

Originales

CHRONIC COMPLICATIONS, CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND HbA_{1c} VALUES IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS 14 YEARS AFTER DIAGNOSIS

Aims: To evaluate glycemic control (HbA_{1c}) and the prevalence of chronic micro- and macrovascular complications, as well as the interrelations among them, in patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) 14 years after diagnosis.

Patients and methods: A total of 138 DM1 patients, with a mean age of 27.2 ± 6.5 years (range 13 to 42 years), diagnosed between 1987 and 1988 (14 years from onset) were evaluated. Patients completed standardized questionnaires evaluating peripheral neuropathy, autonomic disease and vascular diabetes complications. All patients were evaluated by the same team. The medical records of all the patients were reviewed. Neurological and vascular clinical examination and bilateral amygdriatic retinography were performed. Autonomic cardiac function was evaluated by a portable computer device and electrocardiogram. HbA_{1c} was determined by immunoassay in capillary blood.

Results: A total of 89.8% of the patients were under intensive insulin treatment (subcutaneous injections or continuous insulin pump). The mean daily insulin dose was 0.75 ± 0.20 U/kg. The mean number of weekly capillary glycemic determinations was 18.2 ± 11.65 . HbA_{1c} was $8.3 \pm 1.44\%$ (range 5.2 to 13.1%; non-diabetic reference value $5.0 \pm 0.4\%$); 85.5% of the patients were in control (HbA_{1c} > 5 SD), and the degree was negatively associated with the number of glycemic assessments per week ($r = -0.31$, $p < 0.001$). The prevalence of nephropathy was 9.4% at 14 years after diagnosis and the incidence within 5 years after onset was 0.9%; 90% of the patients showed microalbuminuria and 10% showed macroalbuminuria. The cumulative incidence of simple retinopathy (incipient and background) at 5, 10 and 14 years after diagnosis was 1.8%, 10% and 17.5%, respectively, and that of advanced retinopathy was 0%, 1.5% and 1.5%, respectively. The prevalence of clinical somatic neuropathy was 21.0% and was more frequent in women. Autonomic cardiac function was abnormal in 12.4% of

Complicaciones crónicas, factores de riesgo cardiovascular y HbA_{1c} en la diabetes mellitus tipo 1 a los 14 años de diagnóstico

A. MARTÍNEZ-RIQUELME, C. CASTELL, C. MABRES, M. LARA Y EL GRUPO PARA EL ESTUDIO DE LA DIABETES EN CATALUÑA

Associació Catalana de Diabetes y Consell Assessor para la Diabetes en Catalunya. Barcelona. España.

Objetivo: Estudiar el grado de control glucémico (HbA_{1c}) y prevalencia de complicaciones crónicas micro y macrovasculares, así como sus interrelaciones, en una cohorte de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) a los 14 años de diagnóstico.

Pacientes y métodos: Se estudió a 138 pacientes diagnosticados de DM1, edad (media $\pm$ DE) $27,2 \pm 6,5$ años [límite 13 a 42 años] y duración de la enfermedad de 14 años. Se revisaron, por un mismo equipo investigador, las historias clínicas y se realizaron cuestionarios estandarizados para neuropatía periférica, disautonomía y macroangiopatía, examen neurológico y vascular, estudio de fondo de ojo mediante retinografía bilateral amidiática, evaluación de la función autonómica cardíaca mediante sistema computarizado portátil y electrocardiograma. La determinación de la HbA_{1c} se realizó mediante inmunoensayo en sangre capilar.

Resultados: El 89,8% de los pacientes estaba sometido a tratamiento con inyección múltiple de insulina o mediante bomba de insulina, dosis de insulina diaria media de $0,75 \pm 0,20$ U/kg. El número de determinaciones de glucemia capilar fue de $18,2 \pm 11,65$ /semana. La HbA_{1c} obtenida fue de $8,3 \pm 1,44\%$ [límite 5,2 a 13,1%] (valor de referencia para población no diabética: $5,0 \pm 0,4\%$), el 85,5% presentaba una HbA_{1c} > 7% (media + 5DE) en relación negativa con el número de determinaciones de glucemia por semana ($r = -0,31$, $p < 0,001$). La prevalencia de nefropatía fue del 9,4% a los 14 años del diagnóstico de la DM1, con una incidencia antes de 5 años del 0,9% (el 90% en fase de microalbuminuria y un 10% como macroalbuminuria). La incidencia acumulada de retinopatía simple (incipiente y de fondo) a los 5, 10 y 14 años del diagnóstico fue del 1,8%, 10% y 17,5% respectivamente, y para la retinopatía avanzada del 0, 1,5 y 1,5%, respectivamente. La prevalencia de neuropatía periférica somática clínica fue del 21,0%, y es más frecuente en mujeres. La función autonómica cardíaca fue anormal en el 12,4%, con mayor presión arterial diastólica ($74 \pm 11,3$ frente a $67 \pm 8,4$ mmHg, $p = 0,04$). No se encontró ningún caso de macroangiopatía. Los individuos con al menos alguna complicación microangiopática mostraban una HbA_{1c} mayor ($8,6 \pm 1,5\%$ frente a $8,0 \pm 1,5\%$; $p = 0,045$), y ésta aumentaba a medida que lo hacía el número de complicaciones ($p < 0,01$).

