



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

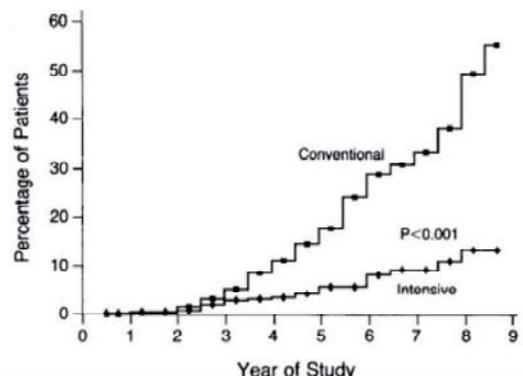
**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



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



**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

**PROGRAMA DE DOCTORAT EN PEDIATRIA, OBSTETRÍCIA I  
GINECOLOGIA**

**DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, D'OBSTETRÍCIA I  
GINECOLOGIA I DE MEDICINA PREVENTIVA**

**TESIS DOCTORAL:**

**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**

**Director  
Antonio Pérez Pérez**

**Tutora académica  
Isabel Badell Serra**

**Gemma Carreras Gonzalez**

**Barcelona 2015**





Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Pediatria, Obstetricia i Ginecologia,  
Medicina Preventiva i Salut Pública

Los que suscriben, Dr. Antonio Pérez Pérez (Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Profesor Asociado de Medicina de la UAB y Dra. Isabel Badell Serra (Servicio de Pediatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Profesora Titular de Pediatría de la UAB

CERTIFICAN que:

El presente trabajo: "*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*", presentado por Gemma Carreras Gonzalez, licenciada en Medicina por la Universitat Autònoma de Barcelona, para optar al grado de Doctor por la Universidad Autònoma de Barcelona ha sido desarrollado bajo su dirección y tutela respectivamente y reúne todos los requisitos necesarios para su lectura y defensa pública.

Barcelona, a 9 de septiembre de 2015

Fdo. Dr. Antonio Pérez Pérez

Fdo. Dra. Isabel Badell Serra



**AGRADECIMIENTOS**



## AGRADECIMIENTOS

Desde el diseño hasta la confección de la tesis, son múltiples las personas que han colaborado en su desarrollo, directa o indirectamente. A todos ellos, aunque la mayoría no sean nombrados aquí, quiero expresarles mi más sincero agradecimiento. Quiero hacer mención, no obstante, a las personas que han intervenido más directamente, y sin cuya ayuda y estímulo ese trabajo no hubiese podido realizarse:

Al Dr. **Antonio Pérez Pérez**, Director de Unidad del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Profesor Asociado de Medicina de la UAB. Me ha guiado a lo largo de los años en un tema en el que fue pionero en nuestro país, introduciéndome en el mundo de la terapia intensiva en una época en que muchos endocrinólogos, especialmente en el mundo de la pediatría, eran escépticos sobre su instauración en la etapa infantil. Superada la edad habitual en que los doctorandos acostumbra a leer la tesis doctoral, con una coyuntura tanto familiar como laboral cada vez más complejas, que dificultaban la finalización de un trabajo iniciado 20 años atrás, tengo que agradecerle su insistencia a lo largo de los años en la importancia de concluir este proyecto: como director de tesis, agradecer su supervisión crítica en los distintos trabajos de investigación relacionados con este proyecto; como pareja, agradecerle su apoyo incondicional y su paciencia, especialmente en la fase final de este proceso, en que las muchas horas dedicadas a él han dificultado en ocasiones la convivencia y organización familiar.

Al profesor **Alberto de Leiva Hidalgo**, Catedrático de Medicina de la UAB y Director del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, tengo que agradecerle que, en una época en que no había programas específicos de subespecialización en Endocrinología Pediátrica, una vez finalizada mi residencia de Pediatría me acogió en su Servicio, integrándome en el sistema general de funcionamiento. A través de un programa estructurado de rotaciones, la participación progresiva en distintas clínicas de asistencia ambulatoria, y la puesta en marcha de consultas monográficas de endocrinología pediátrica, me ofreció una formación clínica sólida, y me introdujo en el mundo de la investigación clínica. Se establecieron las bases para una colaboración estrecha entre el Servicio de Endocrinología y el Servicio

de Pediatría que ha persistido en el tiempo, y esta sistemática de trabajo en equipo entre los subespecialistas pediátricos y los distintos servicios del Hospital ha demostrado su utilidad y eficacia, especialmente para un servicio de Pediatría de dimensiones reducidas como el nuestro.

A la Dra. **Isabel Badell Serra**, Profesora Titular de Pediatría de la UAB y Directora de Unidad del Servicio de Pediatría del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Dentro del Servicio de Pediatría, donde en los últimos años se está desarrollando la faceta investigadora, pero con poca tradición académica, tengo que agradecerle su insistencia en que los médicos del Servicio prosigamos nuestros trabajos de investigación y que los plasmemos en tesis doctorales, de tal manera que este año se presentan varias tesis doctorales dirigidas o tutorizadas por ella.

A los médicos residentes del Servicio de Endocrinología y Nutrición y del Servicio de Pediatría, con los que he tenido la suerte de trabajar y que han participado a lo largo de estos años tanto en la recogida de datos de este proyecto como en la elaboración de distintos trabajos relacionados con él.

A la Dra. **Gemma Craywinckel Martí**, Directora Asistencial del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, que en los últimos años me ha alentado a finalizar este trabajo.

Al Dr. **Eduardo Carreras Gonzalez**, Director del Servicio de Pediatría del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Profesor Asociado de Pediatría de la UAB. En su doble papel, muchas veces incómodo de hermano y Director de Servicio, debo agradecerle su aliento para el desarrollo de mis distintos proyectos personales y científicos, y su insistencia en la culminación de este proyecto de tesis.

A mi padre, el Dr. **Norbert Carreras Batlle**, antiguo Jefe Clínico del Servicio de Pediatría del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, que me infundió la pasión por la

Medicina primero, y por la Pediatría y la Endocrinología Pediátrica después, así como el orgullo de pertenencia a una institución que sentía como propia.

A mis hijos: **Clara**, que por su discapacidad no comprende porqué dedico tantas horas a trabajar pero que se ha conformado y mostrado feliz con unos momentos del día reservados específicamente para ella; a **David y Anna**, que en la ambivalencia de la adolescencia se muestran independientes pero requieren atención, y que me han alentado a acabar el proyecto.

A todos: muchas gracias!



**INDICE**



## AGRADECIMIENTOS

INDICE	9
INDICE DE TABLAS	15
INDICE DE FIGURAS	19
ABREVIATURAS	23
INTRODUCCIÓN	27
1- Evolución de la Insulinoterapia en la diabetes tipo 1	29
1.1 Insulinoterapia Pre-DCCT	29
1.2 Insulinoterapia Post-DCCT	35
1.2.1 Evolución de la insulinoterapia post-DCCT	35
1. Insulinas pandriales	36
2. Insulinas basales	38
1.2.2 Mejoras técnicas	42
2- Grado de control de los pacientes con DM1	43
3- Grado de control y complicaciones tardías de la DM1	49
HIPÓTESIS	57
OBJETIVOS	61
General	63
Específicos	63
MATERIAL Y MÉTODOS	65
1. Pacientes y protocolo inicial	67
2. Recogida de datos y métodos	69
2.1 Pauta de insulina y requerimientos de insulina (UI/Kg/día)	69
2.2 Hemoglobina glucosilada	69
2.3 Datos antropométricos	70
2.4 Presencia de factores de riesgo cardiovascular y tratamiento cardioprotector	70
2.5 Presencia de complicaciones crónicas	71

---

3. Análisis estadístico	72
RESULTADOS	73
1. Pacientes	75
2. Evolución de la pauta de insulina a lo largo del seguimiento	77
3. Evolución de los requerimientos de insulina	78
4. Control glucémico durante el seguimiento	78
5. Evolución de los factores de riesgo cardiovascular	83
5.1 Evolución del índice de masa corporal (IMC) y prevalencia de sobrepeso y obesidad	83
5.2 Prevalencia de síndrome metabólico	84
5.3 Evolución del perfil lipídico y prevalencia de dislipemia	85
5.4 Tratamiento hipolipemiante	87
5.5 Tratamiento con antihipertensivos	88
5.6 Tratamiento con antiagregantes	88
5.7 Tabaquismo	89
5.8 Sedentarismo	89
6. Factores asociados con el control glucémico	91
7. Desarrollo de complicaciones tardías	93
7.1 Retinopatía	93
7.2 Nefropatía	94
7.3 Polineuropatía	95
7.4 Macroangiopatía	95
7.5 Complicaciones crónicas	96
8. Factores relacionados con la aparición de complicaciones tardías de la enfermedad	97
8.1 Características al debut y factores de riesgo cardiovascular	97
8.2 Control glucémico	102

---

DISCUSIÓN	109
1- Pacientes	111
2- Evolución de las pautas de insulina y requerimientos de insulina	112
3- Evolución del control glucémico	113
3.1 Control global	113
3.2 Control glucémico en diferentes etapas y factores predictores	116
4- Factores de riesgo cardiovascular	117
4.1 Evolución del IMC y prevalencia de sobrepeso –obesidad	117
4.2 Tabaco y sedentarismo	120
4.3 Dislipemia	121
4.4 HTA	123
5- Complicaciones tardías	124
CONCLUSIONES	133
BIBLIOGRAFÍA	137



**INDICE DE TABLAS**



---

**INDICE DE TABLAS**

Tabla 1: Resultados del DCCT/EDIC en reducción del riesgo de complicaciones	56
Tabla 2: Características de los pacientes al debut: Población de referencia	68
Tabla 3: Características de los pacientes incluidos en el estudio (n= 138)	76
Tabla 4: Estudio transversal de síndrome metabólico	85
Tabla 5: Características de los pacientes al final del estudio	90
Tabla 6: Correlación univariante de la HbA1C media de los primeros años con la evolución posterior	92
Tabla 7: Pacientes con complicaciones tardías; tipo de complicación	97
Tabla 8: Características diferenciales entre los pacientes que presentan o no complicaciones tardías	99
Tabla 9: Características diferenciales entre los pacientes que han desarrollado o no una retinopatía	100
Tabla 10: Características diferenciales entre los pacientes que han desarrollado o no una nefropatía	100
Tabla 11: Características diferenciales entre los pacientes que presentan o no polineuropatía periférica	101
Tabla 12: Características diferenciales entre los pacientes que han presentado o no macroangiopatía	102
Tabla 13: Prevalencia de complicaciones con distintos puntos de corte de control glucémico	107
Tabla 14: Comparativa de diferentes estudios	115



**INDICE DE FIGURAS**

**INDICE DE FIGURAS:**

Figura 1- Banting y Best	29
Figura 2: Clinitest de Ames para determinación de glucosuria	30
Figura 3- Cinética de la insulina	32
Figura 4: Pautas de insulinoterapia en el DCCT	33
Figura 5: Infusión intraperitoneal de insulina	36
Figura 6: Perfil de acción de la insulina lispro en comparación con la regular	37
Figura 7: Modificaciones en la molécula de insulina en los distintos análogos de insulina rápida	38
Figura 8: Adaptación de las pautas de MDI, substituyendo la insulina regular por un análogo de insulina rápida	39
Figura 9: Farmacocinética comparativa glargina con otras basales	41
Figura 10: Substitución progresiva de 3 pautas de TCI	41
Figura 11: Efectos de la substitución de la insulina regular por lispro	46
Figura 12: Impacto de la introducción de humalog en el protocolo de tratamiento intensivo propuesto en el DCCT	47
Figura 13: Tasa hipoglucemias severas. Mejoría control glucémico con menor tasa de hipoglucenias severas	48
Figura 14: Resultados DCCT	50
Figura 15: Estudio combinado, DCCT y EDC, a 30 años de evolución de la diabetes	53
Figura 16: Incidencia acumulada de insuficiencia renal crónica en el DCCT/EDIC. Datos a 25 años	54
Figura 17: DCCT/EDIC: Incidencia de eventos cardiovasculares	55

---

Figura 18: Evolución pautas de insulino terapia	77
Figura 19: Evolución de los requerimientos insulina	78
Figura 20: Evolución control glucémico global	79
Figura 20-A: HbA1C anual y global	79
Figura 20-B: HbA1C media por quinquenios	79
Figura 21 Evolución control glucémico según HbA1C global media < ó >7.27%	81
Figura 21-A Evolución anual	81
Figura 21-B: Evolución por quinquenios	81
Figura 22: Evolución control glucémico según HbA1C media en los primeros 5 años < ó >7.27%	82
Figura 22-A Evolución anual	82
Figura 22-B Evolución por quinquenios	82
Figura 23: Evolución IMC	83
Figura 24: Prevalencia sobrepeso y obesidad. Evolución	84
Figura 25: Evolución de los niveles de lípidos: Colesterol total, cHDL, cLDL y triglicéridos	85
Figura 26: Prevalencia de dislipemia	87
Figura 27: Tratamiento hipolipemiente: Prevalencia y año de instauración	87
Figura 28: Tratamiento hipotensor: Prevalencia y año de instauración	88
Figura 29: Tratamiento con antiagregantes: Prevalencia y año de instauración	89
Figura 30: Reninopatía. Prevalencia y año de aparición	93
Figura 31: Nefropatía. Prevalencia y año de aparición	94
Figura 32: Polineuropatía. Prevalencia y año de aparición	95
Figura 33: Complicaciones. Prevalencia y año de aparición	96
Figura 34: Control glucémico según desarrollo o no de complicaciones	

tardías	103
Figura 35: Control glucémico según desarrollo o no de retinopatía	103
Figura 36: Control glucémico según desarrollo o no de nefropatía	104
Figura 37: Control glucémico según desarrollo o no de polineuropatía	105
Figura 38: Control glucémico según desarrollo o no de macroangiopatía	105

**LISTADO DE  
ABREVIATURAS**



---

ACCORD:	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA:	American Diabetes Association
AIT:	Accidente isquémico transitorio
AL:	Análogo de insulina lenta
AR:	Análogo de insulina rápida
ARA2:	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II
ATPIII:	Adult Treatment Panel III
AVC:	Accidente vascular cerebral
cHDL:	Colesterol de HDL
cLDL:	Colesterol de LDL
CT:	Colesterol total
CTT:	Cholesterol Treatment Trialists Colaboration
CV:	Cardiovascular
DCCT:	Diabetes Control and Complications Trial
DIACAM:	Estudio de diabetes tipo 1 en Castilla-La Mancha.
DM1:	Diabetes mellitus tipo 1.
DM2:	Diabetes tipo 2
EDC:	Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study
EDIC:	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications trial
ENRICA:	Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España
HbA1C:	Hemoglobina glucosilada
HTA:	Hipertensión arterial
IAM:	Infarto agudo de miocardio
ICA:	Anticuerpos anti células insulares
IDF:	International Diabetes Federation
IECA:	Inhibidores del enzima convertidora de la angiotensina
IR:	Insulina rápida
ISCI:	Infusión subcutánea continua de insulina
JDFR:	Juvenile Diabetes Research Foundation
NPH:	Insulina protamina neutra Hagedorn
MCG:	Monitorización continua de glucosa
MDI:	Múltiples dosis de insulina
NPL:	Insulina lispro protamina
RR:	Riesgo relativo
STAR 3:	Sensor augmented pump therapy for A1C reduction

TC:	Terapia convencional
TG:	Triglicéridos
TI:	Terapia intensiva
UI:	Unidades internacionales
UKPDS:	United Kingdom Prospective Diabetes Study
UL:	Ultralenta
VADT:	Veterans Affairs Diabetes Trial

**INTRODUCCIÓN**



## 1- Evolución de la Insulinoterapia en la diabetes tipo 1

### 1.1 Insulinoterapia Pre-DCCT

Antes del descubrimiento de la insulina en el verano de 1921, los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se morían a corto plazo, por el desarrollo de una cetoacidosis diabética<sup>1</sup>.

