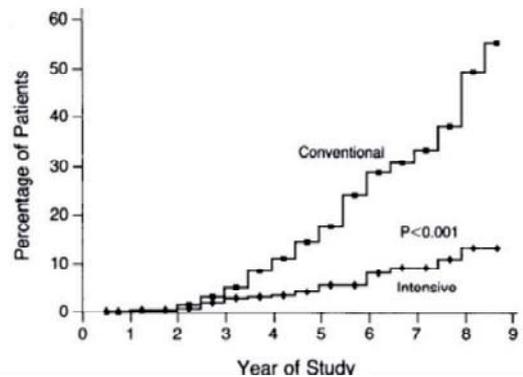




Universitat Autònoma de Barcelona

Doctorat en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia  
Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia  
Medicina Preventiva i Salut Pública

**“TERAPIA INTENSIVA EN LA DIABETES MELLITUS  
TIPO 1 DESDE EL DEBUT. EFECTO SOBRE EL  
CONTROL GLUCÉMICO Y LAS COMPLICACIONES  
TARDÍAS A LOS 20 AÑOS DE EVOLUCIÓN”**



Retinopatía DCCT: N Engl J Med 1993; 329:977

Tesis doctoral

Gemma Carreras González

Barcelona 2015

Director: Dr. Antonio Pérez Pérez

Tutora académica: Dra. Isabel Badell Serra

**DISCUSIÓN**



## 1 Pacientes

La base de datos se inició coincidiendo con la instauración, en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, de tratamiento intensivo en la diabetes tipo 1 desde el debut de la enfermedad. I. Se incluyeron todos los pacientes que debutaron en el Servicio entre 1988 y 1994. El reclutamiento se cerró al llegar a una cifra de 200 pacientes, en febrero de 1994, ya que consideramos que era un número suficientemente amplio para evaluar el programa de tratamiento a largo plazo. Nos pareció obligada la eliminación de los 55 pacientes que discontinuaron su seguimiento en el servicio antes de los 10 años de evolución, así como la de 7 paciente adicionales que tuvieron alguna visita aislada más allá de este tiempo., Las causas de esta discontinuación, en el contexto del funcionamiento e información registrada en nuestro sistema nacional de salud, las desconocemos en muchos de los pacientes. Sin embargo, aunque probablemente son heterogéneas, el cambio de domicilio fue una de las principales, relacionado en muchos casos con el abandono del domicilio de los padres. Un dato relevante es que las características al debut de este grupo no difieren de las de los pacientes incluidos en la evaluación final, a excepción de una mayor proporción de hombres, y el control glucémico medio durante los años de seguimiento fue similar al de los pacientes no discontinuados. En este contexto, consideramos que la eliminación de este subgrupo no tiene porqué condicionar un sesgo importante en nuestros resultados. En cambio, el mantenimiento de los 30 pacientes cuyo seguimiento se ha discontinuado tras una media de 13 años, y con peor control glucémico en el 2º quinquenio en comparación con los que siguen visitándose, es posible que pueda condicionar un sesgo en los resultados a largo plazo, tanto de control medio como de prevalencia de complicaciones tardías. No obstante, en el grupo total de pacientes estudiados, a los 13 años de evolución ya se habían detectado más del 40% de los casos de nefropatía, el 21% de retinopatía, el 14% de polineuropatía y 3 de los 4 casos de macroangiopatía, y algunas de ellas aparecidas en este grupo de pacientes, por lo que consideramos que su eliminación podría comportar un sesgo aún mayor.

## 2 Evolución de las pautas de insulina y requerimientos de insulina

La evolución de las pautas indica de hecho como ha ido evolucionando la insulinoterapia a lo largo de estos 20 años, a medida que han ido comercializándose los nuevos preparados. La pauta inicial mayoritaria era con insulina regular preprandrial en 3 dosis e insulina NPH nocturna, similar a la pauta de múltiples dosis subcutáneas del DCCT; la única diferencia era que, dado que en nuestro medio la hora de la cena es muy tardía en comparación con los horarios anglosajones, podíamos administrar la NPH nocturna conjuntamente con la insulina regular de la cena, y no desplazarla a la hora de acostarse; y esto sin condicionar un aumento de riesgo de hipoglucemia nocturna o un empeoramiento de la glucemia basal, pero representando en cambio una disminución del número diario de dosis administradas. Un porcentaje no despreciable de 22% de pacientes recibió aún tratamiento con 2 dosis de insulina al debut, pero los incluimos igualmente en el estudio ya que fue una decisión personal de los pacientes y/o sus familiares, y tanto los objetivos terapéuticos fijados como el resto de aspectos del tratamiento intensivo establecidos fueron los mismos que para los pacientes bajo múltiples dosis desde el principio; tanto es así que fueron cambiando rápidamente a pautas de múltiples dosis. Así mismo, el porcentaje de pacientes con ISCI, que era del 50% en el DCCT, era inicialmente inexistente en nuestro estudio, y el primer caso está registrado en un paciente a los 8 años de evolución; una vez esta terapia pasa a financiarse por nuestro sistema público de salud, el número de pacientes que la reciben se va incrementando progresivamente, hasta un 25% de pacientes a los 25 años de seguimiento. Finalmente, a medida que se comercializaron los análogos de insulina, se va produciendo un recambio en las pautas de múltiples dosis subcutáneas, con la instauración de pautas bolo basal con análogos de insulina rápida y lenta substituyendo progresivamente a las pautas de regular preprandrial y NPH nocturna, de manera que estas últimas desaparecen definitivamente en 2011. Estos datos reflejan la mejora de las pautas de insulinoterapia intensiva desde los primeros intentos de “sustitución fisiológica” de la secreción de insulina, con insulina regular preprandrial e insulina NPH nocturna, hasta las pautas actuales, con clara distinción entre los requerimientos basales y pandriales, como son las pautas bolo-basal con análogos de insulina y la infusión subcutánea continua de insulina. La evolución de las pautas de insulina observada documenta, por lo tanto, la evolución histórica de la insulinoterapia intensiva, desde sus inicios en pleno desarrollo del estudio DCCT hasta la actualidad, así como las mejoras en la

formulación de la insulina y tecnológicas que han permitido mejorar y facilitar su administración y utilización y que comentamos en la introducción<sup>16-28</sup>.

Los requerimientos de insulina el primer año tras el diagnóstico son de 0.48 UI/kg, reflejando la persistencia de la función parcial de la célula beta. Posteriormente, como era de esperar por la previsible reducción de la secreción endógena de insulina, los requerimientos aumentan progresivamente en los primeros 8 años, y a partir de los 9 años se mantienen estables alrededor de 0.7 UI/Kg/día a lo largo de todo el seguimiento. De forma similar a la cantidad de insulina producida por las personas sin diabetes, los requerimientos de insulina en los pacientes con diabetes tipo 1 sin reserva pancreática varían en relación con la edad, sexo, la actividad física, la ingesta, de alimentos o el grado de sensibilidad a la insulina, entre otros factores, pero en adultos los requerimientos medios suelen estar en torno a 0.7 UI/kg<sup>68</sup>. Los requerimientos de insulina son los esperables para la mayoría de los pacientes y se mantienen estables, y no apoyan por tanto la existencia de diferencias en los requerimientos atribuibles a las distintas pautas de insulina utilizadas. En la introducción comentábamos un estudio de nuestro grupo realizado en adolescentes<sup>24</sup>, en que la pauta con 3 dosis de mezclas fijas comportaba una hiperinsulinización, en comparación con las pautas con rápida y NPH o las pautas con análogos de insulina, a expensas de un incremento en la insulina basal. No obstante, ese grupo de pacientes no está incluido en este estudio, y las pautas con mezclas fijas se utilizaron de manera transitoria y en un subgrupo reducido de pacientes.

### **3 Evolución del control glucémico:**

#### **3.1 Control global:**

En nuestro estudio, el grado de control glucémico medio global alcanzado por los 138 pacientes a lo largo de 20.1±4.5 años de seguimiento desde el debut, es de una HbA1C media de 7.27±1%. Este valor medio de la HbA1c global del seguimiento era inferior al 8% en el 75.4% de pacientes, e inferior al 7% en un 43.5%. El grado de control obtenido es similar al obtenido en el grupo de TI durante el DCCT, en el que obtuvieron una HbA1C media de 7.3% a lo largo de 6.5 años de seguimiento. En el DCCT los pacientes tenían un tiempo de evolución medio de la diabetes de 5.6 años al inicio del estudio, que puede lógicamente condicionar un control más difícil que en pacientes de debut. No obstante, la mitad tenían menos de 5 años de evolución y un 21% tenían aún reserva pancreática<sup>11</sup>, y además el estudio termina tras 6 años de seguimiento, con un tiempo de evolución

medio de la diabetes de 12 años, mientras que en nuestro estudio éste es de 20 años.

