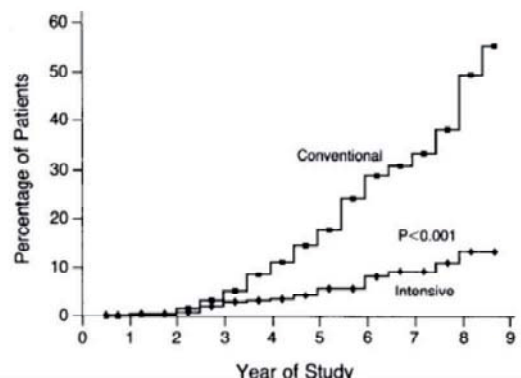




Universitat Autònoma de Barcelona

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

RESULTADOS

1. Pacientes

De los 200 pacientes incluidos inicialmente en el estudio, excluimos 55 pacientes que discontinuaron el tratamiento en nuestro centro antes de los 10 años de evolución. No disponemos de información sobre los motivos de la discontinuación. Excluimos 7 pacientes adicionales de los que disponíamos de algún dato aislado más allá de los 10 años, pero con un seguimiento muy irregular. Los pacientes excluidos tenían unas características al debut similares al resto del grupo, excepto en que había una mayor proporción de hombres (74% hombres frente a 60% mujeres, $p < 0.05$), y el control glucémico fue similar en estos primeros 10 años respecto a los pacientes incluidos finalmente en el análisis (HbA1C media del primer quinquenio 6.8 ± 1.5 vs 6.5 ± 1.3 y HbA1C media del segundo quinquenio 7.5 ± 1.3 vs 7.2 ± 1.1 ; ns).

Finalmente, por tanto, la cohorte estudiada está constituida por 138 pacientes con diabetes tipo 1 seguidos prospectivamente desde el debut en el servicio de Endocrinología del HSCSP durante 25 años. En 30 pacientes, el seguimiento es de más de 10 años pero incompleto, durante 13.3 ± 2.6 años y la discontinuación supone una pérdida de 10 ± 3 años en la evolución real de la enfermedad; hemos analizado las características de estos 30 pacientes, en relación a los 108 restantes que siguen visitándose en la actualidad, y no difieren en cuanto a las características al debut y el control metabólico en los primeros años, aunque si presentan una HbA1C media en el quinquenio de los 6 a los 10 años de evolución algo peor (7.7 ± 1.3 frente a 7.2 ± 0.96 ; $p < 0.05$). En dos casos la falta de seguimiento corresponde realmente a 2 fallecimientos: uno por accidente de circulación a los 28 años de edad y 12 años de evolución de la diabetes, y el otro a los 78 años de edad y 13 años de evolución de la diabetes, por causa no registrada. Se ha producido un tercer fallecimiento por una neoplasia biliar con carcinomatosis intestinal, en una paciente de 77 años de edad con diabetes de 22 años de evolución, cardiopatía isquémica, e ictus previos, y sin microangiopatía.

Los pacientes se diagnosticaron entre diciembre de 1985 y febrero de 1994, con una edad media al diagnóstico de 23.75 ± 9.8 años (6-65). Dado que la recogida de datos se finalizó el 1-1-2014 o bien a los 25 años de evolución, el tiempo medio de evolución de la enfermedad en el momento de cerrar el estudio era de 23.2 ± 1.7 años, y la edad de los pacientes de 47.8 ± 9.9 años (29 a 89). No obstante, al considerar los años de seguimiento perdidos en el grupo de 30 pacientes antes mencionado, el seguimiento medio real del estudio es de 20.1 ± 4.5 años (10-25), y la edad media de los pacientes

al finalizar su participación de 44.6 ± 10.7 años (21 a 81). Las características de los pacientes al debut están resumidas en la tabla 3.

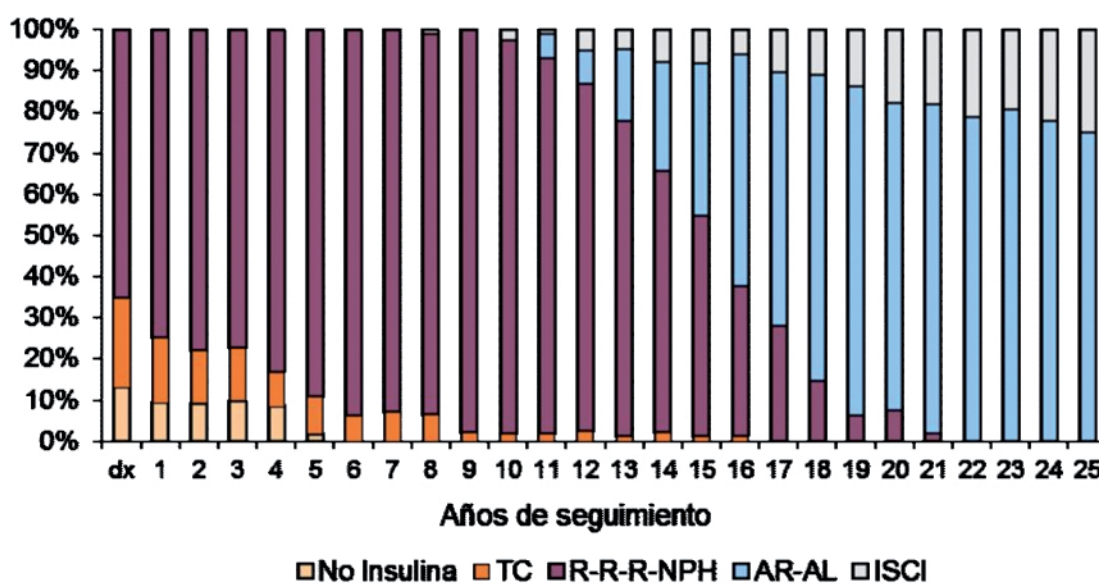
Tabla 3: Características de los pacientes incluidos en el estudio (n= 138)

Características al debut	
Fecha diagnóstico:	Diciembre 1985 a febrero 1994
Sexo:	83 hombres (60%) y 55 mujeres (40%)
Edad:	23.8 ± 9.8 años (6 a 65)
Clínica de presentación:	84 (61%) en cetosis- cetoacidosis 54 (39%) en hiperglucemia simple
Ingreso:	121 (87%)
IMC (UI/Kg/d)	20.9 ± 3.6 Kg/m ² 91% normopeso / 7.2% sobrepeso / 1.8% obesidad
HbA1C	10.2 ± 2.5 %
Fumadores	53% (42% de 10 o más cigarrillos al día)
Actividad física	43% sedentarios 14% actividad física ocasional 43% actividad física moderada a diaria
Pauta de insulinización	MDI 90 (65%) 2 dosis 30 (22%) No insulina 18 (13%)
ICA + (n=87)	80.5%
Reserva pancreática (n= 77; Peptido C estimulado +)	87% (330 ± 227 pmol/L)

2. Evolución de la pauta de insulina a lo largo del seguimiento (figura 18)

La pauta de insulinización al debut fue mayoritariamente con 3 dosis de insulina regular y una nocturna de NPH, un 20% de los pacientes fueron tratados con una pauta de insulina con 2 dosis, y un 13% de pacientes no requirieron insulinización o se les retiró a las pocas semanas. El porcentaje de paciente en tratamiento con 2 dosis desciende rápidamente, pasando a ser testimonial a partir de los 9 años de seguimiento, fecha a partir de la cual únicamente se mantenía en 2 pacientes con control excelente. A partir de 2004, tras la comercialización de la insulina glargina en diciembre 2003, empieza a substituirse las pautas de múltiples dosis con regular (R) / análogos de rápida y NPH o con premezclas, por análogos de rápida y lenta (AR y AL). El incremento fue progresivo hasta ser mayoritarias a partir de los 16 años de seguimiento y en 2011 desaparece definitivamente la pauta de rápida-NPH. El primer paciente con bomba aparece en 2002, a los 8 años de evolución de la diabetes, y a partir de aquí va incrementándose su proporción de forma progresiva hasta un 20-25% en los últimos años del estudio.

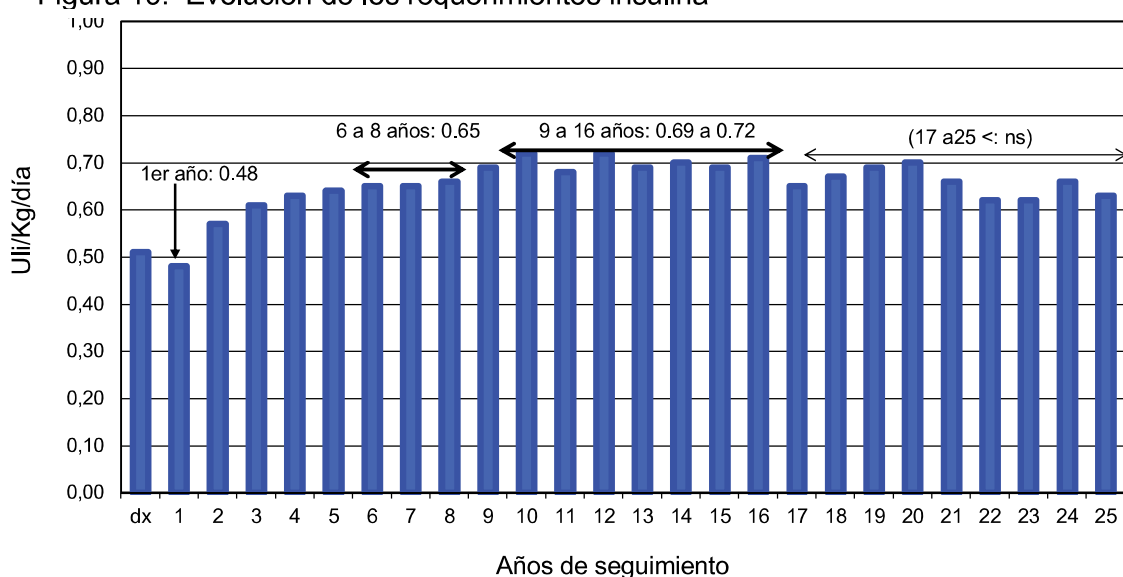
Figura 18: Evolución pautas de insulinoterapia



3. Evolución de los requerimientos de insulina

En la figura 19 se muestra la evolución de los requerimientos de insulina a lo largo de todo el seguimiento. Como era de esperar, los requerimientos de insulina aumentan progresivamente en los primeros 5 años, manteniéndose estables alrededor del 0.65 UI/Kg/día hasta los 9 años, y posteriormente alrededor de 0.7 UI/Kg/día (entre 0.69 y 0.72 UI/Kg/d).