En marzo de 1922, Banting y Best<sup>2</sup> (figura 1) publicaron en el *Canadian Journal of Medicine* los primeros resultados con el extracto pancreático y describían en detalle uno de los siete pacientes tratados hasta ese momento: la inyección subcutánea diaria del nuevo preparado reducía los niveles de glucosa en sangre, de glucosuria y de cetonuria, y aumentaba la sensación de bienestar y vigor. Obtuvieron el Premio Nobel por estos trabajos en diciembre 1923, y a partir de aquí las empresas farmacéuticas se involucraron en el desarrollo de los preparados de insulina, iniciándose la era de la terapia con insulina. Las insulinas iniciales procedían de la purificación de páncreas porcino y bovino y los pacientes requerían varias dosis al día de insulina para controlar la hiperglucemia. En los siguientes años

Figura 1: Banting y Best



se introdujeron modificaciones de la insulina, añadiendo sustancias que enlentecían su absorción, con el objetivo de disminuir el número de inyecciones diarias, dando lugar a las insulinas llamadas retardadas en contraposición a la insulina regular o no modificada. La primera insulina de acción retardada, la insulina protamina zinc, se introdujo en 1936, seguida de una insulina de duración intermedia, la insulina protamina neutra Hagedorn o NPH en 1946, y posteriormente las insulinas semilente, lente y ultralente en los años 50. Paralelamente, los preparados se fueron purificando, para evitar los abscesos y reacciones locales, hasta obtenerse las insulinas altamente purificadas en los años 60 y 70.

La terapia insulínica mejoraba la clínica de la hiperglucemia, pero conllevaba también el riesgo de hipoglucemia, como efecto adverso frecuente y potencialmente letal. No existía el concepto ni los medios para el autocontrol, y el objetivo terapéutico se limitaba

a evitar los síntomas relacionados con la hiperglucemia, y al mismo tiempo evitar la hipoglucemia, además de conseguir un crecimiento y desarrollo adecuado en la infancia. Las pautas de insulinización utilizadas hasta los años 70 consistían en 1 ó 2 dosis diarias de insulinas intermedias o lentas, mezcladas o no de forma manual con insulina regular. A estas pautas posteriormente se las denominó pautas convencionales en contraposición a las pautas de la insulino terapia intensiva.

A nivel de preparados de insulina, la siguiente novedad relevante no se produce hasta 1979, con la comercialización de la insulina humana recombinante<sup>1</sup>, en substitución de las insulinas porcina y bovina, que minimiza las reacciones alérgicas y la lipoatrofia, aunque modifica la farmacocinética de las insulinas, disminuyendo su tiempo de vida media. Aparecen también las primeras bombas de infusión subcutánea de insulina (1978) que administran exclusivamente insulina regular, y posteriormente las plumas inyectoras (1981), que facilitan la inyección subcutánea.

Al mismo tiempo, van apareciendo y perfeccionándose otras novedades que facilitan el tratamiento y el control glucémico. A nivel de control glucémico<sup>3</sup>, los métodos semicuantitativos para la medición de glucosuria fueron introducidos en 1945 (Clinitest; Ames) (figura 2) mediante tabletas con reactivos que se disolvían en una muestra de

Figura 2: Clinitest de Ames para determinación de glucosuria (1945)



orina, seguidos por los de cetonuria en 1950. La siguiente mejora fue el desarrollo de tiras reactivas para la detección de glucosuria (Clinistix; Ames, 1957) y posteriormente para la determinación de glucemia (Destrostix; Ames, 1965), pero su utilización estaba limitada a nivel hospitalario o en la consulta médica, ya que eran costosos y complejos, y seguían siendo semicuantitativos. En la década de los 70 aparecieron los primeros reflectómetros, con medición automática, primero de Ames y después de Boehringer, de uso también limitado en los centros médicos, y los pacientes empiezan a realizar autocontrol en orina. No es hasta la década de los 80, con la comercialización de tiras reactivas más asequibles y de reflectómetros de fácil manejo, que se instaura la

automonitorización de la glucemia capilar como elemento fundamental del tratamiento. Paralelamente, Tattersall describe en 1975 la correlación de la hemoglobina glucosilada con los niveles medios de glucemia de los últimos 3 meses, convirtiendo esta determinación en una herramienta crucial en el manejo de los pacientes diabéticos.

A medida que aumenta la supervivencia de la población afecta de diabetes tipo 1, además de la importancia de las descompensaciones agudas, en los años 70 empiezan a aparecer trabajos epidemiológicos que alertan de la gran prevalencia de complicaciones tardías, tanto microvasculares como neurológicas y macrovasculares, y su elevada morbi-mortalidad. Destaca un amplio estudio realizado en Dinamarca sobre los pacientes diabéticos tipo 1 diagnosticados antes de 1933 en ese país<sup>4</sup>, con más de 40 años de evolución y bajo tratamiento mayoritariamente con 2 dosis de insulina. El 60% ya había fallecido en el momento de realizar el estudio, siendo la mortalidad 2 a 6 veces mayor que la de la población no diabética de su mismo sexo y edad. El 25% de las muertes eran debidas a Infarto agudo de miocardio (IAM) y el 31% por insuficiencia renal terminal. Dentro de las complicaciones agudas, las muertes por coma hipoglucémico eran más frecuentes que por coma cetoacidótico. También se constató una elevada morbilidad. Así, el 16% habían desarrollado una ceguera y un 14% adicional presentaba una alteración severa de la visión. El 38% presentaban proteinuria y 22% insuficiencia renal. Finalmente, el 21% presentaban signos objetivos de IAM, 10% de accidente vascular cerebral y 12% de enfermedad vascular periférica con gangrena o antecedente de amputación.

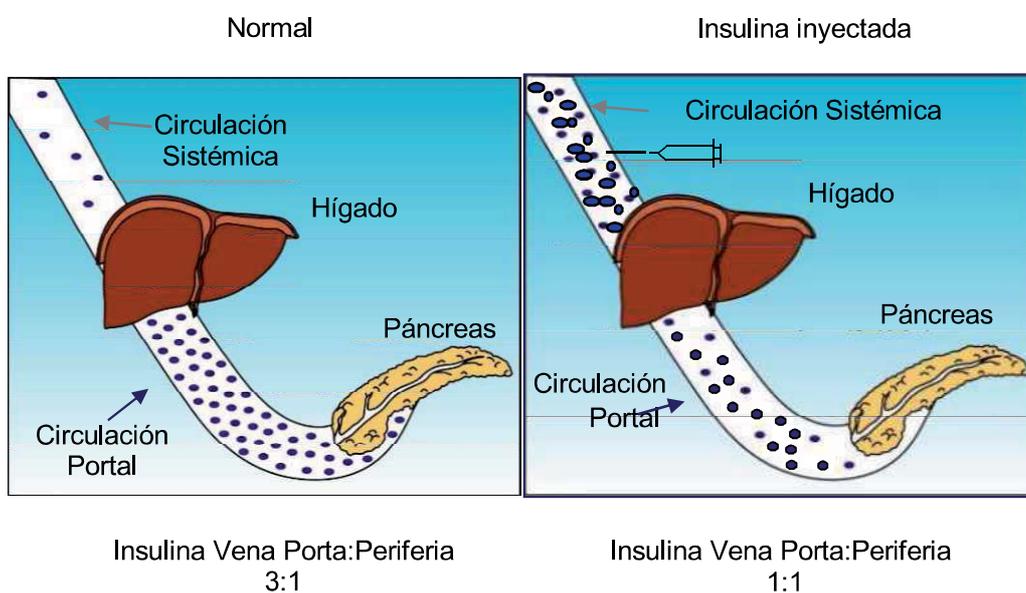
Paralelamente, aparecen también trabajos epidemiológicos sobre la posible relación de estas complicaciones con la hiperglucemia. El primero de ellos es un estudio prospectivo realizado por Pirart<sup>5,6</sup> sobre 4400 pacientes seguidos entre 1947 y 1973 y publicado en diversos artículos sucesivos en los que establece que el desarrollo de las complicaciones de la diabetes era proporcional al tiempo de evolución de la diabetes y al control glucémico, valorado según el grado de glucosuria y determinaciones aisladas de glucemia. Estudios posteriores establecen la relación del desarrollo de retinopatía<sup>7,8</sup> y nefropatía<sup>9</sup> con los niveles de hemoglobina glucosilada.

En el contexto de estos trabajos epidemiológicos y las mejoras técnicas habidas, se postula la necesidad de realizar una sustitución más fisiológica de la insulina. El objetivo es obtener un control más estricto de la glucemia, que permita prevenir la aparición y progresión de las complicaciones tardías. Para ello resultó fundamental el

conocimiento de la secreción fisiológica de la insulina, que se basa en los siguientes principios fundamentales:

- Gradiente de insulina portal / sistémico: fisiológicamente la insulina se secreta a nivel portal, y tras su paso hepático, llega sólo el 50% de la producción a la circulación periférica, e incluso menos en situación pandrial. Para obtener niveles adecuados a nivel portal, al no existir el primer paso hepático, la administración subcutánea de insulina condiciona una hiperinsulinización a nivel sistémico (figura 3).

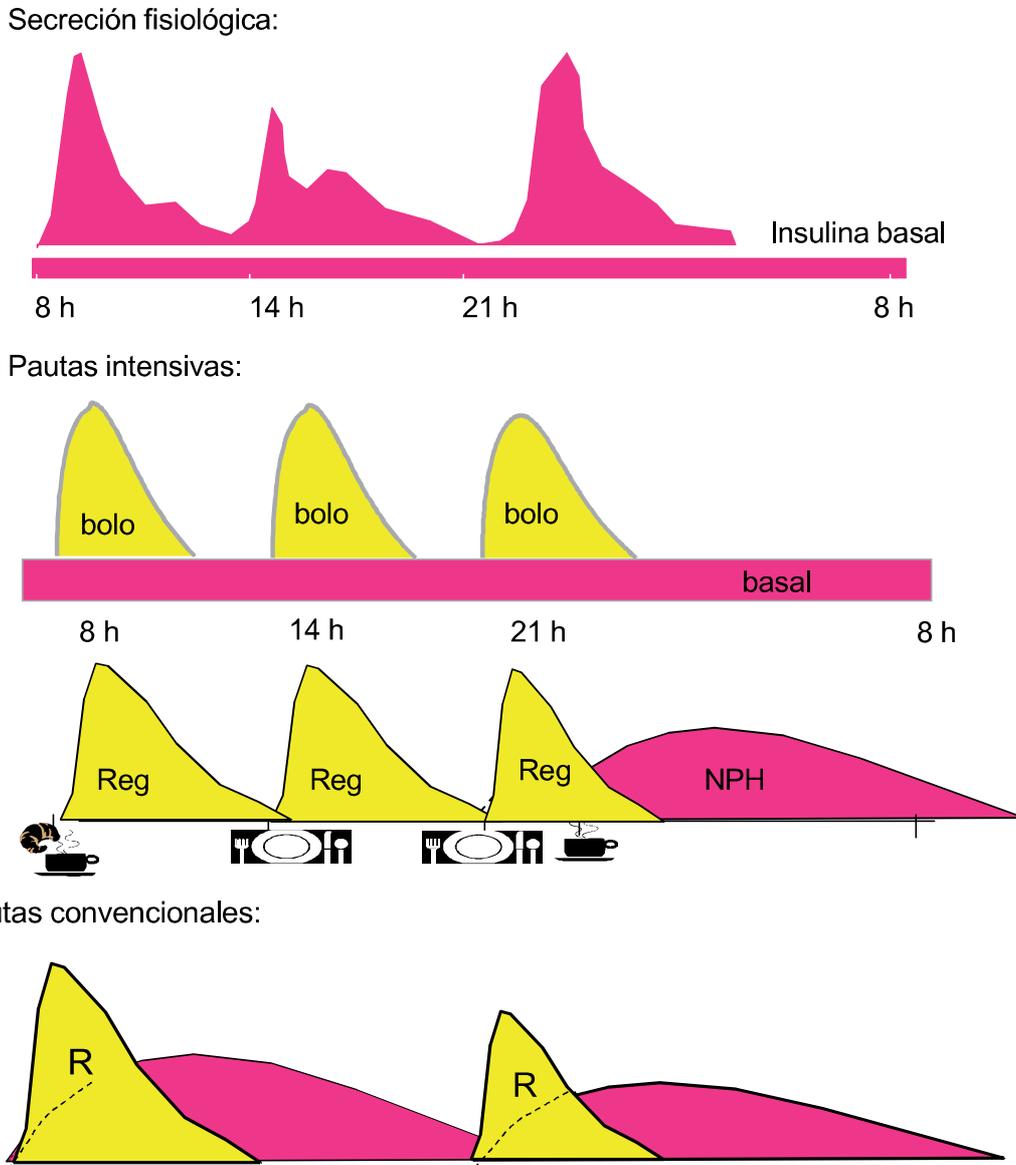
Figura 3: Cinética de la insulina



- Insulinemia basal: niveles de insulina bajos y relativamente constantes de insulinemia en ayunas
- Insulinemia pandrial: aumento rápido de los niveles de insulina después de la ingesta, seguido de un descenso también rápido
- Adecuación de los niveles de insulina a la ingesta y a la actividad física.