Los niveles medios de HbA1C en la población afecta de diabetes mellitus 1, como era de esperar, disminuyeron tras la publicación de los datos del DCCT (tabla 14). Así, los valores de HbA1c se redujeron desde valores variables de 9 a 9.3% en los datos iniciales del estudio de Pittsburg (EDC) en el período 1986-88<sup>45</sup> o de 8.4% en el primer informe del Eurodiab en el periodo 1989-1991<sup>55</sup>, hasta valores alrededor de 7.9% a 8.2% hacia el 2004, sin grandes cambios posteriores hasta la actualidad, y con una prevalencia de pacientes con HbA1C < 7% también estable entre el 16 y el 22% en los estudios post-DCCT<sup>42-44,46-50,58</sup>. Si comparamos el grado de control obtenido en nuestra cohorte con el obtenido en los distintos estudios poblacionales en la etapa post DCCT, a los 20 años de evolución el control glucémico es algo mejor, con una HbA1C media de 7.7% y un porcentaje de pacientes con valor de HbA1c <7% del 26.8%. Así, los pacientes del DCCT/EDIC, asignados la mayoría de ellos a TI tras el ensayo, igualan su control glucémico a partir de los 5 años de la finalización del DCCT, con valores de 8.1% y 8.2% a los 5 años<sup>42</sup> y de 7.8% y 7.7% en el corte realizado en el 2006, con un 18.8% de pacientes con HbA1C media  $\leq$ 7% a los 24 años de evolución de la diabetes<sup>58</sup>. Paralelamente, en el estudio de Pittsburg (EDC)<sup>46</sup>, con pacientes de mayor tiempo de evolución, los niveles medios de HbA1C se han estabilizado alrededor de 8.5%, y en la última evaluación en el periodo 2004-07, el 16.8% presentaban una HbA1C <7%. En el corte transversal del estudio de Wisconsin publicado en el 2009<sup>44</sup>, con pacientes controlados desde el debut y con 14 a 20 años de evolución y un 96% de los pacientes bajo TI, el 22% tienen una HbA<sub>1c</sub> < 7%. A nivel europeo, el registro nacional sueco<sup>47,48,49</sup>, muestra resultados también estables a lo largo de los años, similares a los del estudio DCCT/EDIC, con valores de HbA1C en distintos cortes transversales entre 1997 y 2012 entre 7.9 y 8,1%, y con un porcentaje de pacientes con valores <7% entre el 16% (2012) y el 21.2% (2004). Finalmente, a nivel de España el estudio Diacam en Castilla la Mancha<sup>50</sup>, en el que el 82% de pacientes recibía terapia bolo-basal, la HbA1c media a los 19.4 años de evolución era de 7.8%, e < 7% en el 26% de casos.

Tabla 14: Comparación de diferentes estudios

	Sant Pau (n=138)	Dina-marca <sup>4</sup>	Eurodiab <sup>55,71</sup> (n=3250)	DCCT-EDIC <sup>58</sup>		Pittsburg <sup>58</sup> (n=88) #	Wisconsin <sup>44</sup> (n=442)	Registro sueco <sup>78</sup> (n=34856)
				TI (n=606)	TC (n=620)			
Año diagnóstico	85-94	<1930					87-92	
Año estudio	2012	1978	89-91	04-05	04-05	04-07	2009	2008-12
Edad	44.6±10.7		33±10	46.7±7	46.7±7	40±4	30.9±7	45.8±16.5
T.Evolución	20.1±4.5	>40	14.7±9.3	24±5	25±5	30±2	14-20	23±14.5
							*19.7±1.2	
HbA1C								
- Global	7.7±1.2		8.4±1.9	7.8±1.2	7.7±1.2	8.3±1.8	*8.0±1.5	8.1±2.4
- <7%	26.8%		16% "normal"	18.8%	18.8%	16.8%	22% (*23.7%)	16%
Retinopatía%								
- Total	16.4		45	-	-	-	86	-
- Proliferativa	2.9		10	10 (** 4.4)	25 (** 12.7)	43	8	
Nefropatía %	10.3						40	
Microalbuminuria%	9.4	-	21	11	15	25		9.1 †
Albuminuria ó IRC%	0.7	60	8	4.5	8	13		3.9 †
PNP %	11.6		21					
Macroangiopatía %	2.9	43	8 (ECV)	5	8	11	-	5.1 †† (CVD 4.0; AVC 1.1)
Obesidad %	16.7			31	28	27	22	14
Fumador activo %	38		31	15	12	15	-	12.1-12.5
Sedentarios%	29		45	-	-	-	-	18.0-22.4
Tto HTA%	27		10	42	45	42	30.4	43.3- 44.4
							*28.5	
Tto Estatinas%	42			38	36	32	17.9	39.2- 44.5
							*22.6	
cLDL <100%	45.3						63	48-49.5
Tto AAS %	30			40	43	25		20.8-25.6

\* Subgrupo de Wisconsin valorado a los 20 años de evolución (n=305)<sup>74</sup>.

# Subgrupo de estudio de Pittsburg que cumple los criterios de inclusión del DCCT

\*\* Subgrupo de prevención primaria del DCCT (tiempo evolución de 2.6±1.4 años a la entrada en el DCCT)

† Subgrupo del estudio sueco con 15 a 24 años de evolución de la diabetes

†† Datos del registro sueco del 2007, con 20 años de evolución media de la diabetes

### 3.2 Control glucémico en diferentes etapas y factores predictores:

La mayoría de estudios citados en el apartado anterior muestran resultados de control glucémico con datos transversales, y en alguna ocasión datos longitudinales parciales. En cambio, una aportación importante de nuestro estudio es el disponer de datos desde el diagnóstico, que nos permite por un lado evaluar el grado de control glucémico en diferentes períodos de seguimiento, y por otro lado conocer el control glucémico a lo largo de toda la evolución de la diabetes desde el debut.

Tras el debut, la HbA1C desciende hasta un valor mínimo de  $6.2 \pm 1.7\%$  a los 2 años, manteniéndose estable alrededor de  $6.5\%$  en los primeros 5 años y con un  $59.5\%$  de pacientes con HbA1C media  $<7\%$  en estos primeros 5 años. A estos resultados excelentes contribuye probablemente la persistencia de una cierta reserva pancreática residual, como reflejan unos requerimientos de insulina bajos en estos primeros años, y que facilita el control glucémico. La HbA1c se mantiene entre  $6.9\%$  y  $7.4\%$  de los 6 a los 11 años, y a partir de entonces permanece estable con valores anuales medios entre  $7.4$  y  $7.9\%$ , y una HbA1C media en la última evaluación de  $7.7 \pm 1.2\%$ , e  $<7\%$  en un  $26.8\%$  de pacientes. Estos datos coinciden con los hallazgos del registro nacional sueco<sup>48</sup>, que muestra que los niveles de HbA1C son más bajos ( $7.66\%$ ) y el porcentaje de pacientes con HbA1c  $<7.0\%$  mayor ( $35.9\%$ ) en los pacientes de menos de 10 años de evolución, pero que posteriormente son similares en los pacientes con un tiempo de evolución de la diabetes entre 10 y 39 años.

De los datos al debut, el único con cierto valor predictivo de un mejor control glucémico en los años posteriores es la presentación en hiperglucemia simple en vez de en cetosis- cetoacidosis ( $7.1$  vs  $7.4\%$ ;  $p = 0.09$ ). Como es de esperar también, los que llegaron a recibir tratamiento con 2 dosis inicialmente tienen un peor control glucémico en los primeros años que los pacientes que no lo recibieron, pero se igualan posteriormente, sin encontrarse diferencias globales de control. A partir del 2º año de evolución, el IMC se correlaciona con el control glucémico posterior, tanto global como a partir del 2º quinquenio (no llega a ser significativo en el período 21-25 años, probablemente por el menor número de pacientes). Finalmente, el control glucémico obtenido en los primeros años tras el debut es un buen predictor del control glucémico posterior, y de manera muy relevante, el nivel de HbA1c del tercer año tras el debut es un buen predictor de alcanzar el nivel de

HbA1c objetivo en los años subsiguientes, a lo largo de todo el seguimiento. Ya observamos esta asociación con la HbA1c del 1er año, si bien sólo se mantiene hasta los 14 años de evolución de la diabetes. Esta relación ha sido observada en otros estudios<sup>69</sup> y se ha relacionado con que el tratamiento más intensivo al inicio de la enfermedad se asocia a una mayor incidencia de remisión y mejor control glucémico<sup>70</sup>. En nuestra cohorte, las diferencias de control entre los pacientes no pueden atribuirse al tratamiento recibido, ya que todos están en terapia intensiva desde el debut, pero obviamente existen otras opciones, como la variabilidad biológica individual en la producción de insulina residual y la sensibilidad a la insulina, que pueden facilitar la consecución de un mejor control de la glucemia durante un período más largo, así como factores socio-familiares, conductuales y psicológicos, que pueden persistir en el tiempo. Sea como sea, independientemente de la causa o causas nuestros datos apoyan la existencia de un “carril de control glucémico” individual desde el primer año y especialmente desde tercer año de la diabetes tipo 1, que puede conducir a un mejor o peor control a largo plazo. La optimización del tratamiento al inicio de la enfermedad debe por tanto considerarse un objetivo prioritario para incrementar la probabilidad de mantener un buen control glucémico a largo plazo y reducir las complicaciones. Paralelamente, el mal control dentro de los primeros 3 años es particularmente indicativo de un mal control a largo plazo y debe alertar sobre la necesidad de realizar intervenciones dirigidas a la mejora del control lo más precozmente posible.

## **4 Factores de riesgo cardiovascular**

### **4.1 Evolución del IMC y prevalencia de sobrepeso–obesidad:**

Tradicionalmente, las personas afectadas de diabetes tipo 1 presentaban un peso normal o bajo y una tendencia tardía a desarrollar componentes del síndrome metabólico. Sin embargo, información creciente sugiere que la obesidad y el síndrome metabólico son cada vez más frecuentes en la población con diabetes tipo 1<sup>71-73</sup>.