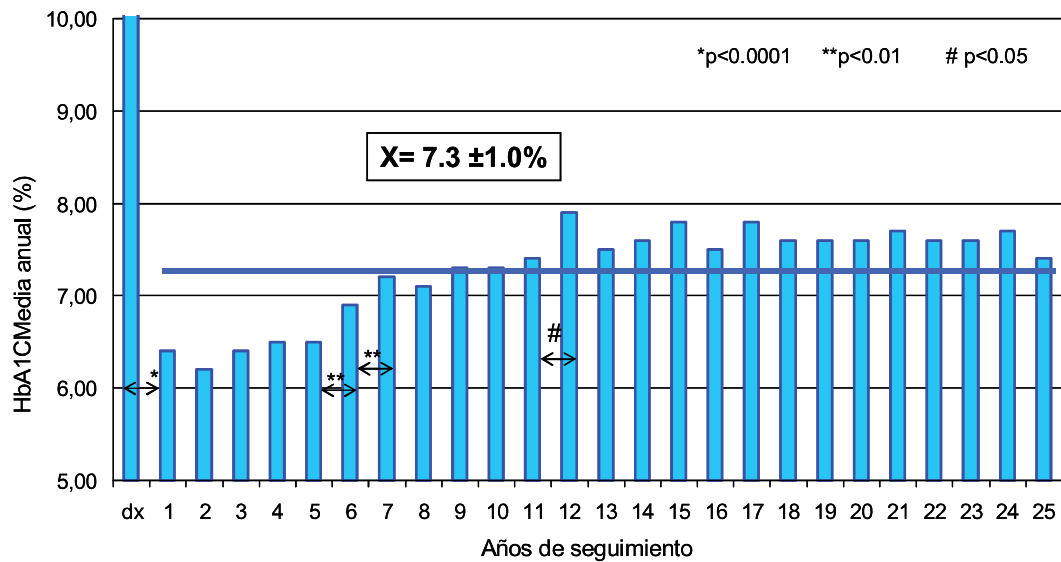
Figura 19: Evolución de los requerimientos insulina



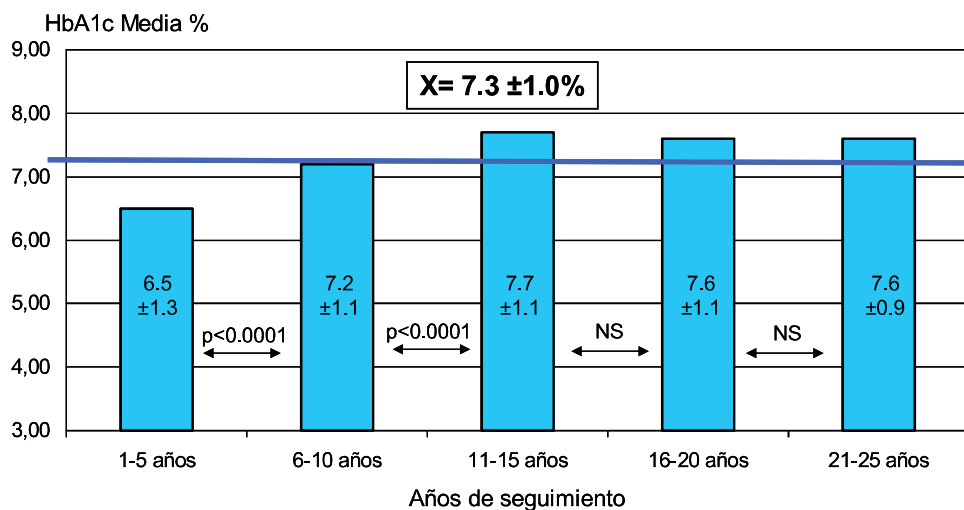
4. Control glucémico durante el seguimiento (figuras 20,21 y 22)

La HbA1C desciende de $10.1 \pm 2.3\%$ en el momento del diagnóstico hasta un mínimo $6.2 \pm 1.7\%$ a los 2 años, manteniéndose estable alrededor de 6.5% los primeros 5 años, entre 6.9% y 7.4% de los 6 a los 11 años, y posteriormente entre 7.4 y 7.9% (figura 20-A). La HbA1C media global durante todo el seguimiento es de $7.27 \pm 1.0\%$, siendo $\leq 7\%$ en el 43.5% de pacientes e $\leq 8\%$ en el 75.4% . Al calcularla por quinquenios, el valor medio los primeros 5 años es de $6.5 \pm 1.3\%$, subiendo a $7.2 \pm 1.1\%$ en el período de los 6 a los 10 años ($p < 0.0001$) y a $7.7 \pm 1.1\%$ en el período 11-15 años ($p < 0.0001$), manteniéndose posteriormente estable con un valor medio de $7.6 \pm 1.1\%$ en el intervalo de los 16 a los 20 años y de 7.7 ± 0.9 en el intervalo de los 21 a los 25 años (figura 20-B). El valor medio de la HbA1C en la última determinación es de $7.7 \pm 1.2\%$.

Figura 20: Evolución control glucémico
20-A: HbA1C anual y global



20-B: HbA1C media por quinquenios



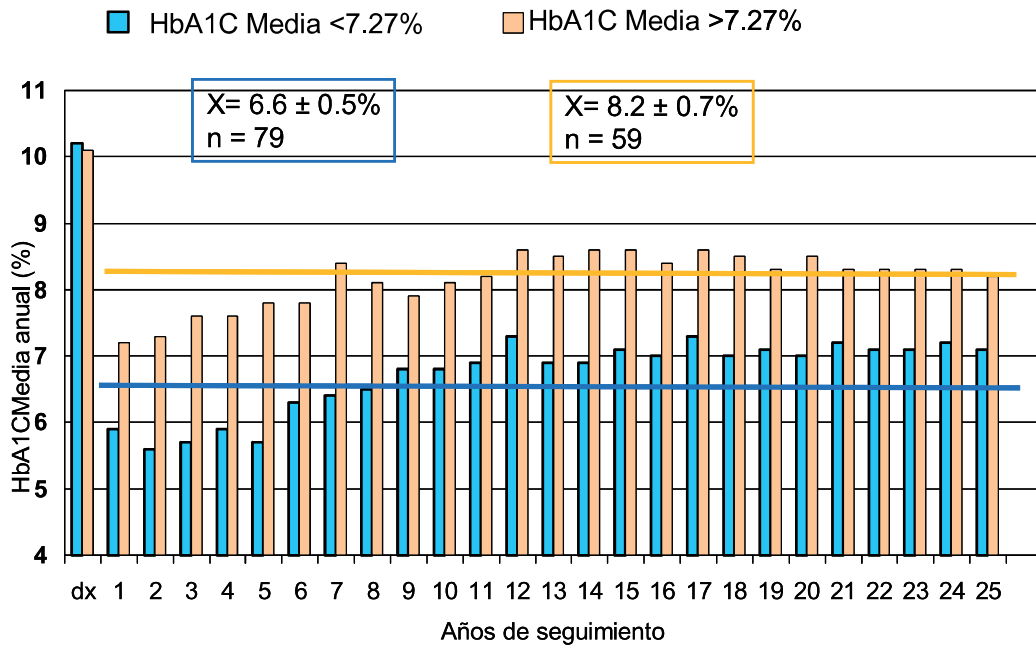
Separamos los pacientes según si la HbA1c media global de todo el seguimiento estaba por encima o por debajo de este valor medio de 7.27% (figura 21), y constituyen 2 poblaciones claramente diferenciadas por el control glucémico durante todo el seguimiento, tanto globalmente ($6.6 \pm 0.5\%$, $n = 79$ vs $8.2 \pm 0.7\%$, $n=59$; $p<0.0001$) como por quinquenios y anualmente, ya desde el primer año de la diabetes.

Analizamos seguidamente los pacientes con control medio en los primeros 5 años por encima ($n=30$) o por debajo ($n = 108$) de este mismo punto de corte de 7.27% (figura 22) y hallamos que también constituyen 2 poblaciones totalmente diferenciadas en cuanto a control glucémico a lo largo de todo el seguimiento, tanto analizado globalmente ($6.9\pm 0.7\%$ frente a $8.4\pm 0.7\%$, $p<0.0001$), por quinquenios o anualmente desde el primer año hasta los 23 años de seguimiento.

Realizamos también otros puntos de corte de la HbA1c y en diferentes periodos del seguimiento: 1- Lo mismo ocurre al dividir a los pacientes según el control glucémico medio los primeros 5 años por encima ($n=58$; 42%) o por debajo ($n=80$; 58%) de 6.5%. Los pacientes con HbA1c $<6,5\%$ tenían mejor control durante todo el seguimiento, considerando el control global ($6.76\pm 0.75\%$ frente a $7.92\pm 0.78\%$; $p<0.0001$) y por quinquenios excepto en el último (1 a 5 años: $5.62\pm 0.50\%$ frente a $7.71\pm 1.13\%$, $p<0.0001$; 6 a 10 años: $6.77\pm 0.86\%$ frente a $7.87\pm 0.97\%$, $p<0.0001$; 11 a 15 años: $7.31\pm 1.03\%$ frente a $8.22\pm 1.03\%$, $p<0.0001$; 16 a 20 años: $7.43\pm 1.02\%$ frente a $7.98\pm 1.03\%$, $p<0.01$; 21 a 25 años: $7.50\pm 1.00\%$ frente a $7.72\pm 0.82\%$, ns), así como año a año hasta los 18 años de seguimiento. 2- la categorización de los pacientes según el control glucémico medio a lo largo de todo el seguimiento por encima ($n=78$; 56.5%) o por debajo ($n=60$; 43.5%) de 7.0%, también identifica dos poblaciones con diferencia clara del control durante el seguimiento, analizado globalmente ($7.92\pm 0.74\%$ frente a $6.43\pm 0.42\%$, $p<0.0001$) o por quinquenios (1 a 5 años: $7.20\pm 1.32\%$ frente a $5.62\pm 0.59\%$; 6 a 10 años: $7.87\pm 0.85\%$ frente a $6.44\pm 0.69\%$; 11 a 15 años: $8.34\pm 1.07\%$ frente a $6.88\pm 0.48\%$; 16 a 20 años: $8.21\pm 1.02\%$ frente a $6.99\pm 0.67\%$; 21 a 25 años: $8.01\pm 0.87\%$ frente a $7.01\pm 0.651\%$; $p<0.0001$ en todos los puntos), así como año a año desde el debut hasta los 25 años de seguimiento. 3- Finalmente, hemos analizado los pacientes según un control glucémico medio los primeros 5 años por encima ($n=39$; 28%) o por debajo ($n=99$; 72%) de 7%; mantienen también un control medio diferenciado, global ($8.22\pm 0.76\%$ frente a $6.86\pm 0.72\%$; $p<0.0001$) y por quinquenios (1 a 5 años: $8.15\pm 1.13\%$ frente a $5.84\pm 0.64\%$, $p<0.0001$; 6 a 10 años: $8.13\pm 1.00\%$ frente a $6.88\pm 0.86\%$, $p<0.0001$; 11 a 15 años: $8.61\pm 1.02\%$ frente a $7.35\pm 0.96\%$, $p<0.0001$; 16 a 20 años: $8.24\pm 1.19\%$ frente a $7.46\pm 0.95\%$, $p<0.001$; 21 a 25 años: $7.93\pm 0.91\%$ frente a $7.48\pm 0.91\%$, $p=0.081$), así como año a año hasta los 23 años de seguimiento.

Figura 21: Evolución control glucémico según HbA1C global media < ó >7.27%

21-A Evolución anual



21-B: Evolución por quinquenios:

