality among immigrants with diabetes: A population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2015;38:189–96.