El incremento de la edad es una de las causas principales del aumento de peso en la población general y también en la población con diabetes tipo 1. Esto justifica el incremento progresivo del IMC a lo largo del estudio, a medida que los pacientes se van haciendo mayores, y que se correlacione además con la edad al debut. A

pesar del incremento progresivo del IMC, durante los primeros 14 años de evolución la proporción de pacientes con normopeso es superior al 50%. A partir de los 19 años de evolución los pacientes con sobrepeso ya son mayoritarios (43.9%), y en la última evaluación tenían sobrepeso el 42.4%. La proporción de obesos también va aumentando, pero en menor grado, desde un 1.8% al debut hasta una prevalencia máxima del 20% a los 20 años de evolución y edad media de 44 años, y del 16.7% en la última evaluación. Aunque resulta difícil comparar datos a lo largo de 20 años con estudios transversales, el comportamiento de nuestra cohorte en cuanto a IMC parece bastante similar al de la población general española. Así, en el estudio ENRICA (Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España)<sup>74,75</sup> realizado en una muestra de población española constituida por 11991 personas mayores de 18 años entre junio 2008 y octubre 2010, la prevalencia global de obesidad fue del 22.9% y la de sobrepeso del 39.4%, siendo del 15% y 33.3% respectivamente en el subgrupo más joven (18-44 años). Si comparamos nuestros resultados con los de otras poblaciones con DM1 (tabla 14), la prevalencia de sobrepeso/obesidad es inferior a la observada en los estudios realizados en Norteamérica y próxima a la de los estudios realizados en Europa. Así, en el estudio de Wisconsin<sup>44</sup>, con una edad media de 30 años y a los 14-20 años de evolución, describen un 22% de obesidad y un 36% de sobrepeso. En el informe final del DCCT<sup>10</sup>, los pacientes en TI habían ganado de media 4.6 Kg más que los pacientes bajo TC a los 5 años, y al final del estudio habían mostrado un 33% más de riesgo de caer en sobrepeso-obesidad, y en el corte realizado en 2005 del EDIC-DCCT<sup>58</sup> (edad media de los pacientes 46 años), la prevalencia de obesidad era del 31% en el grupo inicialmente en TI y del 28% en los pacientes inicialmente en TC, partiendo del 1% y 2% respectivamente al entrar en el estudio. Así mismo, en un subgrupo del estudio de Pittsburg que cumplía los criterios de inclusión del DCCT, la prevalencia de obesidad en el 2006, con una edad media de 40 años, es de un 27%<sup>58</sup>. A nivel europeo, el registro sueco de 2008-2012<sup>48</sup>, en una población de pacientes con diabetes tipo 1 de edad media de 46 años y un tiempo de evolución de la diabetes de 23 años, la prevalencia de obesidad era alrededor del 14% y la de sobrepeso alrededor del 38%. Finalmente, en el estudio DIACAM<sup>50</sup> de Castilla la Mancha refieren una prevalencia de obesidad a los 19 años de evolución de la diabetes del 15%, con una edad media de 39 años.

En el estudio DCCT acuñaron el término de “doble diabetes” para referirse a los pacientes con diabetes tipo 1 que presentaban además un síndrome metabólico,

con el aumento subsiguiente de riesgo de complicaciones tanto micro como macrovasculares, y describían a los 9 años del estudio una prevalencia de síndrome metabólico, usando los criterios de la IDF<sup>64</sup>, del 45.4% en el grupo que recibió TI en la fase de intervención y del 27.2% en el que recibió TC, partiendo de prevalencias similares al inicio del ensayo (15 y 13%); las diferencias entre los dos grupos de tratamiento se atribuyeron al mayor incremento de peso con TI<sup>76</sup>. En los datos del año 2000 del estudio de Pittsburg, en pacientes más jóvenes (edad media de 30 años) y un peor control glucémico (HbA1 entre 10 y 11%), la prevalencia de síndrome metabólico usando los mismos criterios era de sólo el 8%<sup>77</sup>. A nivel de población general española, el estudio ENRICA refiere<sup>74,78</sup>, utilizando los criterios NCEP-ATPIII una prevalencia del 11.2% en la franja de 18-44 años, similar a nuestra cohorte. En población con DM1 española, un estudio reciente<sup>59</sup> describe en cambio una prevalencia sorprendentemente elevada del 26.8%, utilizando los mismos criterios, en una población con una edad media de 38 años y un tiempo de evolución de la diabetes de 15±11.8 años.

En nuestro caso, la prevalencia de síndrome metabólico al final del estudio, en los 116 pacientes (84%) de los que disponíamos del perímetro de la cintura en ese momento (edad media de 46 años y un tiempo de evolución de la diabetes de 21 años), era del 12.9% utilizando la definición de la IDF y del 10.3% si aplicamos los criterios de la NCEP-ATPIII<sup>65</sup>. Los pacientes con mejor control no tenían más obesidad y, a excepción del primer año del debut, no encontramos una correlación negativa entre el IMC y la HbA1C. De hecho, los pacientes que presentan síndrome metabólico al final del estudio sólo difieren al debut de los que no lo desarrollan en que ya tenían un mayor IMC (24.4 vs 20.5 Kg/m<sup>2</sup>; p<005). En la evolución posterior, presentan una evolución divergente de control metabólico, que pasa a ser significativamente peor a partir de los 10 años de evolución y el control glucémico global también es significativamente peor. En el mismo sentido, la correlación positiva entre el IMC a partir del 2º año de evolución con la HbA1C a partir del 2º quinquenio, y el peor control a largo plazo en los pacientes con sobrepeso u obesidad en los primeros años de evolución, son datos equivalentes, indicando que el sobrepeso/ obesidad precoz predispone a un mal control a largo plazo.

La valoración de todos estos datos en su conjunto, sugiere que el aumento de la prevalencia de sobrepeso/obesidad y de síndrome metabólico en la población con

diabetes tipo 1 reflejan las bien documentadas tendencias temporales en el sobrepeso/ obesidad y síndrome metabólico en la población general. Los cambios en el estilo de vida comunes a la población general serían la causa fundamental de este incremento, aunque se ha relacionado también con el control intensivo de la glucemia, tal como se objetivó en el estudio DCCT<sup>11</sup>, describiendo en el primer año del estudio una mayor ganancia de peso cuanto mayor era el descenso de la HbA1C. A pesar de ello, no podemos seguir considerando la obesidad y sus comorbilidades como algo ajeno a los pacientes con diabetes tipo 1, ya que afecta a una proporción relevante de pacientes y el exceso de peso en los jóvenes con diabetes tipo 1 puede contribuir a un mayor riesgo de complicaciones cardiometabólicas<sup>79,80</sup>. La presencia de síndrome metabólico se asocia con un riesgo adicional 2,5 veces mayor de desarrollar enfermedades cardiovasculares y mortalidad relacionada con la diabetes, ajustado por los factores de riesgo tradicionales y la nefropatía diabética<sup>81,72,73,82</sup>. Además, existe la posibilidad de que los pacientes con diabetes tipo 1 y obesidad severa desarrollen una diabetes tipo 2 y presenten "doble diabetes"<sup>83</sup>, lo que incrementaría la predisposición a desarrollar complicaciones cardiovasculares a largo plazo. Por todo ello, la atención de los pacientes con diabetes tipo 1, frecuentemente centrada únicamente en asegurar un buen control glucémico y el contaje de carbohidratos, precisa considerar el control del peso como un objetivo importante, e incorporar rutinariamente recomendaciones de estilo de vida y estrategias adecuadas para prevenir la ganancia del mismo desde los primeros años de la enfermedad.

#### 4.2 Tabaco y sedentarismo:

La proporción de fumadores en nuestra cohorte es elevada, con un 53% de fumadores al debut. Al final del estudio un 41% de pacientes no había fumado nunca y el 21% eran exfumadores, pero la prevalencia de fumadores activos aún era del 38%. Esta proporción es muy elevada si la comparamos con la de la población española mayor de 18 años (27.5% fumadores activos y 24.6% exfumadores) en el estudio ENRICA, pero similar a la de la población de 18-44 años, donde el 35% eran fumadores activos y un 19.1% exfumadores<sup>75</sup>. La prevalencia de fumadores en nuestra cohorte también es claramente superior a la observada en distintas cohortes de pacientes con DM1 (tabla 14): desde un 31-33% a los 25 años de evolución en el estudio de Pittsburg<sup>46</sup>, o un 31% en el Eurodiab<sup>66</sup>, a un 20.5% (TI) y 21.6% (TC) de fumadores activos al inicio del DCCT,

que baja al 15% y 12% respectivamente a los 12 años del EDIC<sup>58</sup>; finalmente, en el informe 2008-12 del registro sueco, con una edad media de 45 años y un tiempo de evolución medio de la diabetes de 23 años<sup>48</sup>, la proporción de fumadores activos osciló entre 12.1% y 12.5%. Sólo hemos encontrado una prevalencia de fumadores activos similar a la nuestra (37.8%) en un estudio transversal español realizado en 2008 sobre una población de 291 pacientes afectados de diabetes tipo 1, con una edad media de 38 años<sup>59</sup>. Aunque el papel relativo del tabaquismo en la fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares en la población con DM1 no está definido, no existen razones para pensar que su contribución no sea como mínimo similar a la de la población general, e incluso superior como ocurre en la diabetes tipo 2. En este contexto, la elevada prevalencia de fumadores en nuestra cohorte debe considerarse inadmisibles y probablemente refleja un abordaje insuficiente por nuestra parte, que debe ser corregido.