Las pautas de insulina denominadas intensivas (figura 4) fueron la primera aproximación a la secreción fisiológica de insulina. Una opción fue la administración de múltiples dosis de insulina subcutánea (MDI), en las que se administraba insulina regular antes de cada ingesta, de manera que el pico de insulina pretendía controlar la hiperglucemia postpandrial y la cola de insulina actuaba como insulinemia basal; por la noche, dado que el intervalo entre cena y desayuno es demasiado largo, se administraba una dosis de insulina de acción retardada, antes de la cena o al

Figura 4: Pautas de insulinoterapia en el DCCT



acostarse, para conseguir la insulinemia basal nocturna. La otra opción era la infusión subcutánea continua de insulina regular (ISCI), mediante bomba infusora, con una infusión basal y bolos antes de cada comida. Con ambas pautas, se pretendía diferenciar entre los requerimientos pandriales y basales, y se establecía el principio de terapia bolo-basal; no obstante, debido al perfil de acción de las insulinas utilizadas, en las pautas con MDI frecuentemente eran necesarios suplementos de hidratos de carbono, especialmente al acostarse, para evitar las hipoglucemias. Paralelamente, el

paciente debía realizar un autocontrol frecuente y debía tener amplios conocimientos de manejo de la enfermedad, de cara a adecuar convenientemente las dosis según glucemia, ingesta y actividad física. El desarrollo de estas pautas permitió el diseño de estudios dirigidos a verificar la hipótesis de la reducción de las complicaciones con la optimización del control glucémico. El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)<sup>10</sup>, fue un ensayo clínico diseñado para ello, con muchos medios y a largo plazo, en que se comparaba un grupo de pacientes con terapia intensiva, en los que el objetivo terapéutico se fijaba en alcanzar la normoglucesmia, con un grupo bajo terapia convencional, en que los objetivos se limitaban a evitar las hipoglucesmias y la clínica de hiperglucesmia. El estudio incluía 1441 pacientes aleatorizados a la terapia intensiva (TI) con múltiples dosis de insulina (MDI) o infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) frente a la terapia convencional (TC) con 1 ó 2 dosis de insulina. Incluía 2 sub-estudios, uno de prevención primaria (pacientes con diabetes de 1 a 5 años de evolución, sin retinopatía ni albuminuria >40 mg/24h) y otro de prevención secundaria (pacientes con diabetes de 1 a 15 años de evolución, con retinopatía no proliferativa de muy leve a moderada y albuminuria < 200 mg/24h). El ensayo se inició en 1983 y se terminó en 1993 y, tras un seguimiento medio de 6.5 años, demostró de forma definitiva el impacto del control glucémico sobre el desarrollo y la progresión de las complicaciones microvasculares en la diabetes tipo 1.

En el estudio DCCT también se constató dos efectos indeseables asociados a la terapia intensiva. El primer efecto adverso fue la ganancia de peso, objetivándose desde los estudios iniciales<sup>11</sup> que los pacientes incluidos en el programa de TI aumentaban significativamente más de peso que los pacientes en TC durante el primer año de tratamiento, independientemente del aporte calórico y la actividad física referidas por los pacientes. Además, se constató que la ganancia de peso era mayor cuanto mejor era la hemoglobina glucosilada y mayor la tasa de hipoglucesmias. Se sugería que podía estar en relación con un mayor aprovechamiento de las calorías ingeridas, a través de una disminución de la glucosuria y otros mecanismos. Ello alertó sobre la necesidad de realizar esfuerzos para prevenir o controlar este aumento de peso y sus posibles consecuencias sobre el perfil lipídico y la presión arterial. El segundo efecto indeseable fueron las hipoglucesmias<sup>12</sup>. Al finalizar el estudio, el 65% de los pacientes del grupo de TI habían presentado al menos un episodio de hipoglucesmia grave frente sólo el 35% de los pacientes en TC, lo que representa unas incidencias de 61.2 por 100 pacientes/año y de 18.7 por 100 pacientes/año, respectivamente y un riesgo relativo de sufrir una hipoglucesmia grave en el grupo de TI de 3.28. El riesgo era mayor en los pacientes sin

reserva pancreática, los hombres y los adolescentes, pero los mayores predictores fueron en primer lugar el antecedente de alguna hipoglucemia severa previa y en segundo lugar, y de forma inversamente proporcional, el nivel de hemoglobina glucosilada.

A la vista de los resultados, se recomendó a todos los pacientes incluidos en el DCCT que siguieran o cambiaran, según el caso, a un tratamiento intensivo, y el seguimiento pasó a ser responsabilidad de su diabetólogo habitual. Se les propuso no obstante permanecer en un estudio epidemiológico, el Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial (EDIC)<sup>13</sup>, en el que se pretendían recoger prospectivamente datos clínicos y analíticos anualmente, para ver la evolución a largo plazo, accediendo 1375 pacientes del total de los 1441 que participaron en el DCCT.

## **1.2 Insulinoterapia Post-DCCT**

### **1.2.1 Evolución de la insulinoterapia post-DCCT**

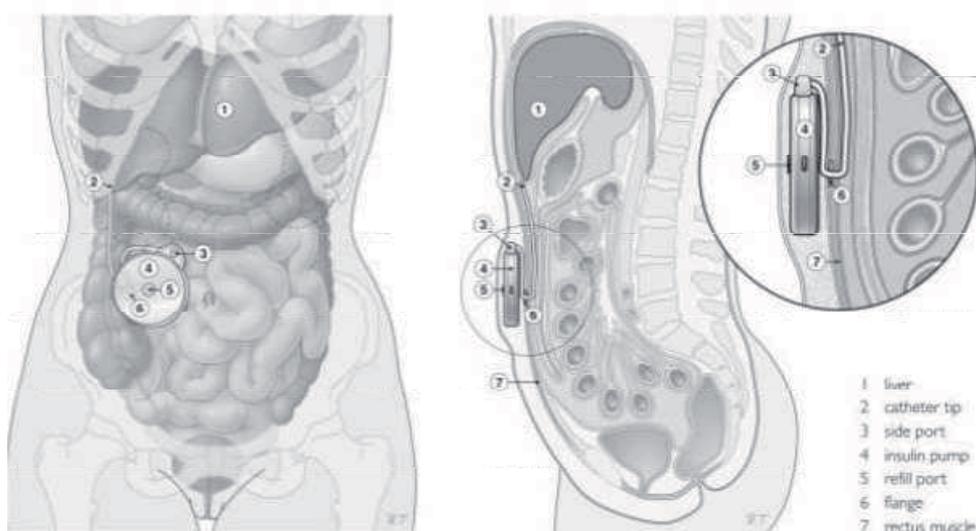
El DCCT marcó un antes y un después en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, ya que quedaba demostrado definitivamente la relación causal de la hiperglucemia con las complicaciones microvasculares y neurológicas. En consecuencia, la terapia intensiva, con las pautas de insulinoterapia y todos sus componentes, constituyeron el “gold estándar” del tratamiento de la DM1, generalizándose su utilización.

En la práctica clínica, la utilización de las pautas de terapia intensiva, frecuentemente no lograban los objetivos de control glucémico óptimos propuestos por el DCCT. Ello se atribuyó en parte a que las pautas de insulinoterapia intensiva utilizadas hasta el momento y descritas en el DCCT no lograban reproducir el perfil fisiológico de la secreción de insulina.

Una de las barreras a superar era la falta de gradiente de insulina portal- sistémica, con la administración subcutánea de la insulina. A partir de los años 90 se realizaron diversos estudios dirigidos a mejorar este aspecto, a través de la administración intraperitoneal de la insulina<sup>14</sup> (figura 5). Sin embargo, dada la complejidad de la técnica y el elevado riesgo de infecciones, su utilización está restringida a pacientes en diálisis peritoneal o pacientes muy seleccionados con muy difícil control<sup>15</sup>.

Las estrategias dirigidas a mejorar el perfil de insulinemia se centraron en la modificación del perfil farmacocinético de las insulinas, con el fin de conseguir preparados más adecuados para cubrir los requerimientos pandriales y basales.

Figura 5: Infusión intraperitoneal de insulina<sup>15</sup>



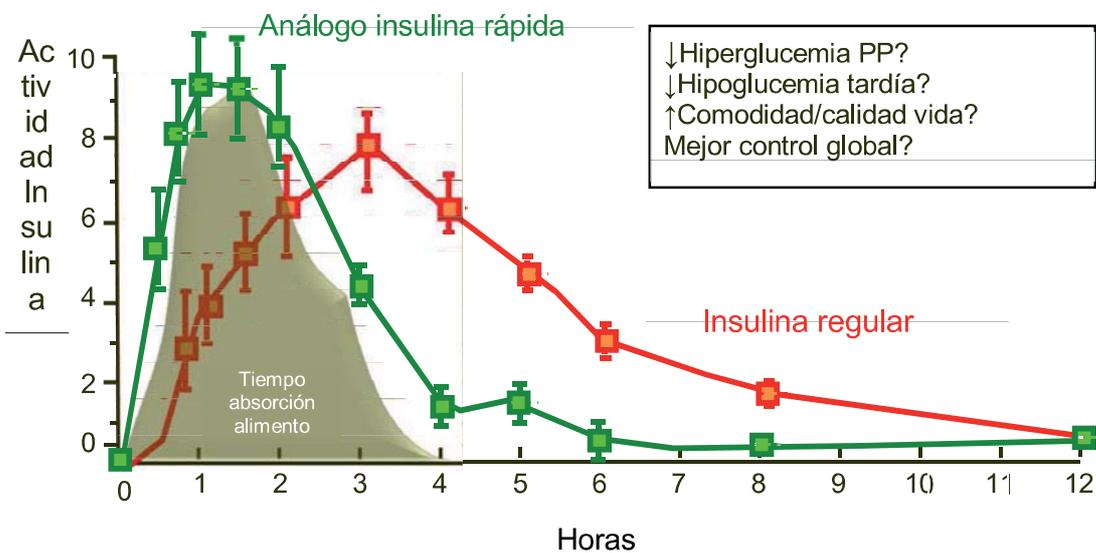
### 1. Insulinas pandriales

La insulina regular humana inyectada por vía subcutánea tarda unos 30 minutos en iniciar su acción, el pico de la acción se alcanza a las 2-4 horas y la duración es de unas 6 a 8 horas. El perfil de insulina obtenido es por tanto inadecuado para cubrir la excursión glucémica de una ingesta, condicionando tanto una hiperglucemia inmediata post ingesta como un riesgo de hipoglucemia tardía. Era una práctica habitual de la época recomendar a los pacientes que se inyectaran la insulina hasta 30-45 minutos antes de la ingestión de hidratos de carbono, aunque la adherencia a esta práctica era baja, por un problema evidente en cuanto a comodidad y calidad de vida de los pacientes.

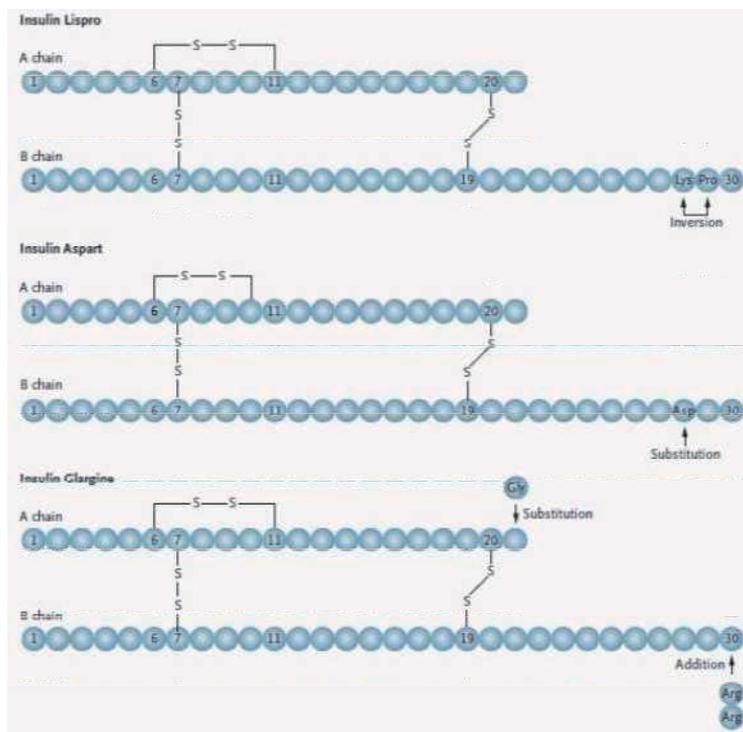
Los estudios se encaminaron por tanto a modificar la molécula de insulina para acelerar su absorción y acortar su tiempo de acción. En 1996 se comercializó el primer análogo de insulina rápida, la insulina Lispro. Esta molécula difiere de la insulina humana en que se invierten las posiciones de la prolina B28 y la lisina B29, pasando a prolina B29 y lisina B28. Con ello se consigue una modificación de la estructura cuaternaria de la molécula que dificulta su agregación y secundariamente facilita su absorción. El preparado obtenido<sup>16</sup> iniciaba su efecto a los pocos minutos, alcanzaba el pico máximo

de acción a los 90 minutos, y tenía un tiempo de vida media de 3-4 horas (figura 6). Posteriormente se comercializaron otros análogos de insulina rápida, como la insulina aspart, que difiere de la insulina humana en que el aminoácido prolina (B29) es reemplazado por el ácido aspártico, y la insulina glulisina, en la que el aminoácido asparagina (B3) es reemplazado por lisina, y la lisina (B29) es reemplazada por el ácido glutámico (figura 7).