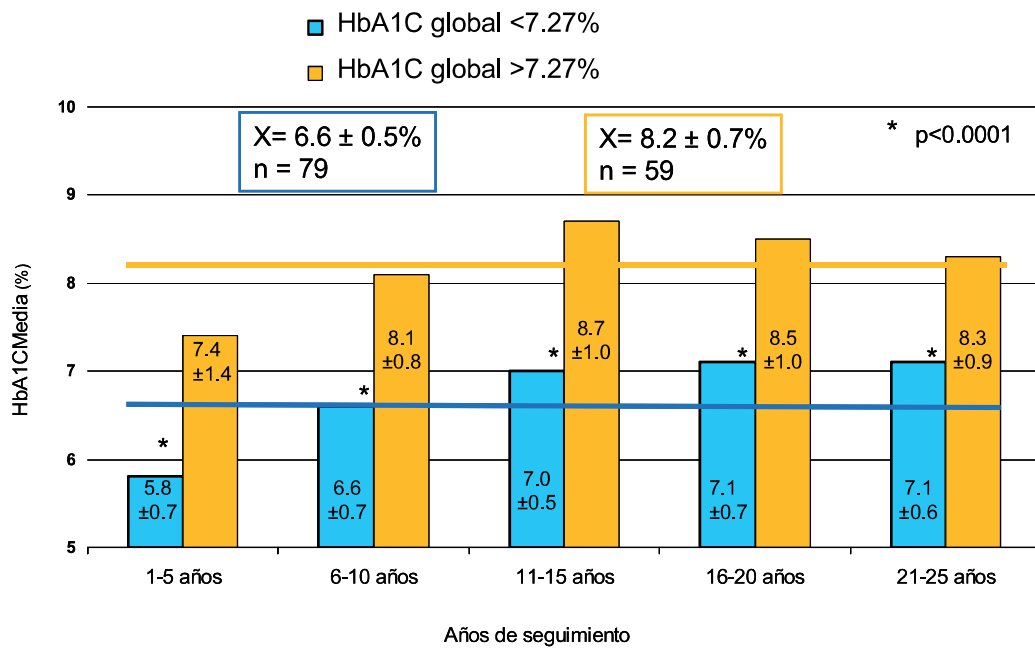
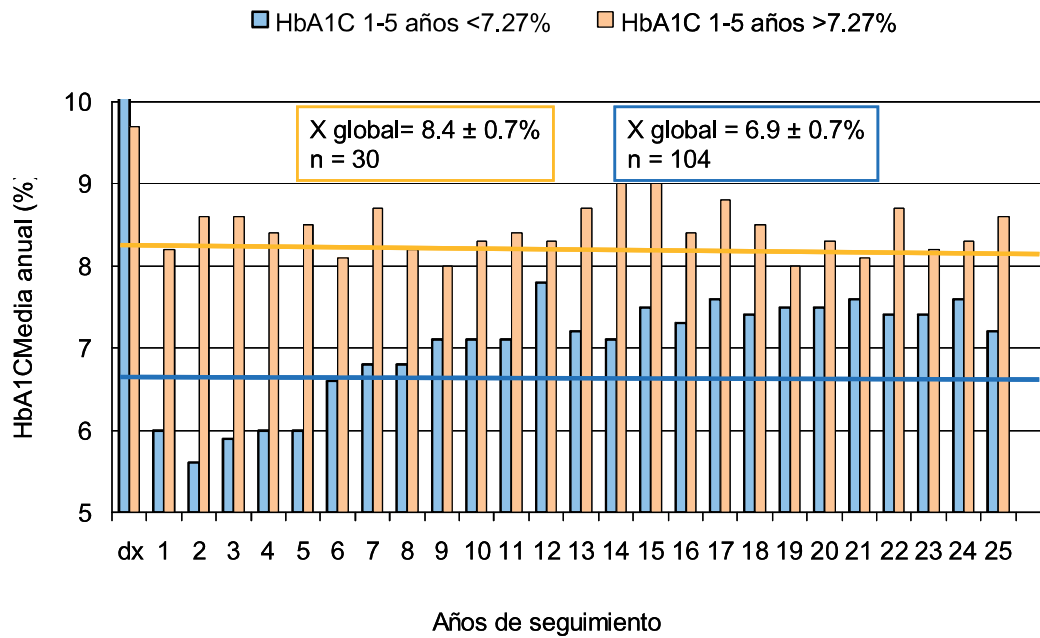
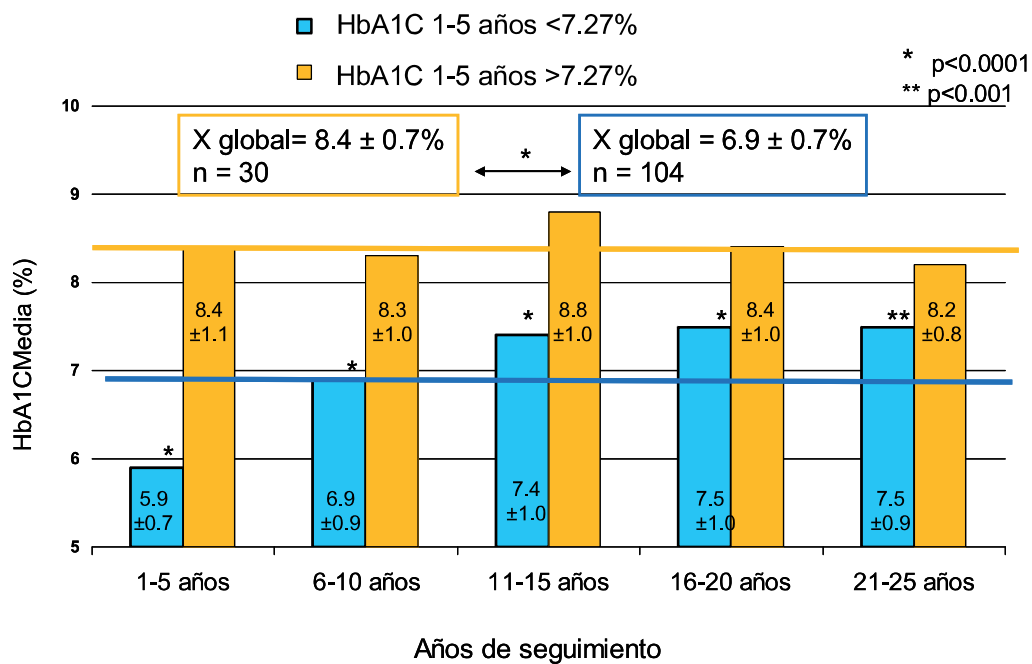


Figura 22: Evolución control glucémico según HbA1C media en los primeros 5 años < ó >7.27%

22-A Evolución anual



22-B Evolución por quinquenios:



5. Evolución de los factores de riesgo cardiovascular

5.1 Evolución del índice de masa corporal (IMC) y prevalencia de sobrepeso y obesidad (figuras 23 y 24)

El índice de masa corporal aumenta de manera significativa después del debut, de $20.9 \pm 3.6 \text{ Kg/m}^2$ a $22.3 \pm 2.9 \text{ Kg/m}^2$ al año del seguimiento. Posteriormente sigue incrementándose significativamente a lo largo de los primeros 10 años hasta un valor de $24.9 \pm 3.9 \text{ Kg/m}^2$, manteniéndose entonces alrededor de 25 Kg/m^2 , con un incremento mucho más lento hasta 26.0 Kg/m^2 a partir de los 19 años de seguimiento. El IMC durante todo el seguimiento se correlaciona positivamente con la edad al debut. En relación al control glucémico, sólo encontramos una correlación negativa entre IMC y HbA1C al año del debut.

La prevalencia de sobrepeso y obesidad a lo largo de todo el seguimiento se expone en la figura 24. En los primeros 10 años del seguimiento, el IMC aumenta progresivamente, pero más del 50% de los pacientes se mantienen en normopeso. A partir de los 15 años, el porcentaje con normopeso es inferior al 50%, y el porcentaje con sobrepeso es mayoritario a partir de los 19 años (43.9%). La proporción de obesos también va aumentando, en menor grado: 1.8% al debut, 15,9% a los 15 años y 16,7% a los 19 años de seguimiento.

Figura 23: Evolución IMC

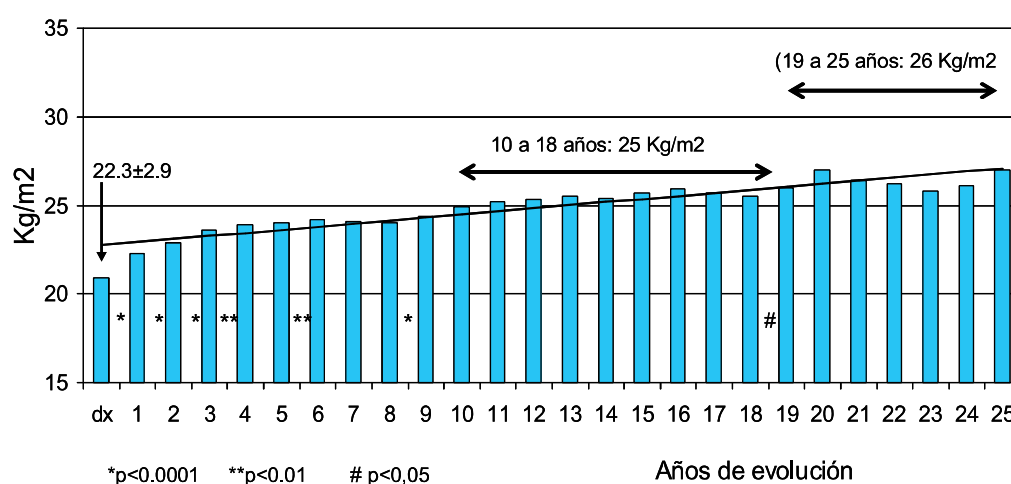
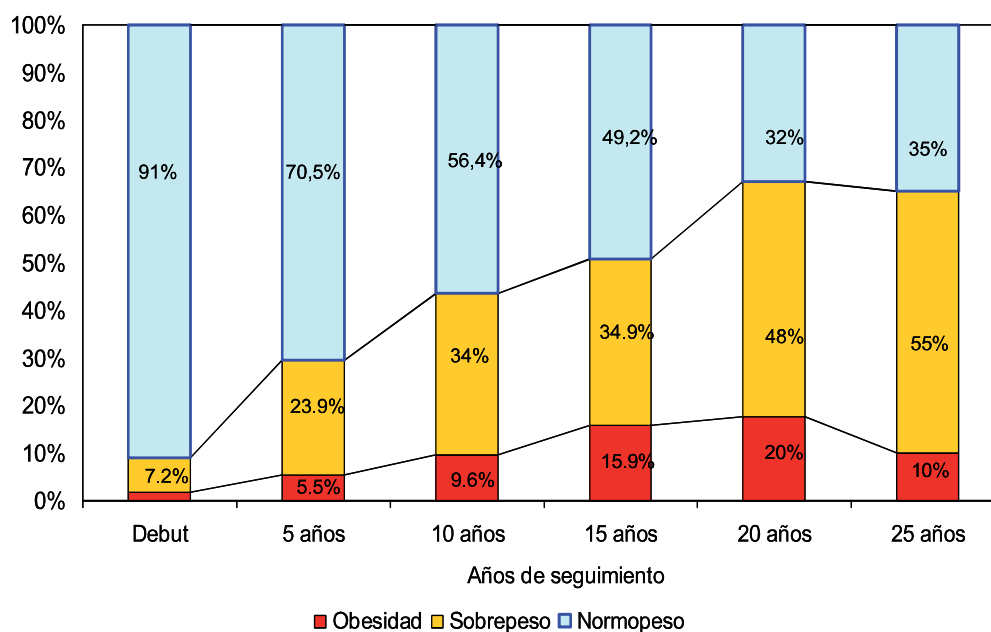


Figura 24: Prevalencia sobrepeso y obesidad. Evolución



5.2 Prevalencia de síndrome metabólico

En la tabla 4 mostramos los datos del estudio transversal realizado para determinar la prevalencia del síndrome metabólico. El estudio se realizó en un subgrupo de 116 pacientes en la última revisión, aplicando los criterios de la IDF y del NCEP-ATPIII. La prevalencia con los criterios IDF fue del 12.9% (15/116 pacientes) y del 10.3% con la definición NCEP-ATPIII. Respecto a los pacientes que no desarrollan el síndrome metabólico, los pacientes con síndrome metabólico tenían mayor IMC al debut, sin otras diferencias iniciales, y presentan peor control glucémico global a expensas del deterioro del mismo a partir del 2º quinquenio del seguimiento.

Tabla 4: Estudio transversal de síndrome metabólico

Subgrupo de 116 pacientes [69 hombres (59.5%) y 47 mujeres (40,5%)]. Características en el momento del estudio: - Evolución de la diabetes: 21.3 ± 3.2 años - Edad: 45.9 ± 9.8 años	
Características:	Síndrome metabólico vs no S.metabólico:
N:	15 (12.9%) / 116
Características al debut: - Sexo - Clínica de presentación - Edad - IMC	73.3% vs 57.4% hombres (p=0.177) 61% vs 62% cetosis / CAD ns 25.7±13.7 años vs 23.9±9.0 años ns 24.4±6.4 Kg/m2 vs ±20.5 ±2.8 p< 0.05
Control glucémico: - HbA1C media global - HbA1C media 1-5 años - HbA1C media 6-10 años - HbA1C media 11-15 años - HbA1C media 16-20 años - HbA1c media 21-25 años	7.7 ±1.0% vs 7.1±0.8% p <0.05 6.7 ±1.2% vs 6.3±1.3 ns 7.8 ±1.1% vs 7.1±0.0% p=0.065 8.2 ±1.2% vs 7.5±0.9% p <0.05 8.3 ±1.2% vs 7.5±1.0% p <0.05 7.9 ±0.9% vs 7.5±0.8% ns
Características en el momento del estudio: - Tiempo evolución diabetes - Edad	20.4±3.1 vs 21.5±3.3 años ns 46.8±12.1 vs 45.8±9.5 años ns

5.3 Evolución del perfil lipídico y prevalencia de dislipemia (figuras 25 y 26)

En la figura 25 se muestra la evolución a lo largo de los 25 años de los niveles de Colesterol total, cLDL, cHDL y triglicéridos. A excepción del momento del debut, en que los niveles de triglicéridos y cLDL son significativamente más elevados (1.3±1.7 mmol/L y 3.3±1.1 mmol/L respectivamente) y los de cHDL significativamente más bajos (1.09 ±0.3 mmol/L), los niveles de lípidos se mantienen estables a lo largo de toda la evolución, con unos valores medios de colesterol total entre 4.5 y 5.0 mmol/L, de triglicéridos entre 0.7 y 1 mmol/L, de

cLDL entre 2.4 y 3.1 mmol/L y de cHDL entre 1.36 y 1.69 mmol/L, sin variaciones significativas año a año.