Analizamos seguidamente los hábitos de actividad física, y la población española adulta es generalmente muy sedentaria<sup>74</sup>, de tal manera que sólo un 14% puede considerarse activa, incluyendo la actividad física en el trabajo o el tiempo libre, y un 44.6% no realiza la actividad física recomendada en tiempo libre ( $\geq 150$  minutos de actividad moderada a la semana o  $\geq 60$  minutos de actividad vigorosa). En nuestro estudio, al debut de la diabetes el 43% se definía como sedentario, bajando al 29% al final del estudio. Por lo tanto, a diferencia del tabaquismo, la promoción de la actividad física debe considerarse un aspecto positivo de la atención que reciben nuestros pacientes. No obstante, el valor de este dato es dudoso, ya que es difícil de recoger objetivamente, y de hecho pocos trabajos epidemiológicos en DM1 lo reportan. En el último informe del registro sueco el 18-22.4% de pacientes con DM1 se etiquetaron de sedentarios<sup>48</sup>, y en el Eurodiab describen un 45% de pacientes con baja actividad física<sup>66</sup> (tabla 14).

### 4.3 Dislipemia:

Los pacientes con diabetes tipo 1 mal controlados suelen presentar alteraciones lipoproteicas, siendo el efecto más desfavorable en las mujeres que en los hombres, y la optimización del control glucémico normaliza o mejora las concentraciones en ambos sexos<sup>84</sup>. La alteración más prevalente es el cHDL bajo, y la proporción de pacientes con concentraciones de cLDL  $> 100$  mg / dL y  $> 130$  mg/dL se redujo de 78% y 42% en situación de mal control a 66% y 26% después

de la optimización del control<sup>84</sup>, por lo que una proporción importante de pacientes pueden requerir intervención hipolipemiante adicional.

Igual que para la población general, el tratamiento farmacológico de elección para reducir el riesgo cardiovascular en la población con DM1 son las estatinas. Sin embargo, a diferencia de la población con DM2, donde se dispone de datos abundantes y consistentes sobre la eficacia de las estatinas en la prevención de eventos cardiovasculares, la información en los pacientes con DM1 se limita al metanálisis del “Cholesterol Treatment Trialists Collaboration” (CTT)<sup>85</sup>. Este metanálisis, en el que se incluyeron 1.466 pacientes con diabetes tipo 1 con una media de edad de 55 años y la mayoría de ellos con eventos previos de ECV, mostró una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares con las estatinas (RR = 0,79; IC95%, 0,62-1,01) similar a la observada en la DM2. Hasta la actualidad no se dispone de datos sobre la eficacia del tratamiento con estatinas en los pacientes con edad < 40 años y diabetes tipo 1, por lo que la decisión de introducirla debe tomarse de forma individualizada para cada paciente, considerando las ventajas e inconvenientes, así como la opinión del paciente. Esto justifica que la indicación de tratamiento hipolipemiante en la población con diabetes tipo 1 ha ido variando en el tiempo y resulta difícil comparar los resultados de diferentes estudios. A pesar de esto, el tratamiento hipolipemiante es el dato más habitualmente recogido en los estudios, dado que los niveles de lípidos están interferidos por el tratamiento y son aún más difíciles de comparar. En nuestro trabajo, llegan a recibir tratamiento hipolipemiante el 42% de los pacientes, en todos los casos en forma de estatinas e instaurado de media a los 17 años de evolución de la diabetes, y la prevalencia sube hasta el 53% en los que llevan 24 años de evolución. El porcentaje de pacientes con cLDL <100 mg/dL oscila desde un valor mínimo del 21% a los 3 años de evolución hasta un máximo del 62% a los 25 años, alcanzando una prevalencia del 45.3% al final de estudio, con una edad media de 44.6 años y una evolución media de 20 años. El porcentaje de pacientes con niveles de cLDL <130 mg/dL, es mucho más elevado, desde un mínimo del 57% a los 3 años de evolución hasta un máximo del 95% a los 25 años, y con una prevalencia del 78.6% al final del estudio. El informe de 2012 del registro sueco muestra datos similares en una cohorte superponible: a los 24 años de evolución media de la diabetes y 45 años de edad, entre el 39.2% y el 44.5% de los pacientes recibían tratamiento hipolipemiante, en los últimos 4 años, y entre el 48 y el 49.5% de pacientes tenían los niveles de cLDL <100 mg/dL<sup>48</sup>. En el corte del

2005 del estudio DCCT-EDIC, en pacientes con características también superponibles a los de nuestra cohorte (edad media de 46 años y tiempo de evolución de 24 y 25 años en las ramas de TC y TI respectivamente)<sup>58</sup>, la proporción de pacientes que recibían tratamiento con estatinas era de 36% y 38%; en el siguiente análisis, con 28 años de evolución de la diabetes, la prevalencia de dislipemia, definida como tratamiento hipolipemiante o cLDL >130 mg/dL, era del 65%<sup>43</sup>. Finalmente, en población americana más joven (30 años de edad media) y con menor evolución de la diabetes (14-20 años), el 63% de pacientes en el estudio de Wisconsin<sup>44</sup> alcanzan un cLDL <100 mg/dL.

Como hemos indicado, la interpretación de los resultados es difícil ya que, especialmente en los pacientes con edad < 40 años, no hay recomendaciones bien establecidas para la indicación del tratamiento hipolipemiante y la decisión es individualizada para cada paciente, según el criterio del médico responsable. Si tenemos en cuenta la edad y la proporción de pacientes tratados con estatinas en los diferentes estudios antes mencionados y en el nuestro, probablemente reciben tratamiento con estatinas pacientes en los que la indicación sería discutible en la actualidad, considerando las recomendaciones de 2015 de la American Diabetes Association (ADA)<sup>86</sup>.

#### 4.4 HTA:

La prevalencia de hipertensión es mayor en los pacientes con DM1 que en la población general, pero desafortunadamente no hay ensayos de intervención sobre la presión arterial dirigidos a evaluar eventos cardiovasculares en esta población. Actualmente la ADA<sup>86</sup> recomienda la medición de la presión arterial en cada visita, e iniciar tratamiento con medidas de estilo de vida y/o farmacológico para mantener la presión arterial <140/90 mm Hg; apunta a que en determinados pacientes, especialmente los jóvenes, se podría ser más estrictos y mantener la presión arterial <130/80 mmHg. Sin embargo, en recomendaciones previas los objetivos eran más estrictos y, consecuentemente, la indicación del tratamiento hipotensor se realizaba con cifras de presión arterial inferiores a las actualmente consideradas para establecer el diagnóstico de hipertensión arterial. Estos aspectos limitan la valoración de las cifras de TA y el diagnóstico de hipertensión, de manera que, como la mayoría de estudios, recogemos datos sobre pacientes con el diagnóstico de HTA, o bien que reciben tratamiento con antihipertensivos. Como factor de confusión, además de la no recogida de los criterios de indicación

en cada uno de los casos, debe tenerse en cuenta que en un cierto porcentaje de pacientes esta indicación obedece a la presencia de microalbuminuria y no a cifras elevadas de TA.

En nuestra cohorte reciben tratamiento antihipertensivo el 27% de pacientes, instaurado de media a los 16 años de evolución y se incrementa hasta el 31% en los que llevan 25 años de evolución. En el estudio ENRICA<sup>74,75</sup>, la prevalencia global de HTA en población española adulta es del 33%, aunque sólo es conocida en el 59.4% de casos, y de éstos sólo se trata farmacológicamente el 77.8%. Por lo tanto, la prevalencia de tratamiento antihipertensivo en población general española se reduce al 15.5%, menor que la observada en nuestra cohorte. La diferencia podría justificarse, además de por la posible mayor prevalencia en la diabetes tipo 1, tanto por el elevado porcentaje de sujetos con HTA no identificada en la población general como por el hiperdiagnóstico en la población con DM1.

En cuanto a población afecta de DM1 (tabla 14), en el DCCT-EDIC ningún paciente recibía tratamiento antihipertensivo al inicio del estudio, como criterio de inclusión, y a los 12 años del EDIC (46 años de edad y 24-25 años de evolución de la diabetes), reciben IECAs o ARA2 el 45% de los del grupo inicialmente en TC y el 42% de pacientes del grupo inicialmente en TI<sup>58</sup>. En el registro sueco, la proporción de pacientes con tratamiento hipotensor en el período 2008-12<sup>48</sup> fue similar (43.3 a 44.4%), mientras que en el Eurodiab sólo recibían tratamiento antihipertensivo el 10% de pacientes<sup>66</sup>.

## 5 Complicaciones tardías

Nuestro estudio es un claro ejemplo de que la instauración de un tratamiento intensivo desde el debut de la diabetes, con la incorporación progresiva de las distintas mejoras tanto técnicas como farmacológicas que han ido apareciendo, permiten mantener un buen control glucémico a largo plazo, y obtener una baja prevalencia de complicaciones tardías. A 20 años de seguimiento medio, sólo el 29% de pacientes presentan complicaciones crónicas en conjunto, y leves en la mayoría de los casos. Analizadas por separado, la retinopatía afecta a 23 pacientes o al 16.4% de casos, diagnosticada de media a los 17 años de evolución, y es incipiente en la mayoría de casos. Tan sólo encontramos 4 casos de retinopatía proliferativa, diagnosticados tras 21 años de evolución y representan una prevalencia del 2.9%. En cuanto a la nefropatía diabética, afecta a 14 pacientes o al 10.3% de casos, y se limita práctica exclusivamente a una nefropatía incipiente con microalbuminuria, con un solo caso de

nefropatía establecida, que ha acabado en el único caso de insuficiencia renal. Los 13 casos de microalbuminuria no han evolucionado después de 5 años (diagnóstico a los 16.3 años de evolución y seguimiento de 21.4 años de media). Además, en 9 de ellos cursa como única complicación de la diabetes, y en muchos casos es intermitente, y si bien este dato está lógicamente interferido por la instauración de tratamiento con IECAs, queda la duda de que la prevalencia real de nefropatía incipiente sea incluso más baja. La polineuropatía periférica se diagnosticó en 16 pacientes o el 11.6% de casos, y en 6 de ellos cursa también como única complicación. Finalmente, sólo hay 4 casos (2.9%) de macroangiopatía, siendo uno de ellos en una mujer que presentó un AVC a los 8 años de evolución de la diabetes, con una edad de 63 años, y que en la última revisión, a los 20 años de evolución y con 75 años de edad aún no presenta microangiopatía.