**Figura 6:** Perfil de acción de la insulina lispro en comparación con la regular (Modificado de Howey DC et al<sup>16</sup>).



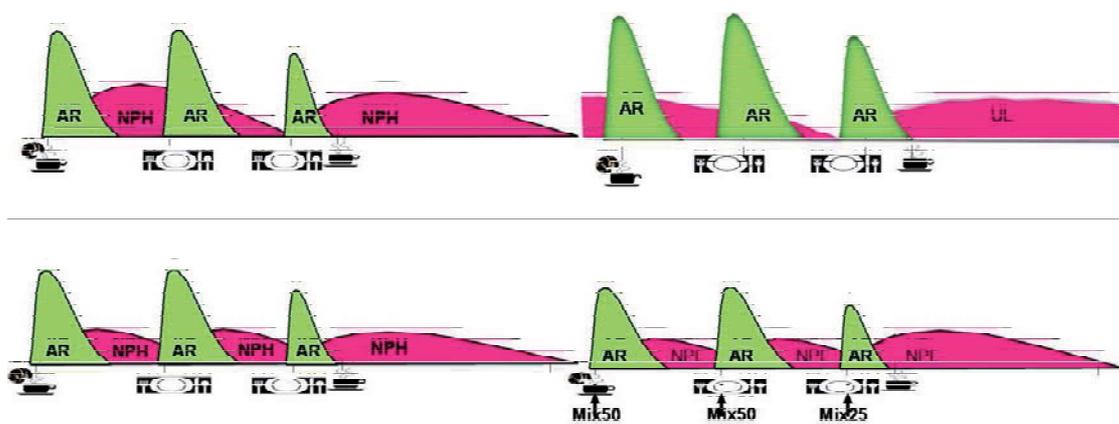
**Figura 7:** Modificaciones en la molécula de insulina en los distintos análogos de insulina rápida<sup>17</sup>



## 2- Insulinas basales

La incorporación de los análogos de insulina rápida puso de manifiesto las deficiencias de la insulina NPH nocturna como insulina basal. Con la sustitución de la insulina regular por los análogos de insulina rápida, se perdía su contribución a la insulinemia basal, lo que condicionaba una situación de hipoinsulinemia pre-comida y pre-cena. Para obviar esta situación, y en espera de insulinas basales más adecuadas, se desarrollaron estrategias para mejorar el cubrimiento de los requerimientos basales de insulina, mediante la administración de 2 o sobretodo 3 dosis diarias de NPH. Es de destacar la aportación del grupo de Pisa<sup>18,19</sup>, que permitió establecer las proporciones de insulina NPH en las 3 dosis a lo largo de las 24 horas. El posterior desarrollo de las pre-mezclas con diferentes proporciones de NPH/NPL y análogos de rápida, permitió la reducción del número de inyecciones diarias de 6 a 3 (figura 8).

**Figura 8:** Adaptación de las pautas de MDI, substituyendo la insulina regular por un análogo de insulina rápida:



La insulinización basal con insulinas de acción retardada, ya sean intermedias o lentas, presentaban dos inconvenientes importantes. En primer lugar, tienen un pico de acción que ocurre en la madrugada cuando se administra por la noche y condiciona un elevado riesgo de hipoglucemia nocturna, haciendo necesaria la ingesta de un suplemento de hidratos de carbono a las 24 horas. Además, especialmente con dosis bajas, los niveles de insulina antes del desayuno suelen ser bajas, lo que condiciona frecuentemente una glucemia en ayunas subóptima. En segundo lugar, estos preparados presentan un elevado coeficiente de variabilidad en su absorción, tanto inter como intraindividual, con lo que condicionan un perfil de insulina poco reproducible de un día a otro.

El objetivo era por tanto obtener un análogo de insulina de acción prolongada, de duración  $\geq 24$  horas, con una menor variabilidad de absorción y sin pico de acción. El primer análogo de insulina de acción prolongada que se comercializó fue la insulina Glargina en el año 2000<sup>20</sup>. En este preparado de insulina se agregan dos cargas positivas (arginina) al carbono terminal de la cadena B de la insulina, cambiando el punto isoeléctrico de un pH 5.4 a 6.7. La molécula se convierte en más soluble a pH ácido pero menos soluble a pH fisiológico, de manera que una vez inyectada en tejido subcutáneo cristaliza y se enlentece su absorción. Ello permite obtener un perfil farmacocinético con mayor duración, sin pico y con menor variabilidad intraindividual (figura 9). El siguiente análogo de insulina de acción prolongada desarrollado fue la insulina Detemir<sup>21</sup>, que comparada con la insulina glargina, tiene menor duración de acción y también menor variabilidad. Con la utilización de estos preparados, al margen de los cambios en el control glucémico que analizamos en el siguiente apartado, se obtenía un perfil de insulina más predecible y estable. La instauración de una verdadera

insulinización basal permitió un salto cualitativo a nivel de calidad de vida en los pacientes tratados con MDI. En este sentido, mejoró la predictibilidad de la glucemia basal, convirtió en innecesario el suplemento dietético al acostarse y ofreció mayor flexibilidad en la administración de insulina pandrial, tanto de horarios como de omisión o adición de ingestas, de manera similar a lo que ocurría hasta ese momento con la ISCI<sup>22,23</sup>. Un estudio realizado por nuestro grupo refleja la evolución de la implantación progresiva del tratamiento con análogos<sup>24</sup>. Dieciséis adolescentes de  $15\pm 25$  años de edad y diabetes de  $6.1\pm 3.8$  años de evolución, fueron transferidos progresivamente de una pauta de 3 dosis de insulina regular + NPH nocturna (pauta 1) a 2 dosis de Humalog Mix 50 antes del desayuno y la comida y una dosis de Humalog mix 25 a la cena (pauta 2). Tras un año con esta pauta, los pacientes pasaron a una pauta de 3 dosis de lispro y una dosis nocturna de insulina glargina (pauta 3). Analizamos los resultados ante el primer cambio, tras un año con la pauta 2 y tras 6 meses con pauta 3. Observamos una disminución progresiva de la hemoglobina glucosilada en los 3 tiempos, que se acompañaba de un incremento de IMC tanto absoluto como en desviaciones estándar al pasar a la pauta 2 pero no al pasar a la pauta 3. Con la pauta 2 hubo un incremento en los requerimientos de insulina a expensas de mayor aporte basal, que se redujo nuevamente con la pauta 3. Al final del estudio, a pesar de representar un mayor número de inyecciones diarias, todos los pacientes optaron por permanecer en la pauta 3 por la mayor flexibilidad que les ofrecía (figura 10).

Por último, los análogos de insulina de acción prolongada actualmente comercializados tienen una duración de acción dosis dependiente y en una proporción significativa de pacientes no logran cubrir de manera efectiva las 24 horas del día, especialmente en la población que requiere una dosificación menor como la población pediátrica. Ello justifica la investigación de nuevos preparados con una mayor duración de acción, como la insulina degludec y la insulina glargina U-300.

Figura 9: Farmacocinética comparativa glargina con otras basales<sup>22</sup>

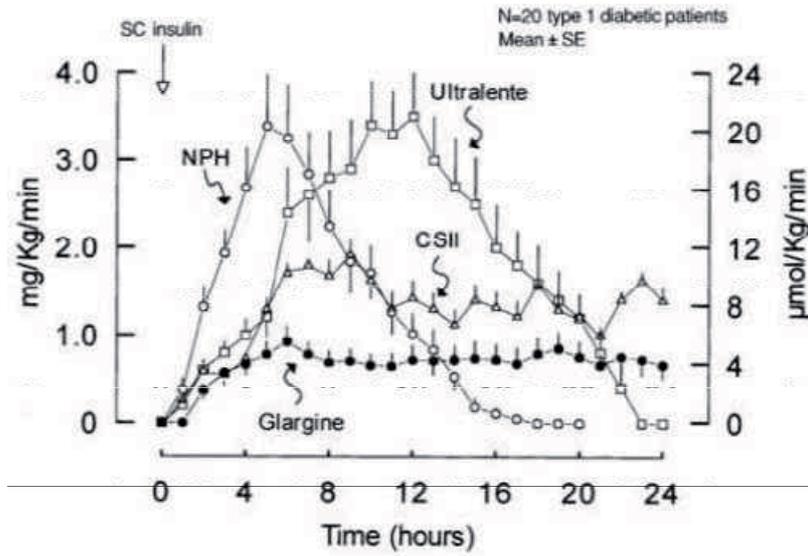
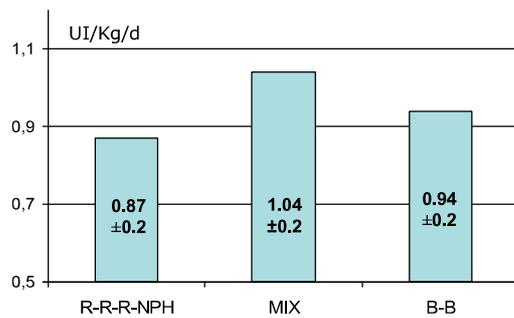
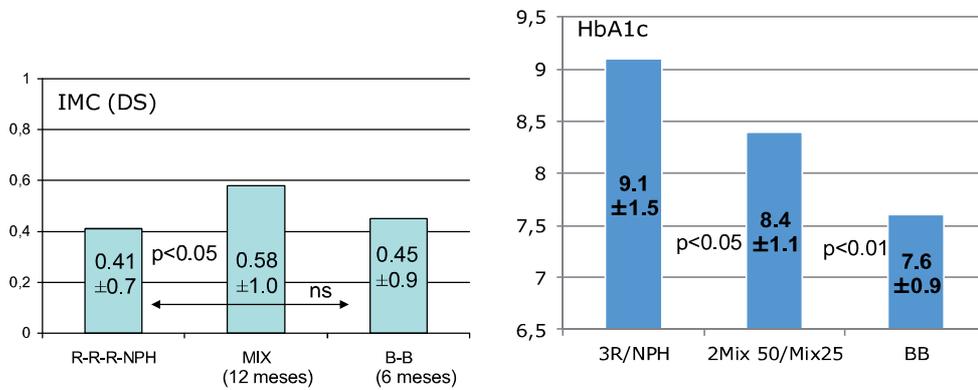
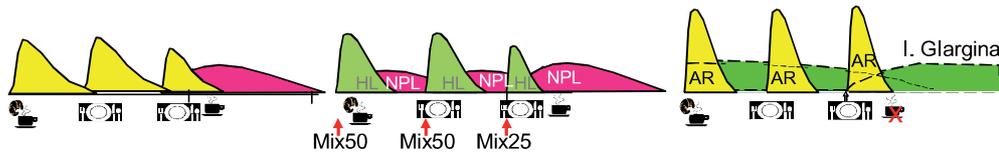


Figura 10: Substitución progresiva de 3 pautas de TCI<sup>24</sup>



P<0.05

ns

### 1.2.2 Mejoras técnicas

Simultáneamente a las mejoras en la formulación de la insulina se han ido produciendo mejoras tecnológicas que han permitido mejorar y facilitar la utilización de la terapia intensiva en los pacientes con diabetes tipo 1. Dentro de estas mejoras se incluye:

- Mejoría de los medidores de glucemia capilar: además de la reducción del tiempo de lectura, el tamaño de los medidores, y el precio de las tiras reactivas, muchos de estos medidores proporcionan funciones de gestión de datos que se pueden descargar en un ordenador o el teléfono móvil. Estas descargas permiten realizar representaciones gráficas de la variación de la glucemia en diferentes intervalos del día, calcular medias, y detectar tendencias o patrones de respuestas que ayudan a modificar la pauta de tratamiento.
- Desarrollo de calculadores de bolo: una vez establecido un esquema terapéutico básico en cuanto a patrón alimenticio, dosis de insulina y ajustes según ejercicio, el análisis de las glucemias capilares permite establecer unos algoritmos que calculan la dosis de insulina pandrial según la ingesta prevista, la glucemia prepanndrial y la actividad física programada. La programación de los medidores de glucemia o las bombas infusoras de insulina con estos datos, permite que ofrezcan la recomendación de bolos antes de cada ingesta y facilitan los ajustes diarios del tratamiento. Sin embargo, es importante que el paciente entienda los datos utilizados para realizar esta programación, de cara a poder modificarla si los resultados son inadecuados. Paralelamente, debe ser capaz de calcular su dosis de insulina manualmente, ante la posibilidad de que no se disponga del calculador de bolo.
- Aparición de los sistemas de monitorización continua de glucosa en tejido intersticial (MCG): A través de un glucosensor de aguja insertado en tejido intersticial, se analiza el contenido de glucosa en dicho tejido a través de un sistema electroquímico que utiliza la glucosa-oxidasa. Este contenido de glucosa en el fluido intersticial se correlaciona bien con la glucosa en plasma, de manera que da información sobre los niveles de glucemia en cada momento. Algunos sensores almacenan los datos y no pueden visualizarse hasta que se descargan en el ordenador, utilizándose en la consulta médica de manera intermitente para ajustes del tratamiento. Otros realizan lecturas a tiempo real, por lo que además de una información continuada sobre los niveles de glucemia, dan información sobre la tendencia de la glucemia, permitiendo anticiparse a la aparición de una hipoglucemia o una hiperglucemia. Se trata de un sistema caro, no financiado por el sistema público de salud en muchos

países, como el nuestro, y que en la actualidad no evita la realización de glucemias capilares, dado que debe calibrarse el glucosensor diariamente. En los ensayos en los que se compara la MCG con la determinación de glucemias capilares<sup>25,26</sup>, se ha demostrado una cierta ventaja en la mejora de la hemoglobina glucosilada, con descensos del 0.3 al 0.5%, pero estas diferencias disminuyen a medida que aumenta el número de determinaciones diarias de glucemia capilar. Se postula, por tanto, su utilización de manera intermitente en épocas de ajuste de tratamiento, o bien en casos seleccionados de mayor riesgo de hipoglucemia, como niños pequeños o pacientes con hipoglucemia asintomática.