Si analizamos la prevalencia de lípidos fuera de objetivos (figura 26), observamos que la hipertrigliceridemia, definida como triglicéridos >150 mg/dL (1.68 mmol/L), es muy poco prevalente, siendo a lo largo de todo el seguimiento en torno al 6%. En cuanto a la hipoalfalipoproteinemia, definida como cHDL < 40 mg/dL (1.05 mmol/L) en hombres o <50 mg/dL (1.32 mmol/L) en mujeres, la prevalencia es más alta en los primeros 5 años (20%), manteniéndose posteriormente estable en torno al 10%. En relación a cLDL fuera de objetivos, si fijamos el límite en 100 mg/dL, la prevalencia es elevada, alcanzado valores por encima del 70% en algún período, aunque con tendencia a disminuir a lo largo de los años, coincidiendo con la instauración progresiva de tratamiento farmacológico hipolipemiante. Si el objetivo de cLDL lo establecemos en 130 mg/dL, la prevalencia oscila entre el 15 y el 30%, presentando también una tendencia a la disminución progresiva.

Figura 25: Evolución de los niveles de lípidos: Colesterol total, cHDL, cLDL y triglicéridos

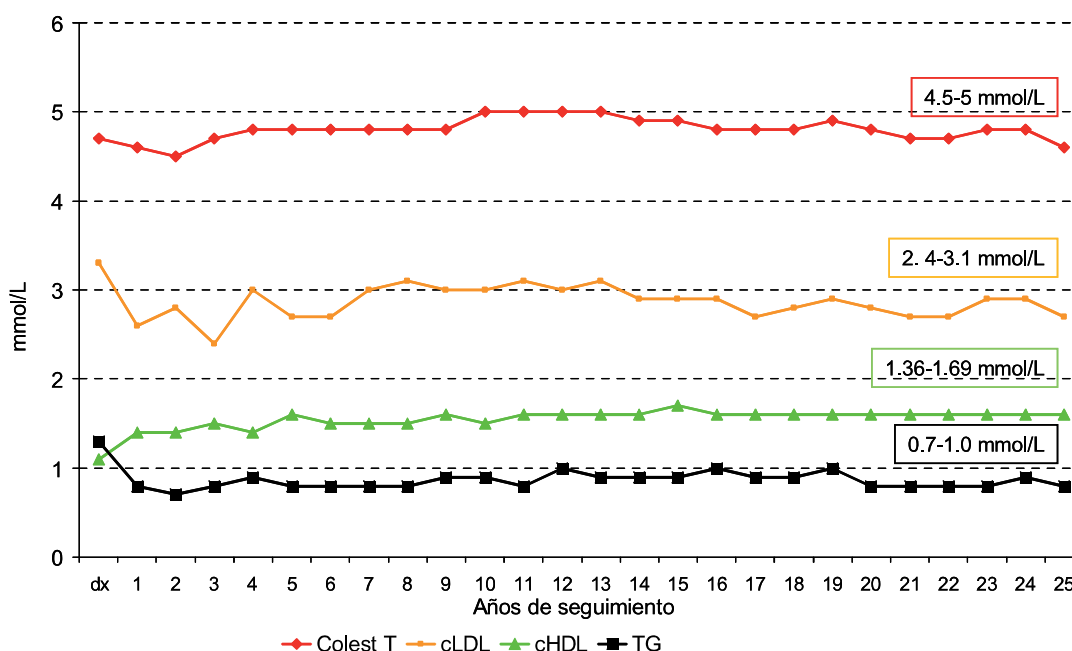
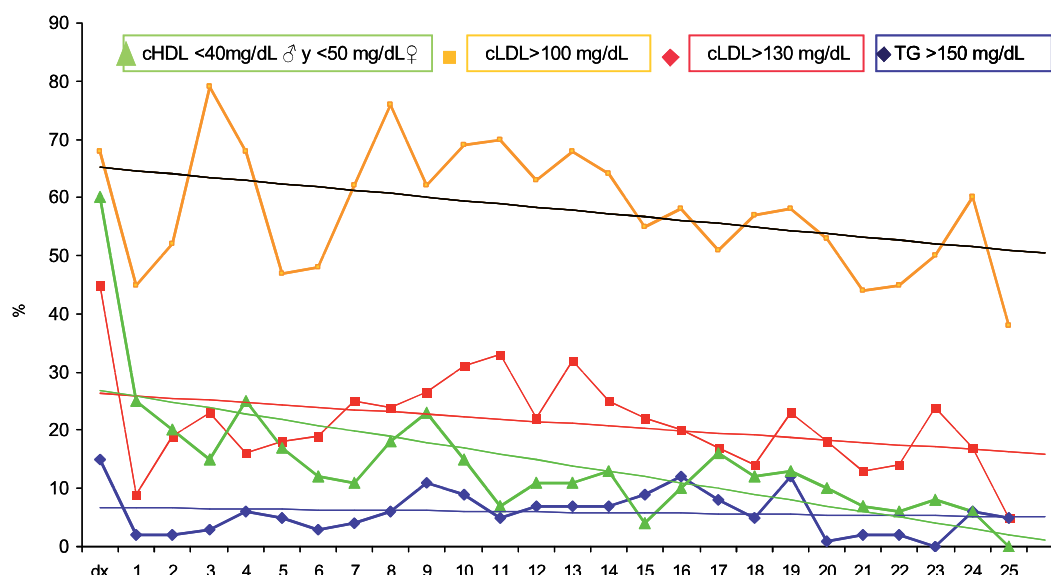


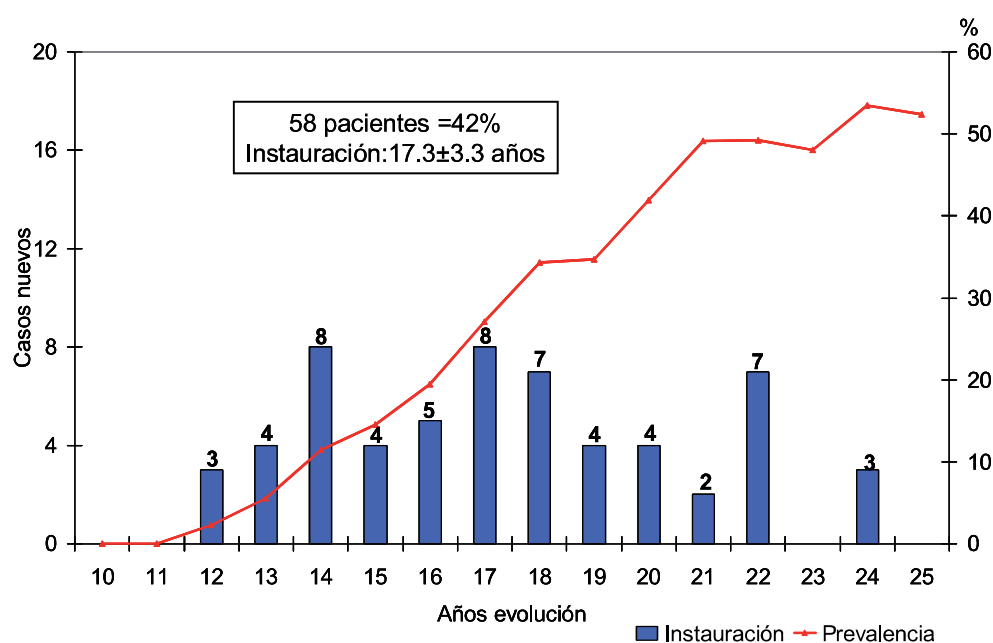
Figura 26: Prevalencia de dislipemia



5.4 Tratamiento hipolipemiante (figuras 27)

A lo largo del seguimiento se ha ido instaurando tratamiento hipolipemiantes con estatinas en el 42% de los pacientes (n=58), mientras que ningún paciente recibió otros hipolipemiantes. El tratamiento se inició de media a los 17.3 ± 3.3 años de evolución de la diabetes (12-24). En la figura 27 mostramos cómo se ha ido instaurando a lo largo de los años y la prevalencia acumulada a lo largo del tiempo, desde un 2% a los 12 años hasta alrededor del 50% en los pacientes que llevan más años de evolución.

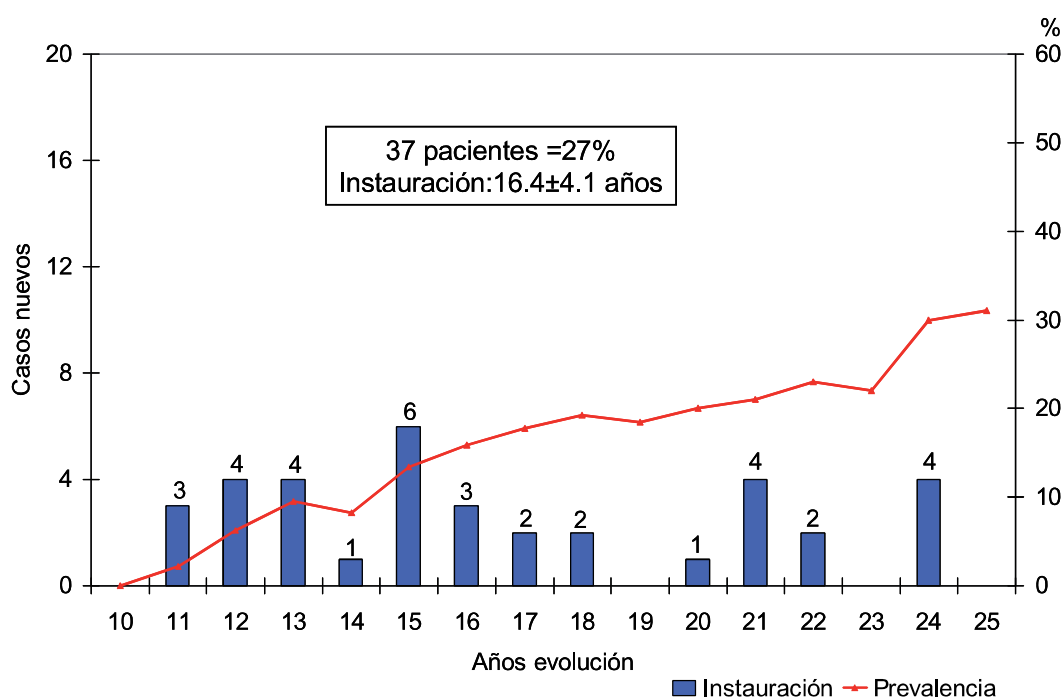
Figura 27: Tratamiento hipolipemiante: Prevalencia y año de instauración



5.5 Tratamiento con antihipertensivos (figuras 28)

A lo largo del seguimiento se ha ido instaurando tratamiento con antihipertensivos en el 27% de los pacientes (n=37), iniciado de media a los 16.4 ± 4.1 años (11-24) de evolución de la diabetes. Todos los pacientes reciben inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (IECAS), si bien en 3 casos se cambió a antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA2), y en 2 casos pasaron a tratamiento con 2 fármacos. En la figura 28 mostramos cómo se ha ido instaurando a lo largo de los años, así como la prevalencia acumulada a lo largo del tiempo, hasta un máximo del 31% a los 25 años del seguimiento.