En la tabla 14 se resumen los datos sobre la prevalencia de las diferentes complicaciones y factores de riesgo cardiovascular en nuestro estudio comparado con los de los principales estudios en la diabetes tipo 1, considerando la edad y el tiempo de evolución de la diabetes. Las prevalencias de complicaciones tardías son sistemáticamente inferiores en nuestro estudio. Lo son respecto a estudios históricos como el de Deckert de 1978<sup>4</sup>, que describía la historia natural de la diabetes tras la comercialización de la insulina, o en los previos al DCCT como el Eurodiab<sup>55,66</sup>, con un 45% de retinopatía tras 15±9 años de evolución (10% de retinopatía proliferativa), un 30.6% de nefropatía (8% de macroalbuminuria o insuficiencia renal crónica) y un 8% de enfermedad cardiovascular. Lo son también respecto a los estudios publicados en la era post DCCT, en la que ya está generalizado el uso de terapia intensiva. Así, en el estudio observacional de Wisconsin<sup>44,67</sup> describen en el 2009, a 15-20 años de evolución de la diabetes, una prevalencia global de retinopatía del 86% y de retinopatía proliferativa del 8%, y que un 40% de pacientes están bajo tratamiento por albuminuria, sin especificar el grado. En el DCCT/EDIC<sup>24</sup>, la cohorte inicialmente bajo TC presenta en 2004-2005, con 25 años de media de evolución de la diabetes, prevalencias del 25% de retinopatía proliferativa, del 8% de macroalbuminuria o insuficiencia renal y del 8% de enfermedad cardiovascular. Analizados en un período similar (2004-2007), la prevalencia de retinopatía proliferativa, macroalbuminuria y enfermedad cardiovascular son aún mayores (43%, 13% y 11%, respectivamente) en el subgrupo del Estudio de Pittsburg que cumplían los criterios de inclusión del DCCT, siendo una población más joven pero con 5 años más de evolución media de la diabetes. Los pacientes del DCCT/EDIC bajo TI desde el inicio del estudio muestran

prevalencias de complicaciones más bajas a los 24 años de evolución (10% de retinopatía proliferativa, 4.5% de macroalbuminuria o insuficiencia renal y 5% de enfermedad cardiovascular), pero siguen siendo superiores a las observadas en nuestra cohorte. No disponemos de datos de neuropatía, pero en este mismo análisis los pacientes inicialmente bajo TI en el DCCT, los inicialmente bajo TC, y los del subgrupo del estudio de Pittsburg presentan una prevalencia de amputaciones del 1.3%, 1.1% y 2% respectivamente, sin especificarse si son atribuibles a macroangiopatía o a neuropatía. Finalmente, el estudio poblacional sueco describe<sup>48</sup>, en el período 2008-2012, una prevalencia de microalbuminuria del 9.1% en los pacientes con 15-24 años de evolución, similar a la nuestra, pero con una prevalencia añadida de 3,9% de nefropatía establecida, y una prevalencia de macroangiopatía del 5.1% en el 2007, tras una evolución media de la diabetes de 20 años<sup>47</sup>.

Los principales factores relacionados con el desarrollo de complicaciones tardías son el tiempo de evolución de la diabetes, los factores de riesgo cardiovascular y el control glucémico. Las diferentes prevalencias de complicaciones tardías entre estos estudios deberían por tanto explicarse por diferencias entre estos factores.

Si analizamos las diferencias en los factores de riesgo cardiovascular, no parecen suficientemente relevantes para explicar las diferentes prevalencias de complicaciones tardías. La tasa de fumadores activos es alarmantemente elevada en nuestro grupo, y a excepción del Eurodiab en que es más similar, dobla o triplica la prevalencia de los otros estudios. En cuanto a hábitos sedentarios, es un dato subjetivo y poco recogido, describiéndose como más sedentarios los pacientes del Eurodiab y más activos los del estudio sueco, en comparación con nuestros pacientes. Al analizar la prevalencia de dislipemia e HTA, como ya hemos indicado, la comparación es compleja al utilizarse definiciones heterogéneas y sometidas a cambios en el tiempo. La prevalencia de tratamiento antihipertensivo es más baja en el Eurodiab, de acuerdo con las recomendaciones de tratamiento menos agresivas en la época en que se realizó ese estudio, y similar en el estudio de Wisconsin, en que los pacientes son más jóvenes y con menor tiempo de evolución de la diabetes, pero en el resto de estudios es más elevada que en nuestra cohorte. En relación a la dislipemia, el porcentaje de pacientes tratados con estatinas en nuestra cohorte es similar a la del estudio sueco, y discretamente más bajo en el DCCT y en el subgrupo de Pittsburg. Sólo el estudio de Wisconsin muestra tasas menores de tratamiento con estatinas, juntamente con una mayor prevalencia de niveles de cLDL <100 mg/dL, probablemente en relación con ser

una población más joven y con una diabetes menos evolucionada. Finalmente, la prevalencia de obesidad en nuestro estudio es similar a la del registro sueco, pero es menor que la observada en todos los estudios americanos, así como la prevalencia de síndrome metabólico, aunque de este último tenemos pocos datos, y este hecho sí podría contribuir a la menor incidencia de complicaciones en nuestra cohorte<sup>87,82,88,89</sup>. En este sentido, un estudio practicado en nuestro entorno en 2008<sup>59</sup> refiere un prevalencia de complicaciones del 37.8%, claramente superior a la nuestra, aun siendo pacientes de menor tiempo de evolución pero con mayor prevalencia de síndrome metabólico, y apoya el potencial papel de la obesidad y el síndrome metabólico en el desarrollo de las complicaciones en la diabetes tipo 1; especialmente teniendo en cuenta que los pacientes son más jóvenes (edad media 38 años), las tasas de tabaquismo activo y tratamiento antihipertensivo son similares a las de nuestra cohorte (37.8 y 25.4% respectivamente), y el perfil lipídico es mejor (cLDL medio de 100.0 mg/dL y tratamiento hipolipemiante en el 29.6% de pacientes).

Si analizamos específicamente nuestro estudio, los pacientes que desarrollaron complicaciones respecto a los que no las desarrollaron, no presentaban más factores de riesgo cardiovascular durante el seguimiento, excepto un perfil lipídico más desfavorable en algún momento del seguimiento. La proporción con tratamiento hipolipemiante tendía a ser mayor, y podría explicar esta ausencia de diferencias más marcadas en los parámetros lipídicos. La proporción de pacientes con tratamiento hipotensor era superior en los pacientes con complicaciones, pero limitado a los pacientes con nefropatía, por lo que al menos en parte esta mayor proporción de tratamiento es consecuencia de la detección de la nefropatía, y no de una mayor prevalencia de HTA que en la población que no desarrolla nefropatía. Tampoco encontramos diferencias significativas en cuanto a IMC en ningún tiempo del seguimiento entre los pacientes con y sin complicaciones. Sin embargo, la prevalencia de sobrepeso/obesidad durante los primeros años de evolución de la diabetes, en los pacientes de más de 20 años en el momento del debut, y la de síndrome metabólico en la evaluación final, era mayor en los pacientes que han desarrollado alguna complicación respecto a los que no.

En cuanto al tiempo de evolución de la diabetes, Pirart estableció en la década de los 70<sup>5,6</sup> que el desarrollo de las complicaciones era proporcional al tiempo de evolución de la diabetes, y tradicionalmente se describía que tras 15 años de evolución la práctica totalidad de los pacientes presentaban retinopatía diabética en mayor o menor grado<sup>7,67</sup>. Tras la instauración y generalización de la terapia intensiva en el manejo de

los pacientes afectados de diabetes tipo 1, los datos disponibles apuntan a que se está modificando la historia natural de la enfermedad. Sin embargo, el tiempo de evolución sigue siendo un factor primordial en la aparición de complicaciones tanto micro como macrovasculares. Las sucesivas publicaciones del estudio DCCT-EDIC son un ejemplo paradigmático de cómo van aumentando las prevalencias de las distintas complicaciones a medida que aumenta el tiempo de evolución de la diabetes<sup>10,31,42,43,56-58</sup> en la era de la terapia intensiva, aunque con prevalencias mucho menores a las descritas con anterioridad a este estudio. Así, a los 30 años de evolución<sup>58</sup> los pacientes inicialmente en TI en el DCCT presentan una prevalencia de retinopatía proliferativa del 21%, de nefropatía establecida del 9% y de macroangiopatía del 9%. Incluso en los pacientes inicialmente en TC, pero mayoritariamente en TI desde su inclusión en la fase observacional del EDIC, estas prevalencias son mucho más elevadas (50%, 25% y 14%), pero menores a las descritas en los años previos a la TI. No obstante, analizando el tiempo de evolución de la diabetes en los estudios resumidos en la tabla 14, en comparación a nuestra cohorte, es claramente mayor en el estudio histórico danés y en la cohorte analizada del EDC, y algo inferior en el Eurodiab, pero en el resto de estudios las diferencias son menores. En consecuencia, el papel del tiempo de evolución de la diabetes en la justificación de las diferencias en la prevalencia de las complicaciones tardías debería ser menor. Finalmente, en relación a nuestra cohorte, los pacientes con complicaciones tardías las desarrollan tras un tiempo de evolución medio de  $16.3 \pm 3.9$  años, que es menor al tiempo de evolución de los pacientes que no las han desarrollado en la última evaluación ( $19.6 \pm 4.7$  años;  $p < 0.0001$ ).