- Mejorías progresivas en las bombas infusoras de insulina: desde los primeros dispositivos, se han ido realizando mejoras importantes, relacionadas con la incorporación de múltiples alarmas, la posibilidad de incrementos cada vez más pequeños en los bolos de insulina para adecuarlos a las necesidades de los pacientes con requerimientos muy bajos de insulina, diseño de distintos tipos de bolos a utilizar según el tipo de ingesta, y posibilidad de programar múltiples tasas de infusión basal a lo largo del día. Pueden asociarse a un glucosensor, combinando la información de la concentración de glucosa y la de la infusión de insulina, lo que permite programar una desconexión automática de la bomba en caso de hipoglucemia. Comparado con la terapia con bomba sin desconexión automática, esta prestación se ha mostrado efectiva en disminuir la incidencia y la duración de las hipoglucemias nocturnas, y también las hipoglucemias severas en pacientes con hipoglucemia asintomática, pero no se han encontrado diferencias significativas en la hemoglobina glucosilada<sup>27,28</sup>.

## 2. Grado de control de los pacientes con DM1

En el grupo bajo terapia convencional del DCCT, la pauta de insulina consistía en una o dos inyecciones diarias de insulina, y los pacientes debían realizar una determinación diaria de glucemia o glucosuria, sin ajustes diarios de dosificación. Los objetivos se limitaban a evitar los síntomas de la hiperglucemia, mantenimiento de un crecimiento y desarrollo normales y evitar la hipoglucemia, es decir los objetivos habituales desde los años 50, y los pacientes eran visitados cada tres meses. En el grupo de terapia intensiva, en cambio, el objetivo planteado era obtener un control glucémico lo más próximo a la normalidad, utilizando de 3 a 4 dosis diarias de insulina subcutánea o bien ISCI, y el paciente debía realizar automonitorización de la glucemia al menos 4 veces al día y

utilizar algoritmos para el ajuste de dosis; los objetivos marcados eran glucemias preprandiales entre 70 y 120 mg/dL, glucemias postprandiales de 2 horas <180 mg/dL, y hemoglobina glucosilada en el rango normal (<6.05%), medida mensualmente. Tenían una visita mensual, complementada con contacto telefónico siempre que fuera necesario para ajustar las pautas<sup>10</sup>.

Al finalizar el DCCT, los pacientes bajo terapia intensiva tenían una hemoglobina glucosilada media de 7.3%, frente a un 9.1% en los pacientes bajo tratamiento convencional. A pesar de la gran profusión de medios, no obstante, menos del 5% de pacientes logró el objetivo propuesto de mantener una hemoglobina glucosilada media dentro de márgenes normales. Además, como efecto adverso relevante los pacientes con TI presentaban un riesgo de hipoglucemia grave 3 veces superior.

Una vez publicado el DCCT, se recomendó, teniendo en cuenta las características de cada paciente, la generalización de las pautas de TI en la diabetes tipo 1<sup>29</sup>, pero estableciendo unos objetivos terapéuticos más acordes a los resultados finales del estudio; es decir, obtener una hemoglobina glucosilada por debajo del 7.3%, en adultos, y hasta el 8% en la población adolescente, dado que en el DCCT este subgrupo obtenía una hemoglobina glucosilada un punto por encima de la del grupo total con terapia intensiva. A pesar de ello, los valores de hemoglobina glucosilada media obtenidos en la práctica clínica habitual con TI distaban de alcanzar estas recomendaciones. Por ejemplo, en un amplio estudio transversal multicéntrico efectuado en 1995 sobre 2873 niños y adolescentes, la hemoglobina glucosilada media que se obtuvo fue del  $8.6 \pm 1.7\%$ , con sólo un tercio por debajo del 8%<sup>30</sup>. Del mismo modo, en los primeros datos publicado del EDIC<sup>13,31</sup>, al pasar de un estudio de intervención a un estudio epidemiológico, el control metabólico de los pacientes con TI en el DCCT empeoró progresivamente desde un valor inicial de 7,3% hasta 8,1% a los 5 años.

En nuestro centro realizamos un estudio transversal en 1994 sobre los 713 diabéticos tipo 1 tratados en ese momento en el Servicio de Endocrinología<sup>32</sup>, encontrando que el 69% estaban bajo terapia intensiva. De éstos, 42% lo estaban desde el debut, subiendo hasta el 81% si nos centrábamos en los pacientes diagnosticados a partir de 1984. El resto se habían ido transfiriendo progresivamente de TC a TI, en casos muy seleccionados inicialmente (2 en 1984, 21 en 1985) y posteriormente entre 51 y 84 pacientes / año, siendo la media de 61 pacientes/año. En éstos, la hemoglobina glucosilada media (A1 total- intervalo de normalidad entre 5 y 7.5%) previa a la

transferencia era de 10.8% (equivale aproximadamente a HbA1c de 8,8%) y se redujo a 9.5% (equivale aproximadamente a HbA1c de 7,5%) al año del cambio.

Una parte de este control insuficiente probablemente se explica por la equiparación frecuente en la época entre los conceptos de insulino terapia intensiva, que hace referencia exclusivamente a las pautas de insulina con múltiples dosis, y terapia intensiva, que incluye otros componentes adicionales a las pautas de insulina: diferenciación de los requerimientos basales y pandriales, autocontrol frecuente, contabilización de los hidratos de carbono en la dieta, y utilización de algoritmos de modificación. En la práctica clínica era frecuente la transferencia a pautas de insulino terapia intensiva sin el resto de componentes de la terapia intensiva, y en algunos estudios no encontraban diferencias de control glucémico, entre los pacientes tratados con 2 dosis y aquellos con mayor número de dosis de insulina<sup>30</sup>. No obstante, este control subóptimo también se justificaba en parte por las deficiencias de las pautas de insulina utilizadas. Con la aparición de los análogos de insulina rápida, los primeros ensayos que comparaban su eficacia frente a la insulina regular, mostraron una disminución de la hiperglucemia inmediata post-ingesta de hasta 2 mmol/L y también reducción del riesgo de hipoglucemia postpandrial tardía y de las hipoglucemias graves hasta en un 30%<sup>33,34</sup>. Asimismo, hubo mejoras en los indicadores de calidad de vida de los pacientes, con una mayor satisfacción con el tratamiento y una percepción de una mayor flexibilidad, relacionadas con dejar de ser necesario un intervalo entre inyección e ingesta<sup>35</sup>. En cambio, el control glucémico, valorado por la hemoglobina glucosilada, mejoró en los pacientes tratados con ISCI<sup>36</sup>, pero no en los tratados con múltiples dosis de insulina<sup>33,37</sup> (Figura 11). Se ponía en evidencia, por tanto, que para mejorar el control no era suficiente la optimización del componente pandrial.

Ya fuera de la fase de ensayos, un estudio prospectivo publicado en el 2001<sup>38</sup> mostraba la experiencia en la clínica diaria de un centro tras la adopción de los objetivos de tratamiento marcados en el DCCT a partir de 1993. En el período 1993-1996 observaron un descenso significativo de la hemoglobina glucosilada de sus pacientes ( $9.3 \pm 0.11\%$  vs  $8.6 \pm 0.1\%$ ), pero un aumento también significativo de las hipoglucemias severas ( $0.28 \pm 0.04$  vs  $0.48 \pm 0.05$  episodios/paciente/año). Cuando analizaron los datos de estos mismos pacientes tras la comercialización y utilización de la insulina lispro en vez de la insulina regular, objetivaron en el período 1996-98 una nueva mejoría de la hemoglobina glucosilada media hasta  $8.15 \pm 0.1\%$  pero sin incremento adicional de las hipoglucemias graves (Figura 12).

La aparición posterior de los análogos de insulina de acción prolongada complementó las mejoras en el perfil fisiológico de insulina obtenidos con los análogos de insulina rápida. Además, en los trabajos que compararon la insulinización basal con análogos de insulina de acción prolongada versus NPH, mostraban una disminución leve de la hemoglobina glucosilada, pero una reducción significativa en el riesgo de las hipoglucemias nocturnas [Odd Ratio 0.69 (0.55 a 0.86) con un intervalo de confianza del 95%] y de las hipoglucemias severas [Odd Ratio 0.73 (0.60 a 0.89) con un intervalo de confianza del 95%)]<sup>17,39</sup>.

Figura 11: Efectos de la sustitución de la insulina regular por lispro<sup>33,36</sup>

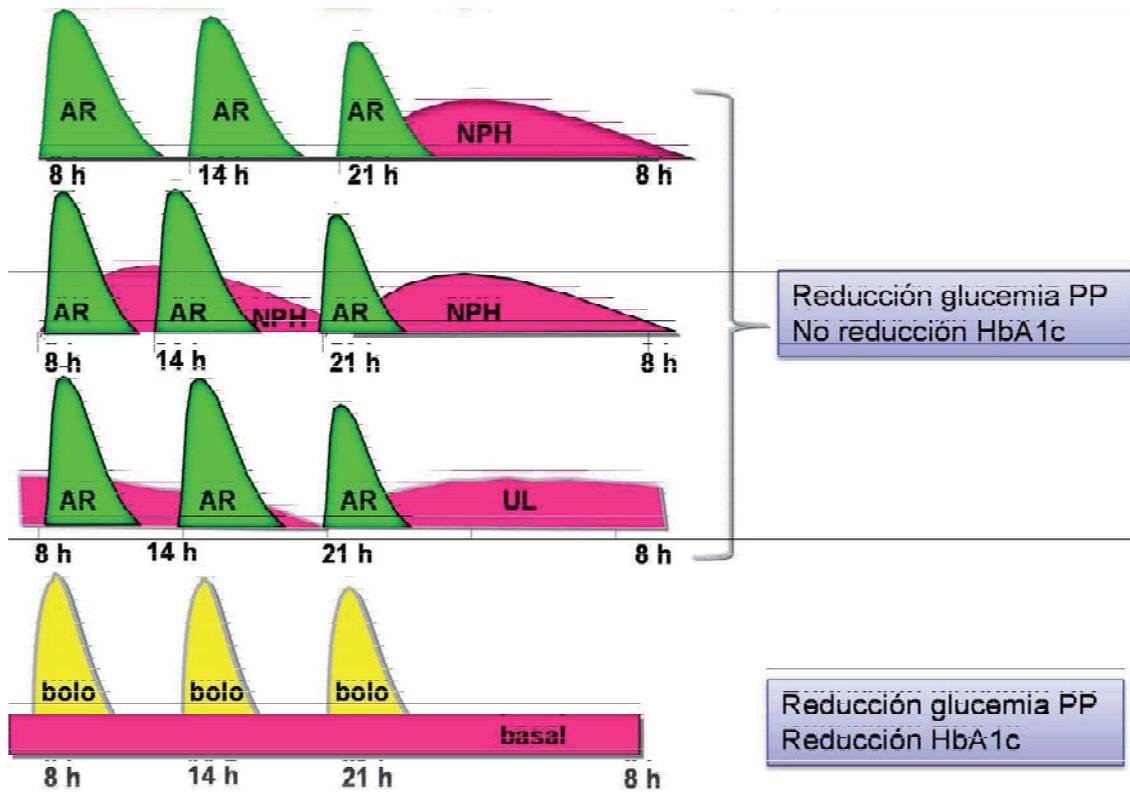
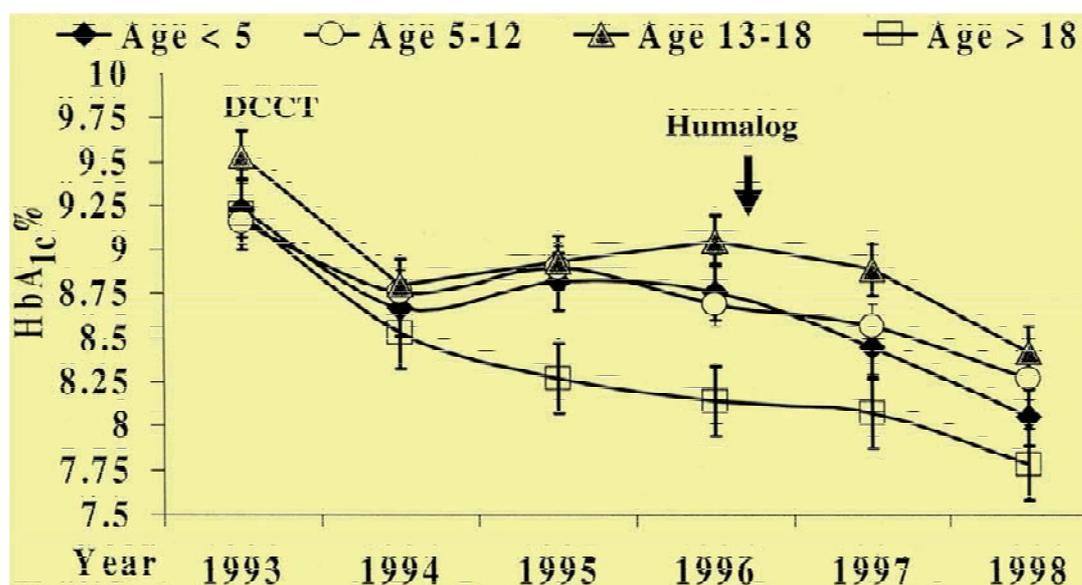