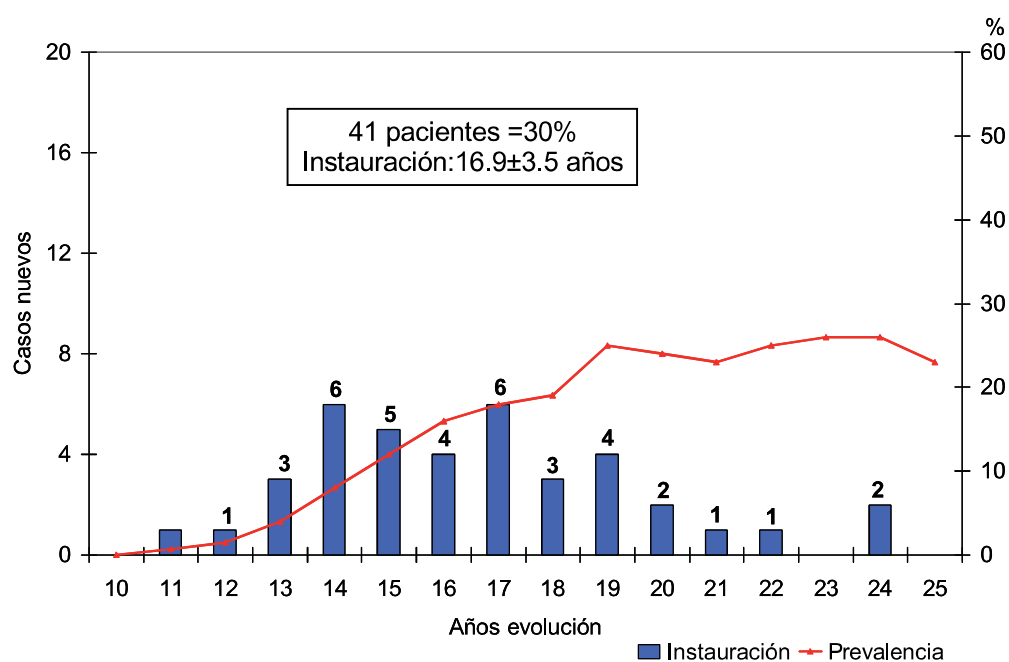
Figura 28: Tratamiento hipotensor. Prevalencia y año de instauración



5.6 Tratamiento con antiagregantes (figura 29)

En cuanto al tratamiento antiagregante con AAS se instauró en el 30% de pacientes (n= 41), tras un seguimiento medio de 16.9 ± 3.5 años (11-24). En la figura 29 mostramos cómo se ha ido instaurando a lo largo de los años, así como la prevalencia acumulada a lo largo del tiempo, que se mantiene estable a partir de los 19 años de seguimiento.

Figura 29: Tratamiento con antiagregantes: Prevalencia y año de instauración



5.7 Tabaquismo:

La prevalencia de fumadores en el momento del debut de la diabetes era del 52% (73/138) y el 48% abandonó el consumo de tabaco durante el seguimiento. En la última revisión, el porcentaje de pacientes que no ha fumado nunca es del 41% (n = 50), el de fumadores activos del 38% y un 21% son exfumadores.

5.8 Sedentarismo:

Al debut de la diabetes, el 43% de los pacientes declaraba ser sedentario o realizar actividad física ocasionalmente (14%), mientras que el 43% realizaba actividad física moderada o diaria. Al finalizar el estudio se declaran sedentarios el 29%, el 40% activos y el 30% realizan actividad física regular un mínimo de 2 sesiones a la semana.

En la tabla 5 se resumen las características de los pacientes al final del estudio.

Tabla 5 : Características de los pacientes al final del estudio:

Datos en la última evaluación:	
Tiempo evolución	20.1 ± 4.5 años (10 a 25)
Edad al finalizar el estudio	44.6 ± 10.7 años (21 a 81)
Mortalidad global	3 casos (0.2%)
IMC (UI/Kg/d)	26.2±4.3 Kg/m ² 40.9% Normopeso/ 42.4% sobrepeso / 16.7% obesidad
HbA1C	7.7±2.5% (<7%: 26.8% pacientes)
Fumadores	38% (+21% exfumadores)
Actividad física	29% sedentarios 40% activos 30% actividad física regular
Pauta de insulinización	R-R-R-NPH (16.5%) 2 dosis (1.5%) AR-AL (68%) ISCI (14%)
Perfil lipídico	Colesterol total: 4.89 ± 0.89 mmol/L (186±34 mg/dL)
	Triglicéridos totales: 0.93 ± 0.51 mmol/L (83±45 mg/dL) >150 mg/dL: 5.8%
	cHDL: 1.60 ± 0.69 mmol/L (61±26 mg/dL) <40 mg/dL en ♂ o < 50 mg/dL en ♀: 12.7%
	cLDL: 2.92 ± 0.74 mmol/L (111±28 mg/dL) >100 mg/dL: 54.7% > 130 mg/dL: 21.4%

6. Factores asociados con el control glucémico

En primer lugar, analizamos la relación del control glucémico durante el seguimiento con los datos al debut de la enfermedad. Sólo existía una tendencia a mejor HbA1C media global en los pacientes que debutaron en hiperglucemia simple versus los que debutaron en cetosis o cetoacidosis ($7.1\pm 0.9\%$ vs $7.4\pm 1\%$; $p = 0.09$). No hallamos diferencias significativas en la distribución por sexos, la edad, niveles de péptido C o la presencia de ICA positivos; Los pacientes con el debut de la enfermedad antes de los 20 años (15.6 ± 3.2 años; $n = 62$) tienen peor hemoglobina que los pacientes con diagnóstico más tardío (30 ± 8.2 años; $n = 76$) exclusivamente al año tras el debut (6.8 ± 2.0 vs 6.1 ± 1.3 ; $p < 0.05$), pero las diferencias desaparecen a partir del año de seguimiento.

En relación a la pauta de insulina, el grupo de pacientes que recibía tratamiento con 2 dosis durante el primer año tras el debut ($n = 21$), comparado con los que ya estaban con TI ($n = 117$), tienen peor HbA1c media los primeros 5 años ($7.1\pm 1.8\%$ vs $6.3\pm 1.2\%$; $p < 0.05$), pero el control no difiere a partir de los 5 años.

En cuanto al control glucémico previo, a excepción del valor del debut, la HbA1C media de los primeros años se correlaciona con los valores posteriores a largo plazo, de manera que a partir del 3er año ya se correlaciona con toda la evolución posterior (tabla 6).

Analizando los factores de riesgo cardiovascular, encontramos una correlación positiva entre el IMC de los primeros años, a partir del 2º año, con el control glucémico global, y con el control glucémico por quinquenios a partir de los 6-10 años hasta los 16-20 años (tabla 6). Igualmente, el sobrepeso u obesidad en los primeros años, a partir del 2º año, se asocia a peor control glucémico posterior, y especialmente los pacientes con sobrepeso u obesidad en el 3º o 4º año tienen peor control a lo largo de toda la evolución ($7.6\pm 1.1\%$ y $7.5\pm 1.1\%$ vs $7.1\pm 0.9\%$ y $7.0\pm 0.8\%$ respectivamente; $p < 0.05$).

Los pacientes a los que se les ha instaurado tratamiento antihipertensivo presentan peor control glucémico global ($7.5\pm 0.8\%$ vs $7.2\pm 1.0\%$; $p < 0.05$). Los que reciben tratamiento hipolipemiente sólo presentan peor control en los períodos 16-20 años ($7.8\pm 0.9\%$ vs $7.5\pm 0.9\%$; $p < 0.05$) y 21-25 años ($7.8\pm 0.9\%$ vs 7.3 ± 0.9 ; $p < 0.05$). Finalmente, no hemos encontrado diferencias de control en los pacientes a los que

se les ha instaurado o no tratamiento antiagregante, ni en los pacientes con o sin hábito tabáquico, o los que son más o menos sedentarios, tanto al debut como al final del estudio.

Tabla 6: Correlación univariante de la HbA1C media y del IMC de los primeros años con la evolución posterior del control glucémico (*R*: Coeficiente de correlación; *p*: significación estadística)

HbA1C	1-5 años	6-10 años	11-15 años	16-20 años	20-25 años	Global (1-25 años)
HbA1C 1er año	R=+0.748 p<0.0001	R=+0.334 p<0.001	R=+0.289 p<0.005	ns	Ns	R=+0.461 P<0.0001
HbA1C 2º año	R=+0.862 p<0.0001	R=+0.372 p<0.0001	R=+0.431 p<0.0001	ns	Ns	R=+0.608 P<0.0001
HbA1C 3er año	R=+0.855 p<0.0001	R=+0.567 p<0.0001	R=+0.483 p<0.0001	R=+0.305 p<0.005	R=+0.262 p<0.05	R=+0.666 p<0.05
HbA1C 4º año	R=+0.847 p<0.0001	R=+0.607 p<0.0001	R=+0.592 p<0.0001	R=+0.387 p<0.0001	R=+0.311 p<0.05	R=+0.755 p<0.0001
HbA1C 5º año	R=+0.768 p<0.0001	R=+0.634 p<0.0001	R=+0.654 p<0.0001	R=+0.519 p<0.0001	R=+0.373 p<0.005	R=+0.748 p<0.0001
HbA1C 1-5 años	R=1	R=+0.557 p<0.0001	R=+0.498 p<0.0001	R=+0.264 p<0.005	R=+0.616 p<0.0001	ns
IMC 1er año	Ns	R=+0.171 P = 0.07	ns	ns	Ns	ns
IMC 2º año	Ns	R=+0.263 p<0.005	R=+0.191 p<0.05	R=+0.183 p = 0.07	Ns	R=0.163 P= 0.07
IMC 3er año	Ns	R=+0.286 p<0.005	R=+0.231 p<0.05	R=+0.188 p = 0.06	Ns	R=+0.226 P<0.05
IMC 4º año	Ns	R=+0.257 p<0.01	R=+0.212 p<0.05	R=+0.274 p<0.01	Ns	R=+0.253 P<0.01
IMC 5º año	Ns	R=+0.270 p<0.005	R=+0.167 p = 0.09	R=0.199 p = 0.05	Ns	R=+0.237 P<0.05

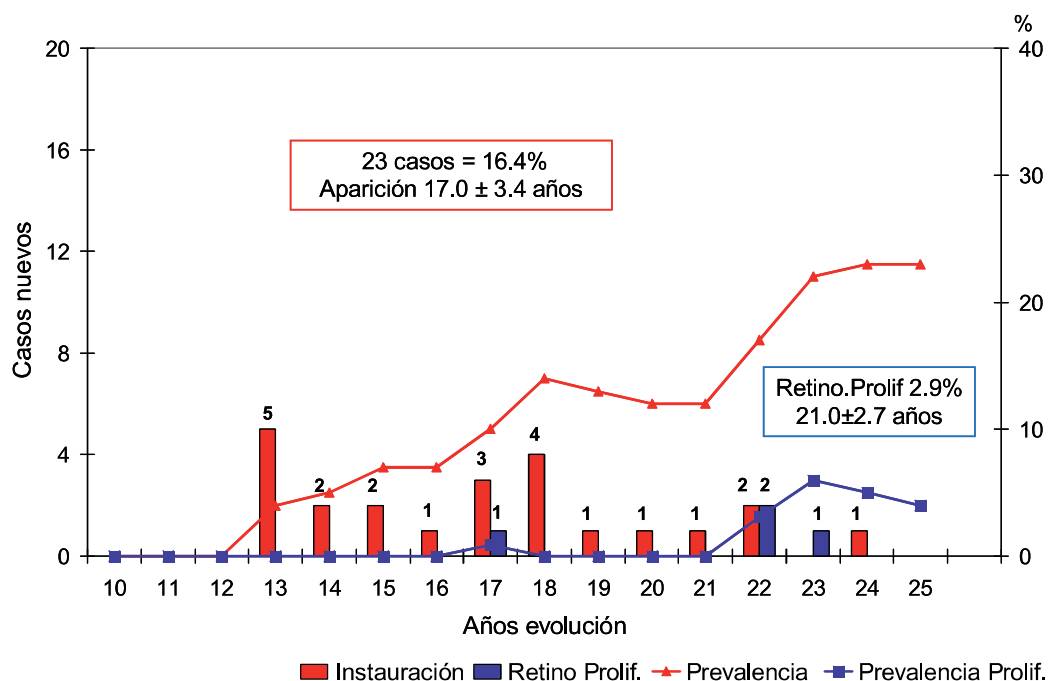
7. Desarrollo de complicaciones tardías:

7.1 Retinopatía (figura 30)

A lo largo del seguimiento desarrollan retinopatía 23 pacientes, lo que corresponde al 16.4% de pacientes, siendo en la gran mayoría retinopatía no proliferativa. Los primeros 5 casos se diagnostican a los 13 años de evolución, y la duración media de la diabetes e el momento de la aparición es de 17 ± 3.4 años (13 a 24). La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico de la retinopatía es de 43.3 ± 12.3 años (29 a 78 años).