Analizamos seguidamente el control glucémico como potencial responsable de las diferencias en complicaciones tardías. A excepción del estudio danés, del que no disponemos de datos de HbA1c, y del Eurodiab, los datos del resto de estudios se han recogido en la era post DCCT, con una gran mayoría de pacientes bajo terapia intensiva. El control glucémico en el momento del estudio es peor que en nuestra cohorte tanto en el Eurodiab como en el subgrupo de Pittsburg, pero en cambio, tanto en los 2 subgrupos del DCCT como en el estudio de Wisconsin y en el registro sueco, el control glucémico es muy similar, con valores medios de HbA1C entre 7.7% y 8.1% comparado con un valor medio de HbA1C de 7.7% en nuestro grupo. Incluso en el estudio de nuestro entorno realizado en 2008<sup>59</sup> y que mostraba mayor prevalencia de complicaciones con menor tiempo de evolución, la HbA1C media es similar a la nuestra ( $7.7 \pm 1.4\%$ ). No obstante, la glucemia en el momento del estudio no refleja la

carga glucémica global, y cada vez disponemos de más datos que apoyan la existencia de una memoria metabólica, según la cual el mantenimiento de un control óptimo de la glucosa durante las fases iniciales de la diabetes tiene efectos beneficiosos en la prevención de complicaciones a largo plazo. Este concepto de memoria metabólica, definido inicialmente por los autores del DCCT/EDIC<sup>42,60</sup> tras sus observaciones sucesivas y ampliado posteriormente en distintos trabajos y revisiones<sup>62,90,91,92,93</sup>, postula que un entorno euglucémico temprano, mantenido durante suficientemente tiempo, modificaría el proceso patogénico de las complicaciones, enlenteciéndolo de manera definitiva. La primera referencia a este hecho se realizó ya en los años 60, en la era anterior a la medición de la HbA1c, y basándose en observaciones del porcentaje glucosuria describieron que la prevalencia de retinopatía en pacientes con buen control inicial y mal control posterior era similar a la de los pacientes con buen control en todo momento (36 y 38% respectivamente), mientras que en los pacientes con mal control inicial y buen control posterior se parecía a la de los pacientes con mal control mantenido desde el principio (55 y 60% respectivamente). Concluían que el buen control en los primeros 5 años de evolución de la diabetes se mostró protector contra la retinopatía proliferativa<sup>94</sup>. El efecto protector no obstante no sería una eliminación del riesgo de complicaciones<sup>42,60</sup>, sino sólo de enlentecimiento del proceso, por lo que el buen control no debe limitarse a los primeros años de evolución de la diabetes sino que ha de mantenerse en el tiempo, de tal forma que cuanto mayor es la exposición a un entorno euglucémico, definido como una HbA1C <7%, mayor es la protección contra el desarrollo de complicaciones tardías, tanto micro como macrovasculares<sup>60</sup>. En contraposición, cuanto más tiempo se mantiene una exposición crónica a la hiperglucemia, mayor es el riesgo de desarrollar complicaciones tardías en el futuro. Los mecanismos por los cuales se produce la memoria metabólica, no obstante, no están dilucidados. Se postula, como uno de los mecanismos principales, que un entorno hiperglucémico mantenido en un momento crítico de la evolución de la diabetes provocaría un acúmulo de productos finales de glicación (AGES) en los órganos diana y las células vasculares. Este acúmulo alteraría la función mitocondrial e induciría una superproducción de radicales libres que estarían en la base de la génesis de las complicaciones crónicas de la diabetes<sup>90,91,93</sup>. Esta glicación y sus efectos puede ser irreversible o al menos persistir a lo largo de varios años, incluso a pesar de mejorar el entorno glucémico, y explicaría que la prevalencia de complicaciones en un momento determinado no se relaciona con la glucemia o la HbA1c del mismo momento, sino con la HbA1c media de los años

precedentes. Hasta la fecha, los datos disponibles tanto en diabetes tipo 1, centrado básicamente en los trabajos del del DCCT/EDIC<sup>13,42,43,56-58,60,61</sup>, como en diabetes tipo 2, centrados en los trabajos del UKPDS<sup>95,96</sup> sugieren que el efecto protector de un entorno euglucémico es mayor cuanto se instaura en las fases iniciales de la más precoz se instaura<sup>97</sup>, aunque no queda claro el mecanismo. Paralelamente, un entorno euglucémico desde el debut de la enfermedad ayuda a mantener la secreción endógena de insulina y ésta, a su vez, permite mantener más fácilmente un buen control metabólico, por lo que ya desde los primeros trabajos del EDIC se recalca la importancia de iniciar un manejo intensivo de la diabetes lo más pronto posible tras el diagnóstico de la diabetes<sup>97</sup>.

La memoria metabólica explica la mayor prevalencia de complicaciones a los 18 años de seguimiento en el subgrupo del DCCT/EDIC expuesto inicialmente a TC respecto al grupo inicialmente bajo TI, a pesar de mantener un control glucémico equivalente en el seguimiento del EDIC. Los resultados del DCCT/EDIC ponen de manifiesto que el efecto beneficioso del control glucémico estricto obtenido en la fase de intervención en el grupo bajo TI, se mantiene a largo plazo, a pesar de relajarse el control en la fase de observación e igualarse a los 5 años del mismo con el de los pacientes inicialmente bajo TC. Este efecto protector se ha demostrado para las complicaciones microvasculares, aunque va perdiendo potencia a medida que pasan los años, pero también para las complicaciones macrovasculares, tras 18 años de seguimiento. La memoria metabólica también justificaría la mayor prevalencia de complicaciones en los estudios EDC y Wisconsin, reflejando la carga hiperglucémica adquirida previamente, ya que la mayoría habían recibido tratamiento con TC y presentaban un control glucémico muy deficiente. Así, los pacientes del estudio de Wisconsin presentaban una HbA1 media a lo largo de los 3 primeros años del debut de 10.3%<sup>98</sup>, equivalente aproximadamente a una HbA1C de 8.3%, y los pacientes del EDC presentaban niveles de HbA1c alrededor del 9-9.3% hasta 1994-96<sup>46</sup>. La memoria metabólica explica también la mayor prevalencia de complicaciones en el grupo del DCCT inicialmente bajo TI respecto a nuestra cohorte, ya que los pacientes incluidos en el en el DCCT tenían un tiempo de evolución medio de 5 años, y el control glucémico era deficiente en ese momento, con una HbA1C media de 9.0% en las mujeres y de 8.6% en los hombres<sup>11</sup>. De hecho el subgrupo de prevención primaria del DCCT inicialmente bajo TI, con un tiempo de evolución medio de 2.6 años al entrar en el estudio, es el que muestra una prevalencia de retinopatía proliferativa más similar a la nuestra. A nivel de complicaciones macrovasculares, en un estudio del registro

sueco<sup>49</sup> encuentran una mayor prevalencia de mortalidad global y cardiovascular en una población diabética de 20 años de evolución que ha mantenido una HbA1c <7% a lo largo de 8 años de seguimiento, comparándola con la de una población control (RR de 2.36 y 2.92 respectivamente). Descartan que sea atribuible a otros factores de riesgo cardiovascular clásicos y a la falta de tratamientos cardioprotectores, pero desconocen el control glucémico previo al estudio, por lo que no se puede extrapolar sus resultados a una población diabética que haya estado en control glucémico óptimo desde el debut de la enfermedad. Finalmente, un estudio publicado recientemente<sup>99</sup> enfatiza la importancia del control glucémico en los primeros años de evolución de la diabetes tipo 1. Los autores calculan el control glucémico previo, mediante una media de las HbA1C anuales previas, y su efecto sobre el desarrollo de retinopatía a los 20 años de evolución. A través de un modelo matemático demuestran que, cuantos más años desde el debut desconocemos la HbA1C, menor valor predictivo tiene la HbA1c media para predecir la aparición de retinopatía.

En nuestro trabajo, los pacientes mantienen un buen control glucémico a lo largo de todo el seguimiento, con una HbA1C media global del 7.3%, pero el control glucémico fue especialmente excelente en los primeros años de evolución, con un valor medio de la HbA1c en los primeros 5 años de  $6.5 \pm 1.3\%$  e <7% en el 59.5% de pacientes. El desarrollo de complicaciones, tanto globalmente como de cada una de ellas se relaciona con el control glucémico medio a lo largo de toda la evolución. Sin embargo, lo más relevante sería que, a excepción de la macroangiopatía, en que no llega a ser significativo, en relación probablemente con su baja prevalencia hasta el momento, los pacientes con mejor control glucémico en estos primeros 5 años desarrollan menos complicaciones a largo plazo. El punto de corte de HbA1C media en estos primeros años de 7.23% ha sido el que se ha mostrado más discriminante para predecir el desarrollo posterior de complicaciones, de tal manera que el grupo de tan sólo 30 pacientes con un control por encima de este valor concentra casi la mitad de los pacientes que desarrollan posteriormente complicaciones. Este punto de corte es sólo discretamente superior al punto clásico de 7% utilizado para definir el entorno euglucémico protector para complicaciones microangiopáticas.