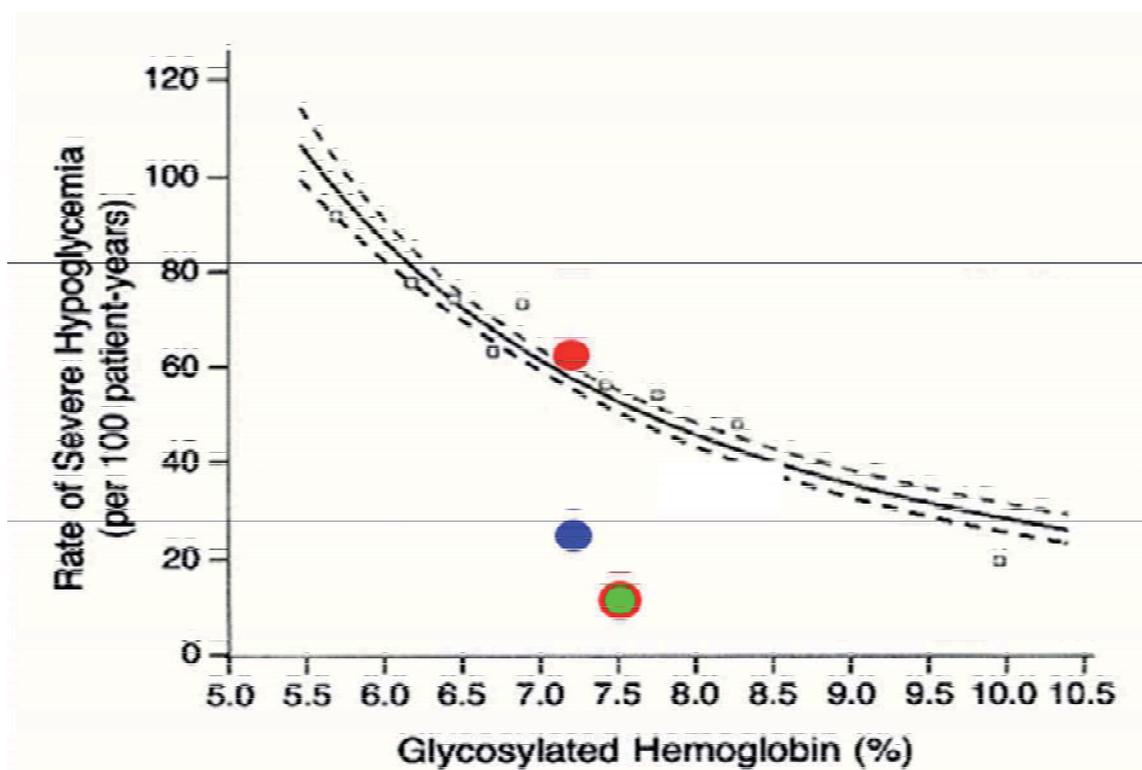
Figura 12: Impacto de la introducción de humalog en el protocolo de tratamiento intensivo propuesto en el DCCT<sup>38</sup>



Finalmente, la incorporación progresiva de las mejoras tecnológicas a las pautas de tratamiento con las nuevas insulinas está condicionando un margen terapéutico cada vez mayor, permitiendo conseguir un buen control glucémico con una tasa de hipoglucemias menor. Así, estudios combinando la ISCI con la monitorización continua de glucosa permiten alcanzar una hemoglobina glucosilada <7% entre un 20 y un 40% de los pacientes según las edades<sup>40,41</sup>, con tasas de hipoglucemias severas bajas y que, a diferencia de lo que sucedía en el DCCT, no se incrementan al disminuir la hemoglobina glucosilada (Figura 13).

En cuanto a los resultados a largo plazo post-DCCT, disponemos de diversos estudios poblacionales que ofrecen información al respecto. En primer lugar, los datos del propio DCCT-EDIC ofrecen información del grado de control en Estados Unidos dado que los dos grupos de pacientes del DCCT fueron tratados mayoritariamente con TI durante el EDIC. El grado de control metabólico de los 2 grupos fue convergiendo hasta igualarse a los 5 años de seguimiento, con valores de HbA1C de 8.1% y 8.2%<sup>42</sup>; a partir de aquí, los datos de control glucémico se mantuvieron sin cambios y los datos del período 2008-2010, correspondientes a los 22 años de seguimiento, muestran una HbA1C media de 7.9% y 8.0%<sup>43</sup> y un 18.8% de pacientes tenían una HbA1C media  $\leq$ 7%. También en Estados Unidos, el estudio Wisconsin, en el que se siguieron de forma prospectiva 590 pacientes con diabetes tipo 1 desde el debut y reclutados entre 1987

Figura 13: Tasa hipoglucemias severas. Mejoría control glucémico con menor tasa de hipoglucemias severas<sup>12,40,41</sup>



- DCCT (intensive therapy)<sup>12</sup>: HbA1C (6.5 años): 9.0% → 7.2%; 62 /100 paciente/año
- JDRF CGM<sup>40</sup>: Hb A1C (6 meses): 7.5% → 7.1%; 20.0/ 100 paciente/año
- STAR 3 SAP<sup>41</sup>: HbA1C (1 año): 8.3% → 7.5%; 13.3 / 100 pacientes/ año;

y 1992<sup>8</sup>, los hallazgos coinciden con los del DCCT: el porcentaje de pacientes bajo terapia intensiva, que inicialmente era sólo del 14%, se ha ido incrementando progresivamente hasta el 96% en los datos publicados a los 20 años<sup>44</sup>. En este análisis publicado en 2009 y en el que se incluyeron datos de 442 de los 590 pacientes iniciales, el 22% de los pacientes tenían una HbA1c <7%.

La aparición posterior de los análogos de insulina de acción prolongada complementó las mejoras en el perfil fisiológico de insulina obtenidos con los análogos de insulina rápida. Además, en los trabajos que compararon la insulinización basal con análogos de insulina de acción prolongada versus NPH, mostraban una disminución leve de la hemoglobina glucosilada, pero una reducción significativa en el riesgo de las hipoglucemias nocturnas (Odd Ratio 0.69, 0,55 a 0,86 con un intervalo de confianza del 95%) y de las hipoglucemias severas [Odd Ratio 0.73 (0,60 a 0,89) con un intervalo de confianza del 95%]<sup>17,39</sup>.

El estudio epidemiológico de complicaciones de Pittsburg (EDC)<sup>45,46</sup> es otro estudio poblacional centrado en 788 pacientes pediátricos diagnosticados en el hospital infantil de Pittsburg entre 1950 y 1980 y reclutados entre 1986 y 1988 con un tiempo de evolución medio de 19 años y una edad media de 28 años. Los niveles medios de HbA1C se mantuvieron desde el inicio del estudio hasta 1994-96 entre 9 y 9.3%, similares a los del grupo bajo TC en el DCCT. Posteriormente hubo una disminución de la HbA1c en medio punto aproximadamente, con estabilización posterior, de manera que en la última evaluación en 2004-07 el 16.8% presentaban una HbA1C <7%. A nivel europeo destaca el registro nacional sueco que se inició en 1996, después de establecer como objetivo una hemoglobina glucosilada <7.3% para la población sueca con diabetes tipo 1, y que incluye la práctica totalidad de los pacientes con diabetes tipo 1 de Suecia. Los informes publicados<sup>47,48,49</sup> muestran niveles medios de HbA1C entre 1997 y 2012 entre 7.9-8,1%, con un porcentaje de pacientes con valores <7% entre el 16% (2012) y el 21.2% (2004). Finalmente, a nivel español el estudio DIACAM<sup>50</sup>, estudio transversal realizado entre setiembre 2009 y agosto 2010 en un grupo de 1465 pacientes con diabetes tipo 1 con edad media de 39.4 ± 13.5 años y un tiempo de evolución de la diabetes de 19.4 ± 10.6 años, la HbA1C media era de 7,8 ± 1,2% y el 62% tenían HbA1c < 8% y el 26% < 7%.

Diríamos por tanto que, tras el DCCT, los datos globales de control glucémico medio de la población con DM1 mejoraron, con valores medios de HbA1C en torno a 7.8-8.2%, y un porcentaje de pacientes con valores ≤7% entre el 16 y el 22% en los diversos estudios poblacionales tanto de Estados Unidos como de Europa. No se está produciendo no obstante una mejora de estas cifras en los últimos años, aunque la aparición de los análogos de insulina y las mejoras técnicas de los sistemas de administración de la insulina y monitorización-autocontrol están permitiendo acotar el riesgo de hipoglucemia.

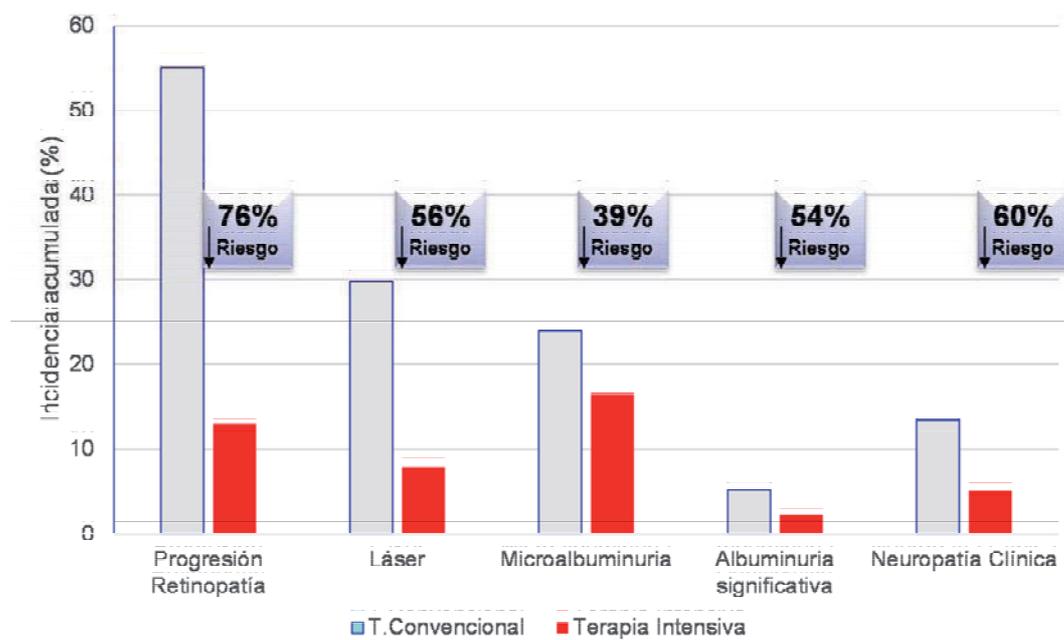
### **3. Grado de control y complicaciones tardías de la DM1**

Como ya hemos comentados, en los años 70 se publicaron diversos estudios epidemiológicos que alertaban sobre la gran prevalencia de complicaciones tardías, microvasculares, neurológicas y macrovasculares, en la población con DM1<sup>4</sup> y su posible relación con la hiperglucemia<sup>5,6,7,8,9</sup>. En este contexto y facilitado por el mejor conocimiento de la fisiología y las mejoras técnicas, se diseñaron las pautas de insulinoterapia intensiva con el objetivo de mejorar el control glucémico. Todo ello

permitió que en los años 80 se pusieran en marcha diversos estudios para verificar si la optimización del control glucémico podía disminuir la aparición y progresión de las complicaciones. De manera alarmante, los primeros ensayos clínicos<sup>51,52,53</sup> no lograron demostrar a corto plazo efectos beneficios consistentes y convincentes de estas pautas intensivas en relación a las pautas de tratamiento convencionales, y mostraban en cambio un aumento del riesgo de hipoglucemias severas. El Stockholm Diabetes Intervention Study<sup>54</sup> fue el primer ensayo que mostró reducción de la progresión de la retinopatía y de la aparición de microalbuminuria y neuropatía, tras un seguimiento de 5 años, en 54 pacientes con terapia intensiva comparados con 48 pacientes que se mantuvieron con terapia convencional. Posteriormente, el DCCT confirmó estos hallazgos y estableció de forma definitiva el impacto del control glucémico sobre el desarrollo y progresión de las complicaciones microvasculares en la diabetes tipo 1<sup>10</sup>. La optimización del control glucémico durante un seguimiento medio de 6,5 años mediante la TI redujo el riesgo de retinopatía entre un 47% (progresión a retinopatía severa) y un 76% (prevención primaria), de nefropatía en un 39% (microalbuminuria) y de neuropatía en un 60%, siendo la reducción proporcional a la reducción de la hemoglobina glucosilada (figura 14).

Figura 14: Resultados DCCT<sup>10</sup>

En cuanto a los efectos beneficiosos del buen control glucémico a más largo plazo y



sobre la aparición de enfermedad macrovascular, el DCCT no había podido demostrarlo,

dado el diseño del estudio, con pacientes jóvenes con diabetes de corta evolución y un tiempo de seguimiento también relativamente corto. Por lo tanto, debemos recurrir a otros estudios que evaluaron las complicaciones a largo plazo. En el estudio de Pittsburg<sup>46</sup>, que incluía pacientes diagnosticados entre 1950 y 1980, realizaron una valoración de la prevalencia de complicaciones a los 20, 25 y 30 años de evolución y observaron que, a mismo tiempo de evolución, los diagnosticados históricamente antes y con probable peor control por el periodo que les tocó vivir, tenían mayor mortalidad, insuficiencia renal crónica y neuropatía; sin embargo, no encontraron diferencias en la prevalencia de retinopatía proliferativa, nefropatía establecida y enfermedad cardiovascular. Los autores hipotetizaban que el efecto protector del control glucémico debía perderse con los años, y apuntaban a un mayor papel de otros factores de riesgo clásicos, como la dislipemia o la HTA. El Eurodiab<sup>55</sup>, que es un estudio transversal multicéntrico realizado entre 1989 y 1991 en pleno DCCT, incluía un grupo de 3250 pacientes afectos de DM1, con una media de  $33 \pm 10$  años y  $14.7 \pm 9.3$  años de evolución de la enfermedad; la HbA1C media era de  $8.4 \pm 1.9\%$ , en márgenes normales en un 16% de pacientes, y reportaban una albuminuria  $\geq 20$   $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  en el 30.6%, que ya era 19.3% en los que llevaban una evolución de 1 a 5 años. En cuanto a retinopatía, la prevalencia global era del 46%, subiendo al 82% en los que llevaban más de 20 años de evolución. Paralelamente, pero con pacientes de debut entre 1987 y 1992 y por tanto con una mayor exposición a pautas de tratamiento intensivo, el estudio de Wisconsin<sup>44</sup>, reporta aún una prevalencia de retinopatía del 86% (48% leve-moderada) y un 40% de pacientes que siguen tratamiento por la albuminuria a los 20 años de evolución.