Cuatro pacientes (2.9%) desarrollaron retinopatía proliferativa tras un seguimiento medio de la diabetes de 21 ± 2 años (17-23). En 2 pacientes fue la primera manifestación de retinopatía diagnosticada. Se trata de 2 pacientes que discontinuaron el seguimiento durante 2 y 3 años y en los que se diagnostica la retinopatía en la 1ª evaluación tras reanudar el seguimiento.

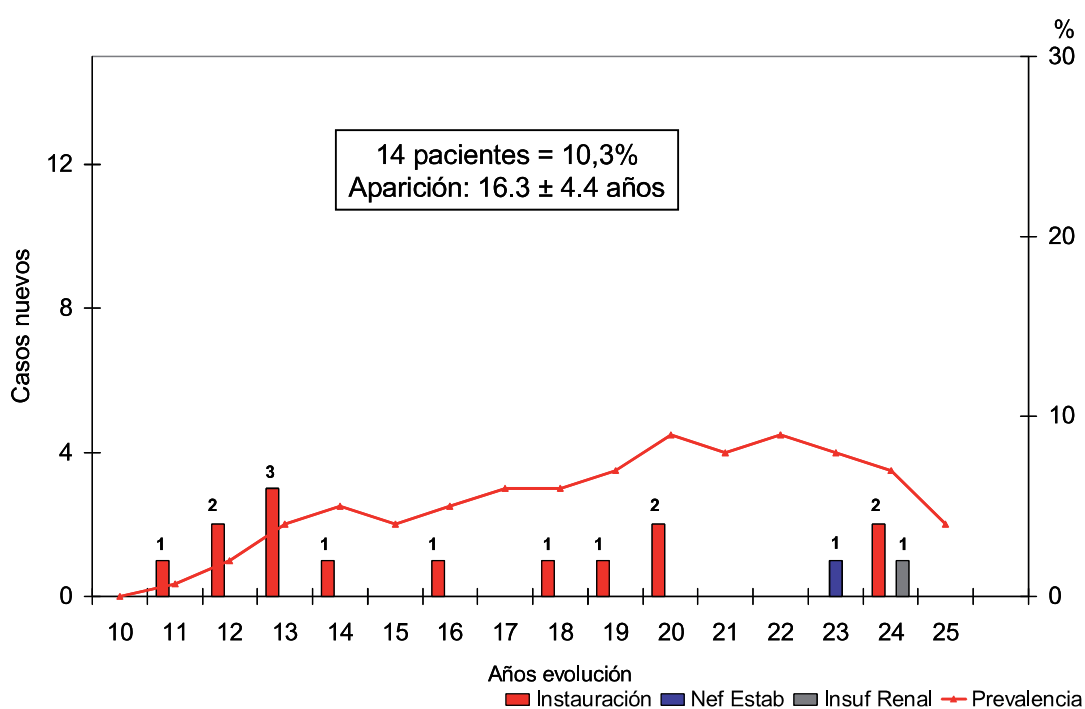
Figura 30: Retinopatía. Prevalencia y año de aparición



7.2 Nefropatía (figura 31)

Durante el seguimiento se estableció el diagnóstico de nefropatía en 14 pacientes (10.3%), siendo nefropatía incipiente en 13 de ellos. El primer caso se diagnosticó a los 11 años de evolución de la diabetes, la duración media de la diabetes en el momento de la aparición es de 16.3 ± 4.4 años (11 a 24) y la edad media de los pacientes de 41.8 ± 13.9 años (19 a 69 años). En un paciente con el diagnóstico de nefropatía incipiente a los 20 años de evolución, en el contexto de un cuadro depresivo, trastorno de conducta alimentario y empeoramiento del mal control glucémico habitual, presenta una evolución explosiva con nefropatía establecida a los 22 años de evolución, insuficiencia renal a los 23 años de evolución y actualmente pendiente de doble trasplante renal y pancreático

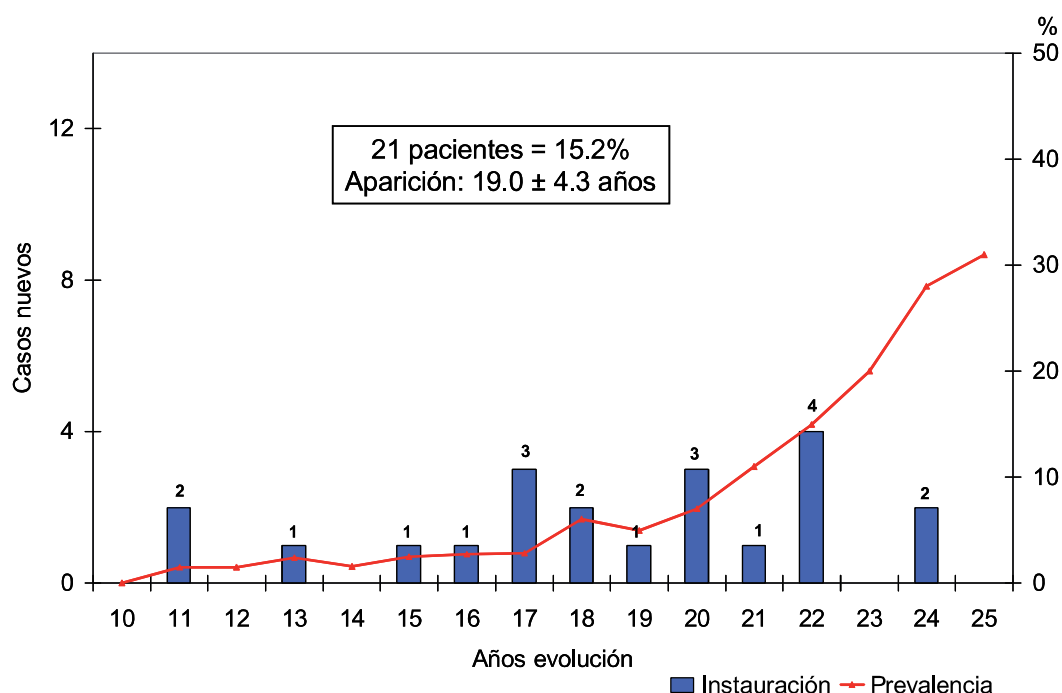
Figura 31: Nefropatía. Prevalencia y año de aparición



7.3 Polineuropatía (figura 32)

Consta el diagnóstico de polineuropatía periférica en 16 pacientes (11.6%), siendo el tiempo de evolución medio de la diabetes en el momento del diagnóstico de 19.0 ± 4.3 años (11 a 24), y la edad media de los pacientes de 45.2 ± 10.3 años (24 a 65)

Figura 32: Polineuropatía. Prevalencia y año de aparición



7.4 Macroangiopatía

Durante el seguimiento, únicamente en 4 pacientes se han diagnosticado manifestaciones clínicas de arteriosclerosis:

- Dos pacientes presentaron Ictus. El primero en a una mujer de 63 años a los 8 años de evolución de la diabetes y sin otras complicaciones. El segundo en una mujer de 40 años a los 25 años de evolución y que presentaba retinopatía no proliferativa y polineuropatía.
- Cardiopatía isquémica en un hombre de 34 años a los 15 años de evolución de la diabetes y que presentaba también retinopatía no proliferativa

- Enfermedad vascular periférica con claudicación intermitente en un hombre de 35 años con una diabetes de 15 años de evolución, y que presenta además renitopatía no proliferativa, microalbuminuria y polineuropatía.

7.5 Complicaciones crónicas (figura 33)

Si lo analizamos en conjunto, un total de 40 pacientes (29%) presentan al menos una complicación tardía, apareciendo la primera con una edad media de 43.3 ± 12.8 años (19 a 78 años) y tras una evolución media de la diabetes de 16.3 ± 3.9 años (8-23 años). En la tabla 7 se resumen el tipo de complicaciones y el número de pacientes que la presentan.

Figura 33: Complicaciones tardías: Prevalencia y año de aparición

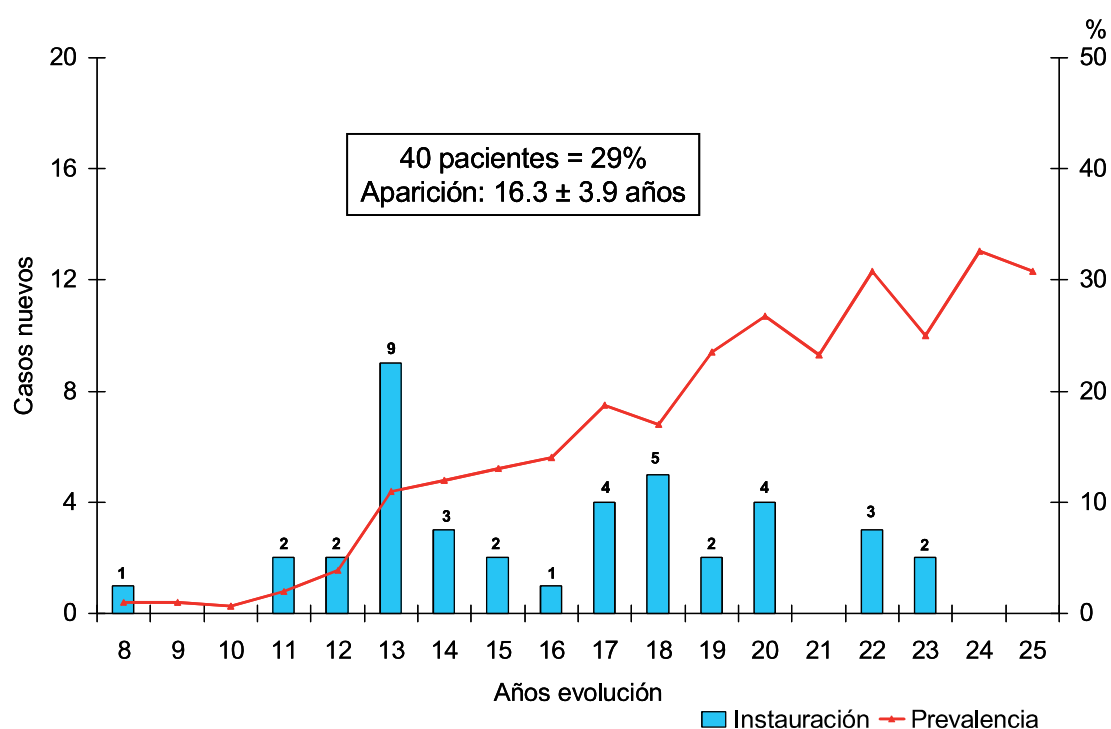


Tabla 7: Pacientes con complicaciones tardías; tipo de complicación

Nº complicaciones	Tipo
1: n = 28 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> - 12 retinopatía (2 proliferativa) - 9 nefropatía (microalbuminuria) - 6 polineuropatía - 1 AVC
2: n = 8 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> - 5 retinopatía (1 proliferativa) y polineuropatía - 1 retinopatía y microalbuminuria - 1 microalbuminuria y polineuropatía - 1 retinopatía y cardiopatía isquémica
3: n = 3 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> - 1 retinopatía, microalbuminuria y polineuropatía - 1 retinopatía proliferativa, insuficiencia renal y polineuropatía - 1 retinopatía, polineuropatía, y AVC
4: n = 1 paciente	Retinopatía, microalbuminuria, polineuropatía y arteriopatía periférica

8. Factores relacionados con la aparición de complicaciones tardías de la enfermedad:

8.1 Características al debut y factores de riesgo cardiovascular

La tabla 8 resume las características diferenciales de los pacientes que presentan al menos una complicación, en comparación a los que no las han desarrollado. Los 40 pacientes que han presentado alguna complicación tienen tendencia a ser mayores al debut y una proporción significativamente mayor recibió tratamiento con pautas convencionales de insulina durante 3 ó más años en el primer quinquenio. No observamos diferencias en el resto de características al debut de la enfermedad, incluyendo la distribución por sexos, la forma clínica de presentación, la persistencia de reserva pancreática y la presencia de ICA positivos. Tampoco difieren en la proporción de sedentarios o fumadores en el momento del debut. La fecha de diagnóstico de ambos grupos es también similar (diciembre 1989 frente a enero 1990).