Por último, destacaríamos que, además de la baja prevalencia de complicaciones, en la gran mayoría de casos éstas son incipientes y no progresan tras varios años de su detección. Los resultados de prevención secundaria del DCCT<sup>10</sup> demostraban que la TI disminuye la progresión de la retinopatía preexistente o de la microalbuminuria hacia nefropatía establecida. Indicaban por tanto que aún después de desarrollar

complicaciones tardías tras un entorno glucémico previo desfavorable, la optimización del control durante un período prolongado podía generar una nueva memoria metabólica, que modificaría el curso evolutivo de las complicaciones pre-existentes. En el mismo sentido, los resultados de la prolongación de los estudios ACCORD<sup>100</sup> y VADT<sup>101</sup> demostraban este efecto de la optimización del control sobre los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 de larga evolución. En nuestra cohorte, el mantenimiento de un buen control glucémico a largo plazo, con HbA1C estable alrededor de 7.7% a partir de los 11 años de evolución hasta el final del estudio, constituiría esta segunda memoria metabólica en los pacientes que han desarrollado alguna complicación, y podría estar en la base de la falta de progresión de la mayoría de estas complicaciones.

**CONCLUSIONES**



1. La evolución de las pautas de insulina refleja la historia de la insulinoterapia intensiva desde sus inicios, en pleno desarrollo del estudio DCCT, hasta la actualidad.
2. Independientemente de la pauta de insulinoterapia intensiva utilizada, los requerimientos diarios de insulina en los pacientes con diabetes tipo 1 sin reserva pancreática son de 0.7 UI/Kg,
3. La terapia intensiva desde el debut permite conseguir una carga euglucémica durante los 5 primeros años en el 60% de los pacientes, y en más del 75% una carga glucémica aceptable durante 20 años.
4. La HbA1C en los primeros años tras el debut de la diabetes tipo 1, especialmente la del tercer año, constituye un buen predictor del control glucémico a largo plazo, lo que apoya la existencia de un “carril de control glucémico” individual que se adquiere precozmente.
5. El sobrepeso/ obesidad precoz se asocia al desarrollo de síndrome metabólico y ambos se relacionan con peor control glucémico.
6. Las prevalencias de sobrepeso/obesidad y de síndrome metabólico en la población con diabetes tipo 1 son similares a las de la población general y reflejan las tendencias actuales.
7. Por su prevalencia y repercusiones, no se puede seguir considerando la obesidad y sus comorbilidades ajenas a los pacientes con diabetes tipo 1.
8. El control de la dislipemia y la presión arterial es adecuado, pero la proporción de fumadores es alarmantemente elevada.
9. Tras 20 años de evolución, menos de 1/3 de los de pacientes presentan complicaciones crónicas, siendo en su mayoría incipientes y no progresivas.
10. La baja incidencia de las complicaciones y la no progresión en la mayoría de los pacientes, indican que la terapia intensiva modificó la historia natural de la diabetes tipo 1 que conducía al desarrollo de complicaciones en prácticamente la totalidad de los pacientes.
11. El control glucémico global, pero sobretodo la carga glucémica en los primeros 5 años, se relaciona con el desarrollo de las complicaciones a largo plazo, lo que apoya el concepto de memoria metabólica.
12. El grado de control glucémico y la prevalencia de obesidad/síndrome metabólico podrían justificar la menor tasa de complicaciones de nuestra cohorte respecto a otros estudios.

## **General**

En la diabetes tipo 1, la adopción de un programa de tratamiento intensivo desde el debut de la enfermedad y la incorporación progresiva de los avances en los preparados de insulina y tecnológicos, permite conseguir y mantener a largo plazo un control glucémico adecuado en la mayoría de pacientes. Ello se asocia con una baja prevalencia de complicaciones tardías, modificando la historia natural de la enfermedad.

## **BIBLIOGRAFÍA**



1. G. Grunberger. The need for better insulin therapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013; 15 (Suppl. 1): 1–5.
2. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J* 1922; 12: 141–146.
3. SF Clarke, JR Foster. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *British Journal Of Biomedical Science* 2012: 83-93.
4. Deckert T, Poulsen JE, Larsen M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. Survival, causes of death, and complications. *Diabetologia* 1978;14:363-377
5. Pirart J. Diabète et complications dégénératives: présentation d'une étude prospective portant sur 4400 cas observés entre 1947 et 1973. *Diabete Metab* 3:97–107, 173–182, 245–256, 1977
6. Pirart J, J, Lauvaux JP, Rey W. Blood Sugar and Diabetes Complications. *N Engl J Med*. 1978; 298(20):1149
7. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-526.
8. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988;260:2864-2871.
9. Chase HP, Jackson WE, Hoops SL, Cockerham RS, Archer PG, O'Brien D. Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes. *JAMA* 1989;261:1155-1160.
10. The 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.
11. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Diabetes Care* 1988; 11:567.73
12. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997; 46:271-286.

13. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC): design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial Cohort. *Diabetes Care*. 1999;22(1):99–11
14. Selam JL, Bergman RN, Raccach D, Jean-Didier N, Lozano J, Charles MA: Determination of portal insulin absorption from peritoneum via novel nonisotopic method. *Diabetes* 1990, 39:1361-1365
15. P R van Dijk, SJJ Logtenberg, KH Groenier, ROB Gans, N Kleefstra and HG Bilo. Continuous intraperitoneal insulin infusion in type 1 diabetes: a 6-year post-trial follow-up. *BMC Endoc Disord* 2014; 14: 30- 36
16. DC Howey, RR Bowsher, RL Brunelle and JR Woodworth. [Lys(B28), Pro(B29)]-Human Insulin: A Rapidly Absorbed Analogue of Human Insulin. *Diabetes* 1994; 43: 396-402
17. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352: 174–183.
18. C Lalli, M Ciofetta, P Del Sindaco, E Torlone, S Pampanelli, P Compagnucci, Mg Cartechini, L Bartocci, P Brunetti, G B. Bolli. Long-term Intensive Treatment of Type 1 Diabetes With the Short – Acting Insulin Analog Lispro in Variable Combination With NPH Insulin at Mealtime. *Diabetes Care* 1999; 22:468–477.
19. M Ciofetta, C Lalli, P Del Sindaco, E Torlone, S Pampanelli, L Mauro, D Chiara, P Brunetti, G B. Bolli. Contribution of Postprandial Versus Interprandial Blood Glucose to HbA1c in Type 1 Diabetes on Physiologic Intensive Therapy With Lispro Insulin at Mealtime. *Diabetes Care* 1999; 5: 795-800
20. Gillies PS, Figgitt DP, Lamb HM. Insulin glargine. *Drugs* 2000; 59: 253–262.
21. Chapman TM, Perry CM. Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004; 64: 2577–2595.
22. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, Cordoni C, Costa E, Brunetti P, Bolli GB. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000 Dec;49(12):2142-8.
23. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E, Scionti L, Bolli GB. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care* 2003;26:1490-1496

24. G Carreras, J Torrubiano, S Brió, L Sojo, J Cubells. Múltiples dosis de insulina en la diabetes tipo 1: comparación de 3 programas diferentes de administración. 27º Congreso de la SEEP. Oviedo, Mayo 2005
25. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011; 343:3805-18.
26. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Beck RW, Buckingham B, et al. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1947-1953.
27. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369:224-32.
28. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310:1240-1247.
29. ADA. Position Statement. Implications of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1993; 43: 1555-1558.
30. Mortensen HB, Hougaard P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. The Hvidøre Study Group on Childhood. *Diabetes Care* 1997;20:714-20.
31. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-389
32. J.A. Arroyo, G. Carreras, A. Pérez, M. Rigla, A. Chico, J. Tibau, JM<sup>a</sup> Pou, A. de Leiva. Safety and efficacy of conventional intensive therapy in type I diabetes. Ten years experience. Third European Meeting for the Implementation of the St. Vincent Declaration. Atenas, Marzo-Abril 1995
33. Anderson JH, Brunelle RL, Koivisto VA, Pfützner A, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Reduction of Postprandial Hyperglycemia and Frequency of Hypoglycemia in IDDM Patients on Insulin-Analog Treatment . *Diabetes* 1997;46:265-70

34. Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH Jr, Gale EA, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:1726-31
35. Kotsanos JG, Vignati L, Huster W, Andrejasich C, Boggs MB, Jacobson AM, Marrero D, Mathias SD, Patrick D, Zalani S, Anderson J. Health-related quality-of-life results from multinational clinical trials of insulin lispro. Assessing benefits of a new diabetes therapy. *Diabetes Care*. 1997 Jun;20(6):948-58.
36. Zinman B, Tildesley H, Chiasson J-L, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997;46:440-443
37. Siebenhofer A et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003287. DOI: 10.1002/14651858.CD003287.pub4
38. Chase HP, Lockspeiser T, Peery B, Shepherd M, MacKenzie T, Anderson J, Garg SK. The impact of the diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Mar;24(3):430-4.
39. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 372–378.
40. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010 Jul 22;363(4):311-20.
41. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1464-1476
42. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287:2563–2569.
43. DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Zinman B. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2011 Dec 22;365(25):2366-76.
44. Palta M, LeCaire T. Managing type 1 diabetes: trends and outcomes over 20 years in the Wisconsin Diabetes Registry cohort. *WMJ*. 2009; 108: 231-5.

45. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DT, Ellis D, La Porte RE, Kuller LH, Wolfson SK, and Drash AL. Factors associated with avoidance of severe complications after 25 yr of IDDM: Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study I. *Diabetes Care* 1990;13 (7) 741- 747.
  
46. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes*. 2006; 55:1463-9
  
47. K Eeg-Olofsson, J Cederholm, PM Nilsson, S Gudbjörnsdóttir and B Eliasson. For the Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register. Glycemic And Risk Factor Control In type 1 Diabetes. Results from 13,612 patients In a national diabetes register. *Diabetes Care* 2007, 30: 496-502
  
48. Swedish National Diabetes Register. Annual Report 2012 ([https:// www .ndr .nu/ pdf/ Annual\\_Report\\_NDR\\_2012 .pdf](https://www.ndr.nu/pdf/Annual_Report_NDR_2012.pdf))
  
49. M Lind, AM Svensson, M Kosiborod, S Gudbjörnsdottir, A Pivodic, H Wedel, S Dahlqvist, M Clements and A Rosengren. Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371: 1972-1982.
  
50. J Sastre, PJ Pinés, J Moreno, M Aguirre, B Blanco, D Calderón, S Herranz, C Roa, J Lopez y el Grupo de estudio DIACAM. Situación de control metabólico y pautas de tratamiento en pacientes con diabetes tipo 1 en Castilla-La Mancha: estudio de diabetes tipo 1 en Castilla-La Mancha.. *Endocrinol Nutr*. 2012; 59 (9):539-546.
  
51. Kroc Collaborative Study Group. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria: a preliminary multicenter trial. *N Engl J Med* 1984;311:365-372
  
52. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen H-W, Deckert T. Two-year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes* 1985;34:Suppl:74-79.
  
53. Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jorgensen K, Hanssen KF, Sandvik L. The response of diabetic retinopathy to 41 months of multiple insulin injections, insulin pumps, and conventional insulin therapy. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1242-1246.
  
54. The Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS): 18 Months' Results. Reichard P, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Sobocinsky-Olsson B and Rosenqvist U. *Acta Med Scand* 1988; 224: 115-122.

55. the EURODIAB IDDM Complications Study. Microvascular and acute complications in IDDM patients. *Diabetologia* 1994;37 (3) 278- 285
56. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003 290:2159–2167.
57. Martin CL, Waberski B, Albers J, et al. Neuropathy among the Diabetes Control and Complications Trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006;29:340-344.
58. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med.* 2009; 169:1307-16.
59. JJ Chillarón, M.P. Sales 2012, E. Sagarra, I. Castells, D. Benaiges, J.A. Flores Le-Roux, J. Pedro-Botet. Complicaciones crónicas en la diabetes mellitus tipo 1. Análisis de una cohorte de 291 pacientes con un tiempo medio de evolución de 15 años. *Rev Clic Esp* 2012; 212: 375-82.
60. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643.
61. Lachin JM, Orchard TJ, Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. Update on cardiovascular outcomes at 30 years of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care.* 2014; 37: 39-43.
62. IR Unnikrishnan, RM Anjana, V Mohan. Importance of Controlling Diabetes Early– The concept of metabolic memory, legacy effect and the Case for Early Insulinisation *JAPI* 2011; 59 (S): 8-12.
63. NDDG. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057.
64. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management

of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112: 2735–2752.

65. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143–3421.
66. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: The EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care*. 2008;31(7):1360–1366.
67. Tamara J. Lecaie, Mari Palta, Ronald Klein, Barbara E.K. Klein, Karen J. Cruickshanks. Assessing Progress in Retinopathy Outcomes in Type 1 Diabetes Comparing findings from the Wisconsin Diabetes Registry Study and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*, 2013; 36: 631-37.
68. Wiegand S, Raile K, Reinehr T, Hofer S, Näke A, Rabl W, Holl RW; DPV-Wiss Study Group. Daily insulin requirement of children and adolescents with type 1 diabetes: effect of age, gender, body mass index and mode of therapy. *European Journal of Endocrinology* 2008; 158 543–549
69. Shalitin S, Phillip M. Which factors predict glycemic control in children diagnosed with type 1 diabetes before 6.5 years of age? *Acta Diabetol*. 2012 ;49(5):355-62; Edge JA, T. James T and Shine B. Persistent individual tracking within overall improvement in HbA<sub>1c</sub> in a UK paediatric diabetes clinic over 15 years. *Diabet. Med.* 2010; 27, 1284–1288.
70. Ludvigsson J, Heding LG, Larsson Y, Leander E (1977) C-peptide in juvenile diabetics beyond the postinitial remission period. Relation to clinical manifestations at onset of diabetes, remission and diabetic control. *Acta Paediatr Scand* 66(2):177–184.
71. McGill M, Molyneaux L, Twigg SM, Yue DK. The metabolic syndrome in type 1 diabetes: does it exist and does it matter? *J Diabetes Complications*. 2008 Jan-Feb;22(1):18-23.
72. Chillarón JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism*. 2014 Feb;63(2):181-7.
73. Chillarón JJ, Goday A, Flores-Le-Roux JA, Benaiges D, Carrera MJ, Puig J, Cano-Pérez JF, Pedro-Botet J. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Sep;94(9):3530-4.)

74. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *F. Obes Rev.* 2012 Apr; 13(4):388-92.
75. Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Gutiérrez-Fisac JL, López-García E, Otero-Rodríguez A, Regidor E, Taboada JM, Aguilera MT, Villar F, Zuluaga MC, Rodríguez-Artalejo F. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Madrid: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid, 2011.
76. ES Kilpatrick, AS Rigby, SL Atkin. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes. "Double diabetes" in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2007; 30 (3): 707-712.
77. G Pambianco, T Costacou, TJ Orchard. The Prediction of Major Outcomes of Type 1 Diabetes: a 12-Year Prospective Evaluation of Three Separate Definitions of the Metabolic Syndrome and Their Components and Estimated Glucose Disposal Rate. The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes Care* 2007; 30:1248–1254.
78. P Guallar-Castillón, R Francisco Pérez, E López García, LM. León-Muñoz, MT Aguilera, A Graciani, JL Gutiérrez-Fisac, JR Banegas y F Rodríguez-Artalejo. Magnitud y manejo del síndrome metabólico en España en 2008-2010: Estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67(5):367–373
79. Purnell JQ, Zinman B, Brunzell JD, DCCT/EDIC Research Group. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study. *Circulation.* 2013 Jan 15; 127(2):180-7.
80. van Vliet M, van der Heyden JC, Diamant M, von Rosenstiel IA, Schindhelm RK, Heymans MW, Brandjes DP, Beijnen JH, Aanstoot HJ, Veeze HJ. Overweight children with type 1 diabetes have a more favourable lipid profile than overweight non-diabetic children. *Eur J Pediatr.* 2012 Mar; 171(3):493-8.). L
81. Thorn LM, Forsblom C, Wadén J, Saraheimo M, Tolonen N, Hietala K, Groop PH; Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study Group. Metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease, mortality, and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009 May; 32(5):950-2

82. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *Diabetes Control and Complications Trial. JAMA.* 1998 Jul 8;280(2):140-6.
83. Pozzilli P, Guglielmi C, Caprio S, Buzzetti R Obesity, autoimmunity, and double diabetes in youth. *Diabetes Care.* 2011; 34 Suppl 2():S166-70)
84. Pérez A, Wägner AM, Carreras G, Giménez G, Sánchez-Quesada JL, Rigla M, Gómez-Gerique JA, Pou JM, de Leiva A. Prevalence and phenotypic distribution of dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus: effect of glycemic control. *Arch Intern Med.* 2000 Oct 9;160(18):2756-62
85. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008 Jan 12;371(9607):117-25.
86. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl. 1).
87. T.J. Orchard, J.C. Olson, J.R. Erbey, K. Williams, K.Y. Forrest, L. Smithline Kinder. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10 year follow-up data from the Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2003; 26:1374-1379
88. L.M. Thorn, C. Forsblom, J. Fagerudd, M.C. Thomas, K. Pettersson-Fernholm, M. Saraheimo. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care.* 2005;28:2019-2024
89. The Metascreen Writing Committee. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: results from Metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. *Diabetes Care* 2006;29:1701-1707.
90. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: the "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 410–5.
91. Goh SY, Cooper ME. Clinical review: the role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1143–52.

92. AD Wright. Metabolic memory in type 1 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2009;9:254–257
93. Antonio Ceriello. La “memoria metabólica” inducida por la hiperglucemia: el nuevo reto en la prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2008;8:12C-18C
94. Burditt AF, Caird FI, Draper GJ. The natural history of diabetic retinopathy. *Quart J Med* 1968;37:303-17.
95. Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D., David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-1589
96. Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D., David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89
97. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128:517.
98. Tamara LeCaire, Mari Palta, Hongling Zhang, Catherine Allen, Ronald Klein, and Donn D'Alessio. Lower-than-Expected Prevalence and Severity of Retinopathy in an Incident Cohort followed during the First 4–14 Years of Type 1 Diabetes. The Wisconsin Diabetes Registry Study. *Am J Epidemiol* 2006;164:143–150 *Am J Epidemiol* 2006;164:143–150.
99. A Hirose, D. Furushima, N. Yamaguchi, S. Kitano, Y. Uchigata. Prediction of Retinopathy at 20 Years After Onset in Younger-Onset Type 1 Diabetes Using Mean Metabolic Memory-Free HbA1c Values. The importance of using HbA1c data of total, not partial, diabetes duration. *D Care* 2013; 36: 3812-14
100. Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F, Largay J, McDonald C, Lochnan HA, Booth GL; ACCORD Study Group. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *Lancet* 2014; 384: 1936-41
101. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, McCarren M, Duckworth WC, Emanuele NV; VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;372(23):2197-206).