El EDIC<sup>13</sup>, que incluyó a 1375 de los 1441 pacientes iniciales del DCCT se diseñó para analizar el efecto del control glucémico a más largo plazo. Sus objetivos principales eran, por un lado, examinar los efectos a largo plazo de las diferencias en el control metabólico durante el DCCT entre los dos grupos de tratamiento, y por otro lado describir el desarrollo de las complicaciones microvasculares, macrovasculares y neurológicas a lo largo de los años, así como la influencia de otros factores de riesgo. Los datos expuestos en las sucesivas publicaciones del EDIC han ido clarificando muchos de estos aspectos. El control metabólico de ambos grupos convergió progresivamente hasta igualarse a los 5 años del seguimiento post-DCCT, pero los pacientes bajo TI en el DCCT seguían presentando un menor riesgo de aparición o progresión de retinopatía a los 10 años de finalizar el DCCT, menor riesgo de desarrollar nefropatía diabética, tanto en forma de microalbuminuria como de albuminuria significativa, y una menor tasa de síntomas y signos de neuropatía<sup>56,57</sup>. Estos datos sugerían por tanto que los beneficios de un control

metabólico estricto durante unos años, en relación a la prevención de enfermedad microvascular y neurológica, persistían en el tiempo más allá del periodo en el que se optimizó el control glucémico. Se introducía por primera vez el concepto de memoria metabólica, y se establecía la importancia de instaurar un manejo intensivo de la diabetes tipo 1 lo más precoz posible tras el debut. Los datos a largo plazo<sup>58</sup> siguen mostrando diferencias en cuanto a complicaciones microvasculares, después de 18 años de seguimiento y a los 30 años de evolución, con una prevalencia de retinopatía proliferativa del 21% y de nefropatía establecida (albuminuria  $\geq 300$  mg/24h) del 9% en el grupo inicialmente en TI frente al 50% y 25%, respectivamente, en el grupo que estuvo en TC durante el DCCT. Estas últimas prevalencias eran además similares (47% y 17%, respectivamente) a las prevalencias encontradas en un subgrupo del estudio de Pittsburg que cumplían los criterios de inclusión del estudio DCCT (n=161) (figura 15). En cuanto a la incidencia acumulada de insuficiencia renal crónica, definida como un filtrado glomerular  $< 60$  ml/1.73 m<sup>2</sup>, a los 25 años de la randomización era de 24 casos en los pacientes inicialmente en TI frente a 46 en los que estaban bajo TC, lo que representa una disminución del riesgo del 50%<sup>43</sup> (figura 16].

Figura 15: Estudio combinado, DCCT y EDC, a 30 años de evolución de la diabetes<sup>58</sup>

A: retinopatía proliferativa B: nefropatía establecida C: Enfermedad cardiovascular

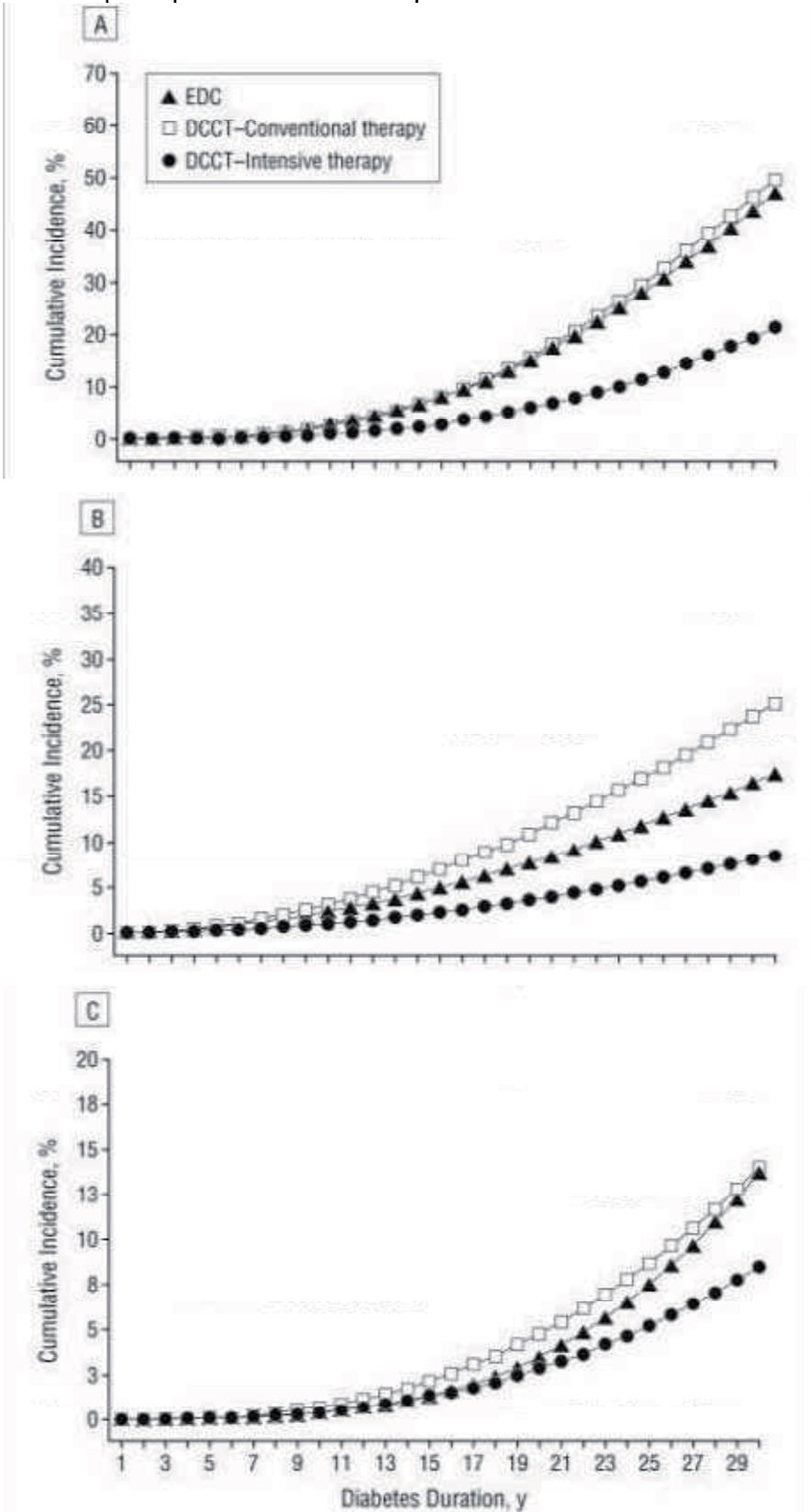
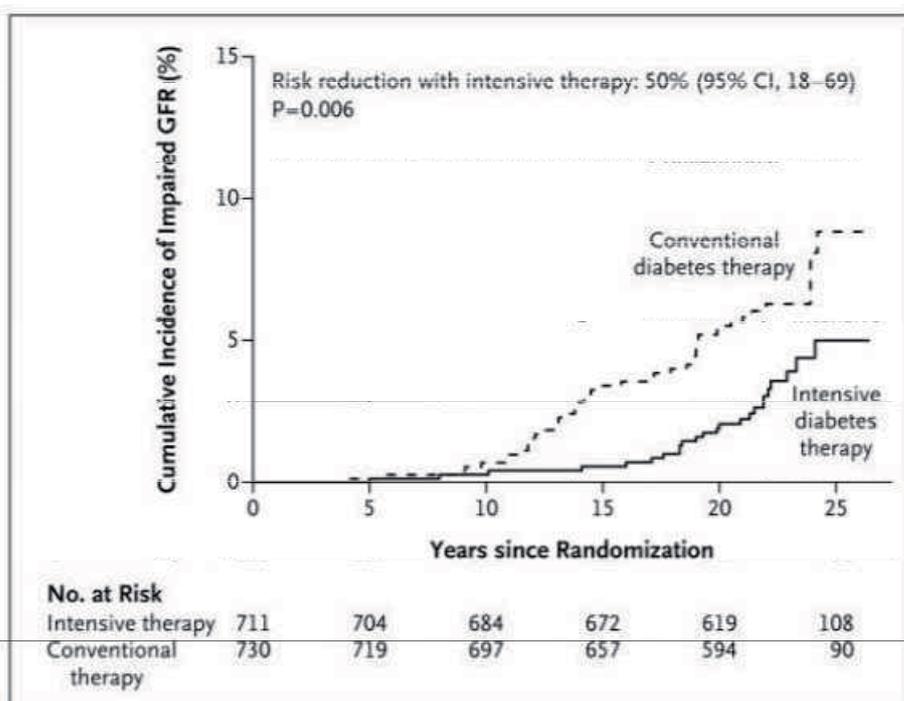
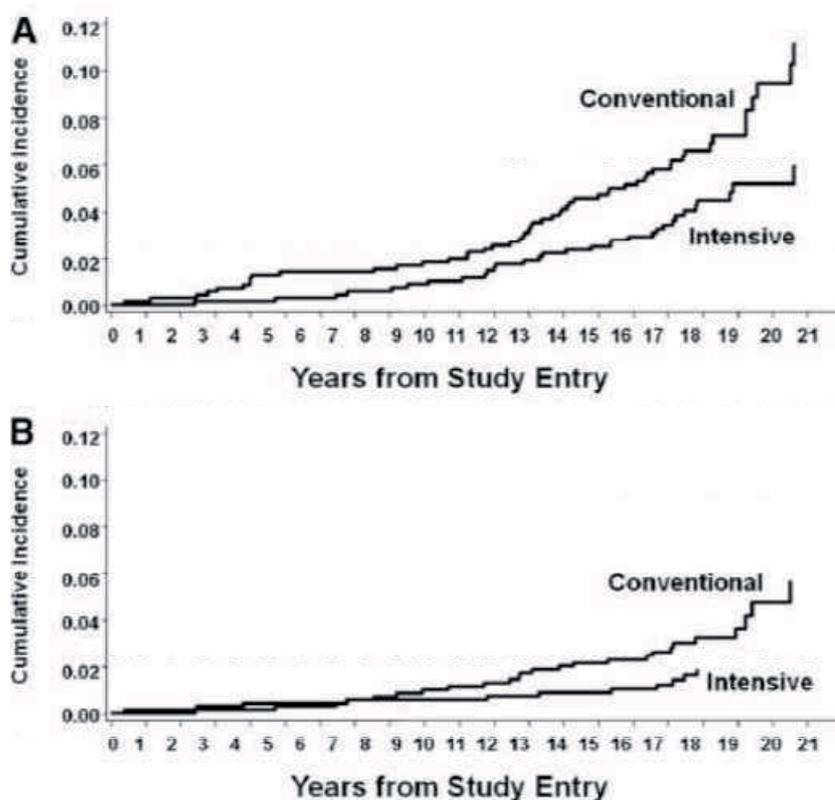


Figura 16: Incidencia acumulada de insuficiencia renal crónica en el DCCT/EDIC  
Datos a 25 años<sup>43</sup>



En el análisis de 2011 del registro sueco 48, la prevalencia de microalbuminuria era de 9,1% y la de albuminuria establecida del 3,9% en los pacientes con una diabetes tipo 1 de 15 a 24 años de evolución y de 17,1% y 10%, respectivamente, en los de 25 años o más de evolución. Finalmente, un estudio transversal español<sup>59</sup> (M.P. Sales 2012) en 291 pacientes con un tiempo de evolución medio de la DM1 de 15,3 años observan que el 35,7% presentaban complicaciones microangiopáticas.

En cuanto al efecto del control metabólico sobre la enfermedad cardiovascular, no demostrado en el estudio de Pittsburg publicado en el 2006<sup>46</sup>, fue otro de los objetivos planteados en el EDIC, a más largo plazo. En el diseño inicial<sup>13</sup>, se planteó realizar el análisis en el momento en que 50 pacientes del grupo de TC en el DCCT hubieran presentado algún episodio cardiovascular. Eso se produjo en 2004, tras 17 años de seguimiento combinado DCCT-EDIC<sup>60</sup>, cuando se registraron 98 episodios cardiovasculares en 52 pacientes del grupo con TC en el DCCT frente a 46 episodios en 31 pacientes del grupo de TI, lo que representaba una reducción de cualquier tipo de episodio cardiovascular del 42% ( $p=0.016$ ), y del 57% ( $p=0.018$ ) en los episodios cardiovasculares mayores [infarto agudo de miocardio (IAM), muerte de origen cardíaco y accidente vascular cerebral (AVC)] (Figura 17).

**Figura 17:** DCCT/EDIC: Incidencia de eventos cardiovasculares<sup>61</sup>

Los pacientes con microalbuminuria y albuminuria tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, pero las diferencias entre los grupos se mantuvieron después de ajustar por este factor ( $p < 0.05$ ). La disminución del riesgo CV se explicaba en un 97% por la mejor HbA1C durante los años del DCCT, calculando que por cada 10% de disminución de la HbA1c en el DCCT hubo una disminución del 21% del riesgo de presentar el primer episodio cardiovascular<sup>61</sup>. En la tabla 1 resumimos los datos del DCCT /EDIC en cuanto a disminución del riesgo de las distintas complicaciones en los pacientes inicialmente en TI versus los que estuvieron bajo TC<sup>62</sup>. En un análisis conjunto de las cohortes del estudio DCCT/EDIC, y un subgrupo de pacientes con DM1 del estudio EDC que cumplían los criterios de inclusión del estudio DCCT ( $n = 161$ ), la prevalencia de enfermedad cardiovascular a los 18,5 años de seguimiento en la cohorte del grupo de tratamiento intensivo en el DCCT fue del 5%, siendo claramente inferior a la del grupo que fue tratado con terapia convencional en el DCCT (8%), y a la del subgrupo de pacientes del EDC (11%)<sup>58</sup>. En un estudio del registro sueco publicado en el 2014<sup>49</sup>, comparan la mortalidad global y cardiovascular en 33915 diabéticos tipo 1 (edad media de 35.8 años y tiempo de evolución medio de la diabetes de 20.4 años)

con la de una población control sana: tras 8 años de seguimiento, la población con diabetes muestra una mayor mortalidad que la población control, tanto global como de origen cardiovascular (8% y 2.7% frente al 2.9% y 0.9%, respectivamente); en la población con diabetes tipo 1, la mortalidad era claramente dependiente del control glucémico, siendo mayor cuanto más alta la Hb glucosilada media a lo largo de los 8 años del estudio. Describían no obstante, que esta mortalidad seguía siendo mayor que en la población general en los pacientes que habían mantenido una HbA1C media <7% en todo el período, tanto general como de causa cardiovascular (RR 2.36 i 2.92). Este aumento de mortalidad no era atribuible a otros factores de riesgo CV clásicos ni a la falta de tratamientos cardioprotectores ya que la población con DM1 no tenían mayor tasa de obesidad, hipercolesterolemia ni HTA que la población general. Además, en 2005, que es cuando empieza este estudio, los pacientes con diabetes tenían de 4 a 5 veces más posibilidades de estar recibiendo estatinas e IECAs que la población general. Concluyen por tanto que el aumento de mortalidad global y cardiovascular en este grupo de pacientes que han mantenido un buen control sigue siendo inexplicable, aunque reconocen que no pueden extrapolarlo a la población con diabetes tipo 1 que haya tenido un buen control desde el debut de la enfermedad y no sólo durante 8 años.