En el momento de diagnosticarse la 1ª complicación crónica de la diabetes, los pacientes que la desarrollaron tenían un tiempo de evolución medio de la enfermedad menor que el tiempo de seguimiento medio de los pacientes que no han presentado hasta el momento ninguna complicación, mientras que la edad media en el momento del diagnóstico de las complicaciones era similar a la actual de los pacientes que no desarrollaron complicaciones. Seguimos sin encontrar diferencias en la proporción de sedentarios, o de fumadores.

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, la proporción de pacientes con tratamiento hipotensor era mayor en los pacientes que desarrollaron complicaciones, mientras que la proporción de sedentarios y fumadores era similar. Globalmente no encontramos diferencias significativas en cuanto a niveles de lípidos, tanto cuantitativamente como en proporción de pacientes con niveles fuera de objetivos, pero el perfil lipídico era menos favorable en algún momento puntual del seguimiento en los pacientes que desarrollaron complicaciones: mayor proporción de hipertriglicidemia a los 3, 9 y 19 años de evolución, de hipoalfalipoproteinemia a los 18 años, y de cLDL >130 mg/dL a los 13 y 17 años de evolución. No obstante, estos datos están influenciados por la prescripción de tratamiento hipolipemiante, que tiende a ser mayor en los pacientes con complicaciones respecto a los que no tienen.

No encontramos diferencias significativas en cuanto a IMC en ningún tiempo del seguimiento entre los pacientes con y sin complicaciones. Sin embargo, si consideramos la prevalencia de sobrepeso/obesidad es mayor durante los primeros años de evolución de la diabetes en los pacientes que desarrollarán complicaciones, igualándose posteriormente. Tras el ajuste por la edad, esta mayor prevalencia de sobrepeso/obesidad durante los primeros 4 años sólo se observa en los pacientes de más de 20 años en el momento del debut. También hallamos una tendencia a tener una mayor prevalencia de síndrome metabólico en la evaluación final, aplicando la definición de la IDF, en los pacientes que han desarrollado alguna complicación respecto a los que no.

Tabla 8: Características diferenciales entre los pacientes que presentan o no complicaciones tardías

	Complicación tardía (n=40)	No complicación tardía (n= 98)	Significación
Edad al debut (años)	27.1 ±13.1	22.4 ± 7.7	p= 0.092
Tratamiento con 2 dosis al debut (3 ó más años)	22.6% (9/40)	6% (6/98)	p<0.001
Tiempo de evolución (años)	16.3 ± 3.9 (momento 1ª complicación)	19.6±4.7	P<0.0001
Edad actual (años)	43.3±12.8 (momento 1ª complicación)	42.7±9.4	ns
Tratamiento con hipotensores	47.5% (19/40)	21%	p<0.01
Tratamiento hipolipemiente	52.5% (21/40)	36.7%	p=0.065
Trat. hipolipemiente o cLDL >130 mg/dL (última visita)	62.5% (25/40)	45.9%	P=0.077
Prevalencia sobrepeso + obesidad inicial:			
- 1er año	19%	8.3%	p=0.1
- 2º año	31.3%	10.1%	p<0.05
- 3er año	32.6%	18.5%	p=0.09
- 4º año	42%	20.5%	p<0.05
Síndrome metabólico (última evaluación)	19.4%	7.7%	p=0.065

A continuación presentamos las características diferenciales de los pacientes que presentan cada una de las complicaciones, respecto a los que no las presentan:

- Los pacientes que presentan **RETINOPATÍA** (tabla 9) tienen mayor prevalencia de síndrome metabólico al final de estudio y se les ha prescrito más frecuentemente tratamiento hipolipemiente. No difieren en cuanto a las características al debut de la enfermedad. En el momento de diagnosticarse la retinopatía llevaban un tiempo de evolución medio de la enfermedad menor que el tiempo de seguimiento medio de los pacientes que no han presentado hasta el

momento retinopatía, y tenían una edad media cuando se diagnosticó la retinopatía similar a la actual de los que no desarrollaron la retinopatía.

Tabla 9: Características diferenciales entre los pacientes que han desarrollado o no una retinopatía

	Retinopatía (n=23)	No retinopatía (n= 115)	Significación
Tiempo de evolución (años)	17.2 ± 3.5 (momento diagnóstico retinopatía)	19.2±4.8	P<0.05
Tratamiento hipolipemiante	61%	39%	p<0.05
Síndrome metabólico	23.8%	8.7%	P<0.05

- Los pacientes que desarrollan **NEFROPATÍA** (tabla 10) no difieren de los que no la desarrollan en las características al debut de la diabetes, pero presentan una mayor prevalencia de sobrepeso-obesidad en los primeros años de evolución de la diabetes y de tratamiento con hipotensores. El tiempo de evolución medio de la enfermedad en el momento de diagnosticarse la nefropatía era menor que el tiempo de seguimiento medio de los pacientes que no han presentado hasta el momento nefropatía, y tenían una edad media similar a la actual de éstos últimos.

Tabla 10: Características diferenciales entre los pacientes que han desarrollado o no una nefropatía

	Nefropatía (n=14)	No nefropatía (n= 124)	Significación
Tiempo de evolución (años)	14.5 ± 2.9 (momento diagnóstico nefropatía)	19.2±4.7	P<0.001
Tratamiento con hipotensores	78.6%	21%	p<0.0001
Prevalencia sobrepeso + obesidad inicial:			
- 2º año	56%	12.6%	P<0.01
- 3er año	46%	20%	p<0.05
- 4º año	50%	24.5%	p=0.06

- Los pacientes que desarrollan **POLINEUROPATIA** (tabla 11) tienen una edad similar al debut que los que no la desarrollan (26.2 ± 10 vs 23.4 ± 9.7 años), sin diferenciarse tampoco en el resto de características iniciales. En este caso el tiempo de evolución y la edad en el momento de diagnosticarse la polineuropatía tampoco difieren del tiempo de evolución y edad actuales de los que no han presentado polineuropatía hasta el momento (17.6 ± 3.7 frente a 18.8 ± 4.8 años y 45.2 ± 10.3 frente a 43.9 ± 10.7 respectivamente). La proporción de pacientes a los que se les ha prescrito tratamiento con antiagregantes e hipolipemiantes era superior en los que desarrollaron polineuropatía.

Tabla 11: Características diferenciales entre los pacientes que presentan o no polineuropatía periférica

	Polineuropatía (n=16)	No polineuropatía (n= 122)	Significación
Tratamiento antiagregante	50%	27%	p=0.059
Tratamiento hipolipemiante	62.5%	38.5%	P=0.067

- Finalmente, en los 4 pacientes que desarrollan **MACROANGIOPATÍA** (tabla 12), también llevaban un tiempo de evolución medio de la enfermedad en el momento de diagnosticarse la macroangiopatía menor que el tiempo de seguimiento medio de los pacientes que no han presentado hasta el momento macroangiopatía, y reciben más tratamiento con hipotensores, hipolipemiantes y AAS, sin llegar a objetivarse más diferencias respecto a los que no la desarrollan.

Tabla 12: Características diferenciales entre los pacientes que han presentado o no macroangiopatía

	Macroangiopatía (n=4)	No macroangiopatía (n= 134)	Significación
Tiempo de evolución (años)	15.7 ± 7 (momento diagnóstico macroangiop.)	20.0±4.5	P<0.05
Tratamiento con hipotensores	75%	25.4%	p<0.05
Tratamiento hipolipemiente	100%	39.6%	P<0.05
Tratamiento con AAS	75%	28.4%	P<0.05

8.2 Control glucémico

En este apartado presentamos la relación entre el desarrollo de complicaciones crónicas de la diabetes y el control glucémico previo al desarrollo de las mismas. En consecuencia, al referirnos al control glucémico global, en los pacientes que desarrollan alguna complicación indica el control medio hasta el año anterior al desarrollo de la complicación, mientras que en los que no han presentado complicaciones se refiere al control medio de todo el seguimiento.

Los pacientes que han desarrollado alguna complicación (figura 34) presentan peor control glucémico medio tanto global como por quinquenios. Al analizarlo año a año, el control también era peor en los pacientes con complicaciones a partir de los 3 años de evolución, excepto a los 6, 12 y 25 del seguimiento.

Los pacientes que desarrollan **RETINOPATÍA** (figura 35) presentan peor control glucémico medio global y por quinquenios, excepto en el primero (primeros 5 años: 7.0±1.8 vs 6.3±1.2%; p = 0.197). Al analizarlo año a año, el control glucémico también era peor en los pacientes con complicaciones a partir de los 3 años de evolución, excepto a los 4, 7 y 12 del seguimiento.

Figura 34: Control glucémico según desarrollo o no de complicaciones tardías

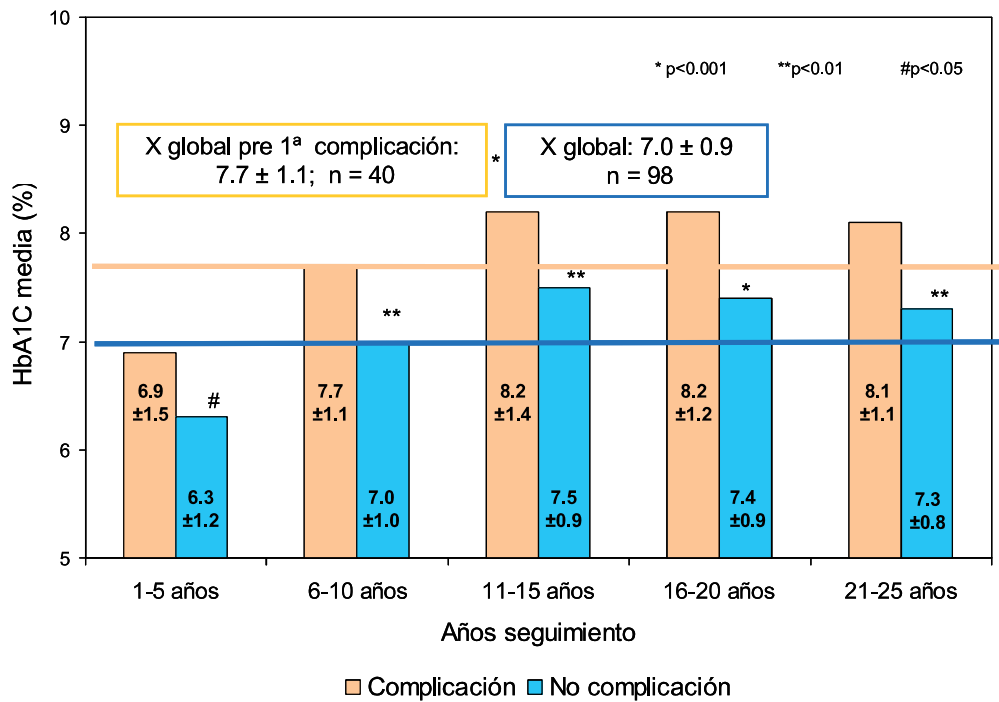
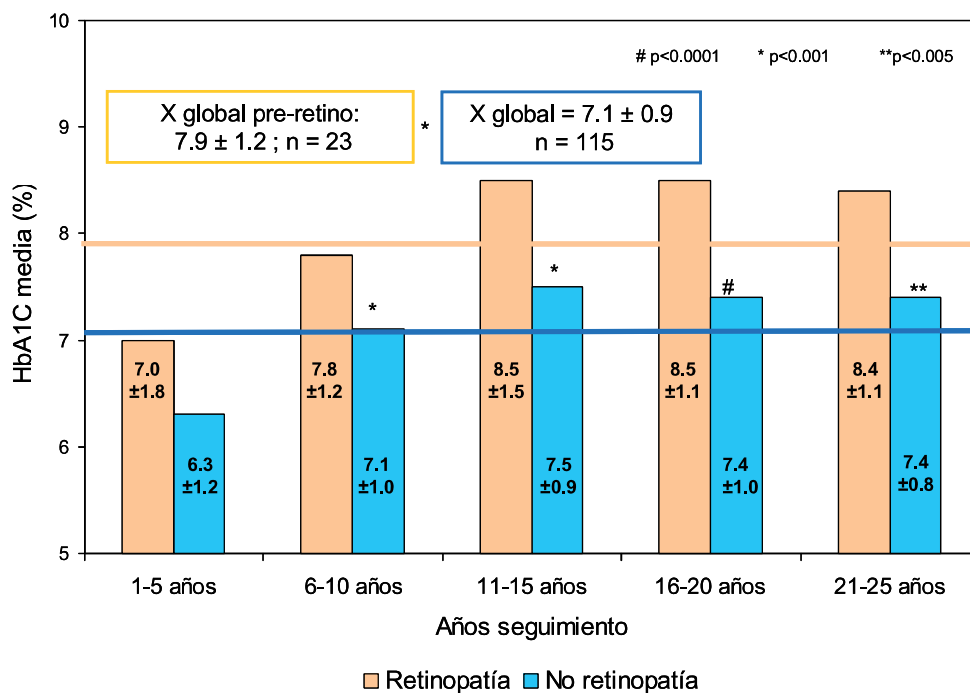


Figura 35: Control glucémico según desarrollo o no de retinopatía



Los pacientes que desarrollan **NEFROPATÍA** (figura 36) presentan también un peor control glucémico medio, pero es este caso, por quinquenios sólo difieren significativamente en los 2 primeros y existe una tendencia en el tercero. Al analizarlo año a año, el control era peor en los que desarrollaron complicaciones en los primeros 1 a 4 años, de 7 a 11 años y a los 14 años, pero en los otros tiempos era similar.

Los pacientes que desarrollan **POLINEUROPATÍA** (figura 37) sólo muestran una tendencia a presentar un peor control metabólico medio, siendo significativo en el quinquenio 16-20 años y en los años 4, 19 y 22 del seguimiento.

Los 4 pacientes con **MACROANGIOPATÍA** (figura 38), sólo podemos demostrar una tendencia a peor control metabólico, siendo significativo en el quinquenio 11-15 años y en los años 14 y 16.

Figura 36: Control glucémico según desarrollo o no de nefropatía

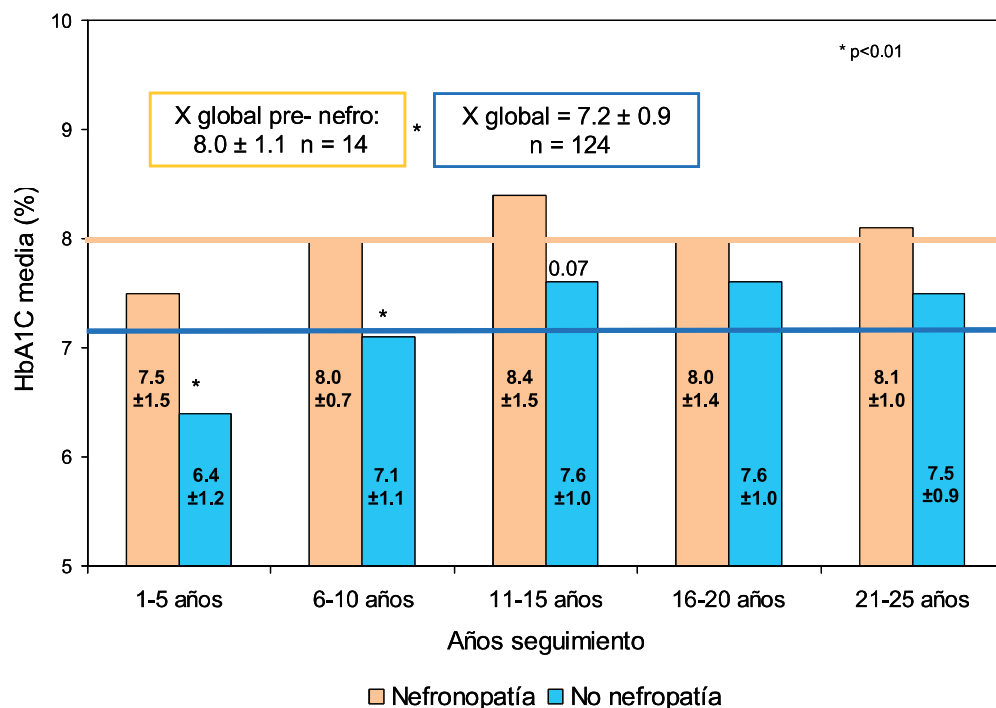


Figura 37: Control glucémico según desarrollo o no de polineuropatía

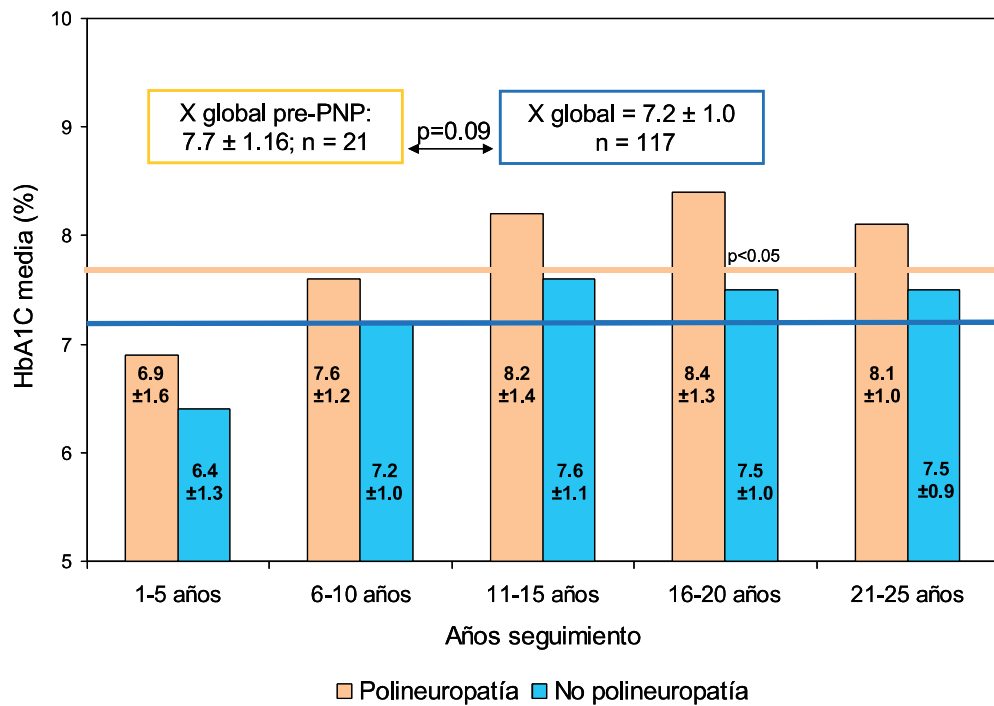
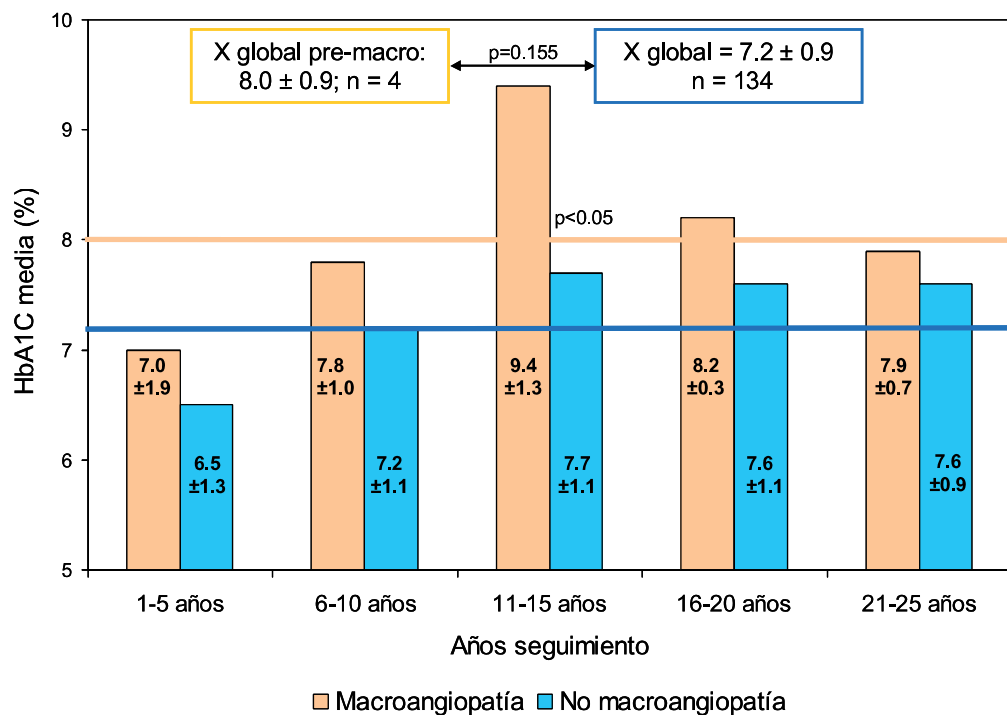


Figura 38: Control glucémico según desarrollo o no de macroangiopatía



Finalmente estudiamos la relación entre el desarrollo de complicaciones y el control glucémico en las etapas iniciales de la diabetes. Como hemos indicado previamente, el subgrupo de pacientes que mantienen un control glucémico por encima de la media global en los primeros 5 años, tienen un peor control glucémico posterior en todo el seguimiento. El 45% (18/40) de los pacientes que desarrollan alguna complicación están en este subgrupo de tan solo 30 pacientes con mal control en los primeros 5 años ($p < 0.0001$). Analizado por cada una de las complicaciones, en este grupo encontramos el 43.5% (10/23) de los pacientes que desarrollan retinopatía ($p = 0.003$), el 50% (7/14) de los pacientes que desarrollan nefropatía ($p = 0.003$) y el 44% (7/16) de los pacientes que desarrollan polineuropatía ($p = 0.029$), aunque sólo 2 de los 4 pacientes que desarrollan macroangiopatía (ns).

En la tabla 13 mostramos la relación entre el desarrollo de complicaciones y el control glucémico valorado según distintos puntos de corte de la HbA1c media global (mayor o menor a 7% y mayor o menor a 7.27%) y en el primer quinquenio (mayor o menor a 6.5%, mayor o menor de 7% y mayor o menor a 7.27%).

Tabla 13: Prevalencia de complicaciones con distintos puntos de corte de control glucémico

Punto de corte	Complicaciones (n=40)	Retinopatía (n= 23)	Nefropatía (n=14)	Polineuropatía (n= 16)	Macroangiopatía (n= 4)
HbA1C Media primeros 5 años					
>6.5% (n=56; 40.6% pac)	22(55%) P<0.05	12(52%) Ns	9(64%) P<0.05	9(56%) Ns	2(50%) Ns
>7% (n=38; 27.5% pac)	18(45%) P<0.005	11(48%) P<0.05	7(50%) P<0.05	7(44%) Ns	2(50%) Ns
>7.27% (n=30; 21.7% pac)	18(45%) P<0.0001	10 (43.5%) P<0.005	7(50%) P<0.005	7(44%) P<0.05	2(50%) ns
Control medio a lo largo de todo el seguimiento					
>7% (n=78; 56.5% pac)	29(72.5%) P<0.05	17(74%) P<0.05	11(79%) P=0.07	12(75%) Ns	4(100%) 0.075
>7.27% (n=59; 42.8% pac)	26(65%) P<0.001	17(74%) P<0.0001	9(64%) P=0.073	11(69%) P<0.05	4(100%) P<0.05