Tabla 1: Resultados del DCCT/EDIC en reducción del riesgo de complicaciones<sup>62</sup>

Complicación (años de seguimiento)	% reducción en el grupo inicial en TI
Retinopatía (10 años EDIC)	
- Progresión de retinopatía	24
- Progresión a R. proliferativa	59
Nefropatía (10 años EDIC)	
- Microalbuminuria de novo	59
- Albuminuria	84
Neuropatía (8 años EDIC)	
- Síntomas	51
- Signos	43
Enfermedad cardiovascular (17 años DCCT+ EDIC)	
- Cualquier evento	42
- Eventos mayores (IAM, AVC o muerte relacionada)	57

**HIPÓTESIS**



## HIPÓTESIS

La terapia intensiva, con sus múltiples componentes, permite mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes tipo 1. Además, la terapia intensiva se asocia a una reducción más lenta de la reserva pancreática, y la mayor capacidad residual de las células beta permite mantener mejor control glucémico con menor riesgo de hipoglucemia. Los estudios del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) y del Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications trial (EDIC) demostraron que la terapia intensiva reduce las complicaciones de la diabetes durante el periodo de optimización, pero también que existe un efecto memoria o legado que condiciona beneficios micro y macrovasculares años después del periodo de optimización.

Nuestra hipótesis es que la instauración de la terapia intensiva desde el diagnóstico de la diabetes y la adopción progresiva de las mejoras técnicas disponibles, permiten conseguir un control adecuado desde las etapas iniciales de la enfermedad y su mantenimiento en etapas más evolucionadas. La optimización precoz y mantenida del control glucémico modifica la historia natural de las complicaciones tardías en la diabetes tipo 1.



**OBJETIVOS**



## **OBJETIVOS:**

### **General:**

Analizar la evolución a lo largo de 25 años de una cohorte de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 a los que se les instauró, en el periodo 1984-1994 y dentro de la práctica clínica habitual del servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, terapia intensiva desde el debut de la enfermedad.

### **Específicos**

- Analizar la evolución de las pautas y requerimientos de insulina a lo largo del seguimiento
- Determinar el grado de control glucémico global y analizar su evolución así como sus factores predictores
- Analizar la evolución del índice de masa corporal (IMC) y determinar la prevalencia del síndrome metabólico
- Estudiar la evolución del perfil lipídico desde el debut de la enfermedad y determinar la proporción de pacientes en objetivos y que reciben tratamiento hipolipemiente
- Determinar la prevalencia y el tratamiento de la hipertensión arterial
- Determinar la prevalencia y evolución del tabaquismo, sedentarismo y tratamiento antiagregante
- Determinar la prevalencia de las complicaciones micro y macrovasculares.
- Evaluar la relación del desarrollo de las complicaciones con el control glucémico previo, las características de los pacientes y con los factores de riesgo cardiovascular.



**MATERIAL Y MÉTODOS**



## 1 Pacientes y protocolo inicial:

En el servicio de Endocrinología y Nutrición del hospital de la Santa Creu i Sant Pau se planteó instaurar tratamiento intensivo desde el debut a los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus 1 (DM1) de forma progresiva. Inicialmente se hizo en casos aislados, con un paciente en 1984 y 2 en 1985, pero se fue generalizando progresivamente (15 casos en 1986, 14 en 1987, y en todos los pacientes a partir de 1988). Incluimos en una base de datos prospectiva a una cohorte de 200 pacientes diagnosticados de DM1 entre 26.9.84 y 15.2.1994 y controlados desde el momento del debut en el Servicio de Endocrinología y Nutrición. El diagnóstico de DM1 se estableció de acuerdo a los criterios establecidos por el National Diabetes Data Groups<sup>63</sup>, en los 10 pacientes de más de 40 años el diagnóstico de diabetes tipo 1 se estableció por cumplir 2 ó más de los siguientes criterios: presencia de anticuerpos anti células del islote (ICA +), diagnóstico en cetosis – cetoacidosis, necesidad de tratamiento con insulina desde el debut. Las características de los pacientes al debut se describen en la tabla 2.

De acuerdo con los protocolos vigentes en la época, el 86% (173) se ingresaron en el momento del debut para iniciar el tratamiento. A todos los pacientes se les prescribió una dieta por unidades de intercambio, hiper, iso o hipocalórica según el índice de masa corporal (IMC), y con una distribución de los hidratos de carbono adaptada a los horarios y el programa de insulina de cada paciente. Los objetivos terapéuticos, aunque individualizados según la factibilidad y existencia de hipoglucemias, en general incluían:

- Glicemia basal y preprandrial entre 70 y 130 mg/dL Glicemias 2 horas postprandiales < 140 mg/dL ( aceptable hasta 180 mg/L)
- Menos de 3 hipoglucemias leves/ semana y ausencia de hipoglucemias graves

Los pacientes eran instruidos a realizar de 3 a 4 glicemias capilares al día y se pautaban también unos algoritmos de modificación, tanto para corrección de la hiperglucemia como para modificación de la pauta de base, individualizados.

El programa inicial de administración de insulina fue en la mayoría de pacientes (132 ó 66%) con la pauta de MDI más habitual en esa época: 3 dosis de insulina rápida preprandrial con intermedia antes de la cena o antes de acostarse. En 20.5 % de pacientes se prescribió aún una pauta convencional con 2 dosis de NPH y suplementos de IR, según la motivación personal y/o familiar, pero marcando los

mismos objetivos de control metabólico que en los pacientes en MDI, y recomendado el cambio desde una pauta convencional a una de múltiples dosis cuando no se alcanzaban los objetivos. Finalmente, 27 pacientes (el 13.5%) no recibieron tratamiento insulínico en el momento del debut o bien se les retiró a los pocos días.

Tabla 2: **Características de los pacientes al debut: Población de referencia**

Fecha diagnóstico:	septiembre 1984 a febrero 1994
Sexo:	129 hombres (64,5%) y 71 mujeres (35.5%)
Edad:	24.5±9.4 años (6a65)
Clínica de presentación:	123 (61.5%) en cetosis- cetoacidosis 77 (38.5%) en hiperglucemia simple
Ingreso:	173 (86%)
IMC:	21.3±3.5 Kg/m <sup>2</sup>
HbA1C	10.5±2.4%
Fumadores	55% (43% de 10 o más cigarrillos al día)
Actividad física	55.3% sedentarios o actividad física ocasional 21.3% actividad física moderada 23.6% actividad física frecuente o diaria
Pauta de insulinización	MDI 132 (66%) 2 dosis 41 (20.5%) No insulina 27 (13.5%)

Una vez dados de alta, los pacientes se seguían en consultas externas: inicialmente en la llamada “clínica de debuts”, que era una consulta creada específicamente para el seguimiento intensivo de estos pacientes. Posteriormente, y tras un tiempo variable según cada paciente, se pasaban a la clínica general de diabetes tipo 1.

## 2 Recogida de datos y métodos

A través de la revisión de la historia clínica, se han ido recogiendo datos clínicos y analíticos anuales, desde el debut de la enfermedad hasta los 25 años de seguimiento. Cerramos el estudio en fecha 1 de enero 2014, fecha en la que los pacientes llevan un tiempo de evolución medio de la enfermedad de  $24.1 \pm 2.1$  años (entre 20 y 29 años), aunque paramos la recogida de datos a los 25 años de evolución. Los variables recogidas son las siguientes:

### 2.1 Pauta de insulina y requerimientos de insulina (UI/Kg/día).

Se recogió anualmente el tipo de pauta de insulina que recibía cada paciente, y se estimó los requerimientos de insulina en UI/Kg/día.

### 2.2 Hemoglobina glucosilada:

Hasta marzo de 1989 se determinó la HbA1 mediante cromatografía de microcolumnas de intercambio iónico (Bio-Rad). El intervalo de referencia estaba establecido entre 5 y 7.5% y los coeficientes de variación intra e interensayo eran de 3 y 5% respectivamente. A partir de marzo de 1989, la HbA1 y la HbA1c pasaron a determinarse por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) con cromatógrafo Hi-Auto A1C, HA-8121 (Dic-Kioto-Japón). El intervalo de referencia para la HbA1 estaba establecido entre 5 y 7.4%, y para la HbA1C entre 3.7 y 5.8%, manteniéndose este mismo intervalo de referencia en la actualidad. Para poder comparar los datos de HbA1 con los posteriores de HbA1C, los valores se expresaron como desviaciones estándar alrededor de la media con el método utilizado, transformándose seguidamente en porcentaje para poder compararse con los valores del método actual. Al referirnos a HbA1C nos referiremos por tanto a ese valor o al calculado a partir de la determinación original de HbA1.

En los primeros años, en los que el seguimiento clínico y analítico era más frecuente, se recoge la media de las determinaciones de HbA1C de cada año. Posteriormente se recogió la HbA1c de la analítica de control anual.

Además de recoger la HbA1C anual, calculamos la media de todos los valores anuales a lo largo del seguimiento, así como la media por quinquenios: primeros 5 años, 6-10 años, 11-15 años, 16-20 años y 21-25 años.

Dado que el desarrollo de complicaciones está relacionado con el control glucémico previo y no con el global, en los pacientes que han desarrollado complicaciones hemos

calculado también la media de las hemoglobinas anuales hasta el año previo al del diagnóstico de la 1ª complicación, a la hora de compararla con la hemoglobina media de los pacientes que no han desarrollado complicaciones.

Estudiamos también la influencia de las características al debut sobre el control glucémico que presentan los pacientes en la evolución posterior.

### **2.3 Datos antropométricos:**

Peso (Kg), talla (cm) e IMC (Kg/m<sup>2</sup>). En un subgrupo de pacientes de los que disponemos de datos sobre el perímetro de la cintura en la última revisión, por estar incluidos en un estudio transversal, hemos calculado la prevalencia de síndrome metabólico, según los criterios de la IDF<sup>64</sup> y el ATP III<sup>6</sup>. Se estableció el diagnóstico si presentaban 2 de los siguientes criterios:

- Cintura >80 cm en mujeres y > 94 cm en hombres (criterios de la IDF) ó >88 cm en mujeres y >102 cm en hombres (criterios ATPIII)
- Triglicéridos >150 mg/dL
- Colesterol de HDL <50 mg/dL en mujeres ó <40 mg/dL en hombres
- Tensión arterial (TA) >130/85 o tratamiento con antihipertensivos

### **2.4 Presencia de factores de riesgo cardiovascular y tratamiento cardioprotector:**

- Perfil lipídico: incluye colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol de HDL (cHDL) y colesterol de LDL (cLDL) determinados por métodos estándar. El cLDL se estimó por la fórmula de Friedewald en ausencia de hipertrigliceridemia, o bien se midió por ultracentrifugación en presencia de triglicéridos >3,36 mmol/L (300 mg/dL). Se calcula el porcentaje anual de pacientes con niveles de lípidos fuera de objetivos, definidos como cLDL > 100 mg/dL (2.63 mmol/L), TG >150 mg/dL (1.69 mmol/L) y cHDL <40 mg/dL (1.05 mmol/L) en hombres o <50 mg/dL (1.32 mmol/L) en mujeres. También hemos calculado la prevalencia de niveles de cLDL >130 mg/dL (3.42 mmol/L).
- Hipertensión arterial (HTA), definida como la presencia de 3 o más cifras de tensión arterial sistólica ≥140 mmHg y/o diastólica ≥ 90 mmHg, o bien la toma de tratamiento antihipertensivo.
- Tratamientos farmacológicos hipolipemiente, hipotensor y antiagregante.

- Consumo diario de tabaco y antecedente de consumo.
- Actividad física: inicialmente se intentaba graduar la intensidad de la actividad física que referían los pacientes, pero dada la subjetividad que representaba, acabamos recogiendo de manera más cualitativa si el paciente refería actividad física aeróbica regular, si no realizaba actividad física programada pero refería seguir una vida activa, o si era claramente sedentario.

## **2.5 Presencia de complicaciones crónicas:**

- Retinopatía: se estableció el diagnóstico cuando constaban informes oftalmológicos que la confirmasen o antecedente de fotocoagulación con láser.
- Nefropatía diabética: además de considerar el registro como diagnóstico en la historia clínica, se comprobó la presencia de albuminuria en al menos 2 analíticas realizadas con una separación de 3-6 meses. Se consideró nefropatía incipiente si la albuminuria estaba entre 30-300 mg/24h, nefropatía establecida si la albuminuria era >300 mg/24h y nefropatía avanzada si se acompañaba de deterioro de la función renal.
- Polineuropatía diabética: diagnóstico registrado en la historia clínica y cuando constaba exploración y/o electromiograma compatibles.
- Cardiopatía isquémica: antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM), cirugía de revascularización coronaria o bien la presencia de un electrocardiograma de reposo sugestivo de isquemia.
- Enfermedad vascular cerebral: accidente isquémico transitorio (AIT) o accidente vascular cerebral (AVC).
- Enfermedad vascular periférica: constancia de claudicación intermitente, dolor en reposo o úlcera y estudio eco-doppler positivo, o bien antecedente de amputación o cirugía de revascularización.

Analizamos la relación del desarrollo de complicaciones tardías con las características al debut, la evolución del control glucémico, y la presencia de factores de riesgo cardiovasculares.

### **3 Análisis estadístico:**

Se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 22.0. La significación se estableció en una p bilateral  $<0.05$ .

Las variables categóricas se describen mediante frecuencias absolutas y relativas. Para la descripción de las variables continuas se utiliza la media y la desviación típica.

Para la comparación de variables cuantitativas apareadas, según si las variables seguían o no una distribución normal se utilizó la t de Student para datos apareados o bien el test de Wilcoxon; para las no apareadas, se utilizó respectivamente la t de Student para datos no apareados o el test de Kruskal-Wallis. Se utilizó la Chi-Cuadrado para comparar variables cualitativas.