El proyecto fue financiado por los Laboratorios Lilly España, a través de una beca de la Associació Catalana de Diabetes (2001). El material utilizado fue suministrado por Laboratorios Bayer Diagnostics (DCA 2000®) y la Compañía Bloss Group.

Correspondencia: Dra. A. Martínez-Riquelme.
Las Huertas, 9, 3.º B. Majadahonda 28220. Madrid. España.
Correo electrónico: amparitomartinez@hotmail.com

Manuscrito recibido el 01-10-2004 y aceptado para su publicación el 26-4-2005.

patients, who had higher than normal diastolic blood pressure (74 ± 11.3 versus 67 ± 8.4 mmHg, $p = 0.045$). No macrovascular complications were observed. Patients with at least one microvascular complication had higher HbA_{1c} values than those without microvascular complications ($8.6 \pm 1.5\%$ vs. $8.1 \pm 1.4\%$, $p = 0.045$), and the greater the number of complications the greater the difference ($p < 0.01$).

Conclusions: The prevalence of chronic microvascular complications in our DM1 patients is high, and 89.9% have poor glycemic control despite intensive insulin treatment. Given the established relationship between glycemic control and the onset or progression of chronic diabetes complications, stricter glycemic control and reduction of cardiovascular risk factors are required in our diabetic population.

Key words: Type 1 diabetes mellitus. HbA_{1c}. Microvascular complications.

INTRODUCCIÓN

La existencia de una mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) deriva fundamentalmente de la presencia de complicaciones crónicas microvasculares, neuropáticas y macrovasculares avanzadas, cuyo mayor impacto clínico comienza a partir de los 15-20 años de evolución de la enfermedad. Tras los resultados obtenidos por el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT, 1993)¹⁻⁵, y otros estudios de seguimiento del mismo (EDIC, 1999)⁶, queda demostrado el papel predominante de la hiperglucemia en el desarrollo de las complicaciones microvasculares, y los beneficios de la aplicación de terapia insulínica intensiva. Así, manteniendo cifras de HbA_{1c} cercanas a la normalidad, se reduce sustancialmente el riesgo de desarrollo y progresión de las complicaciones crónicas tanto microvasculares como macrovasculares en la DM1¹⁻⁶. De la misma manera, varios estudios han determinado que la nefropatía sigue siendo el factor predicción independiente más importante de mortalidad y complicaciones crónicas para la DM1 bajo tratamiento insulínico intensivo, seguido de la presencia de retinopatía^{7,8}. Riesgos convencionales como el tabaco y el patrón lipídico alterado también se relacionan con la aparición de complicaciones y mortalidad en la DM1⁹⁻¹².

El objetivo principal del presente trabajo es evaluar el grado de control metabólico actual y la prevalencia de complicaciones crónicas en una población de individuos diagnosticados de DM1, a los 14 años de su diagnóstico.

Conclusiones: La presencia de complicaciones microvasculares en nuestra población es elevada y el 89,9% presenta un control glucémico malo, a pesar del tratamiento insulínico intensivo. La relación establecida entre grado de control glucémico con la aparición y/o progresión de las complicaciones crónicas de la DM1 hace necesario un control más estricto tanto de la glucemia como de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en nuestra población de personas con DM1.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1. HbA_{1c}. Complicaciones microvasculares.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

El estudio se realizó en 14 centros hospitalarios de Cataluña en los que se centraliza la atención endocrinológica de los pacientes con DM1. El proyecto fue aprobado por los comités de ética de los respectivos centros, y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes en el momento de entrar en el estudio.

Los pacientes candidatos fueron aquellos diagnosticados de DM1 en los años 1987 y 1988 incluidos en el Registro de Diabetes de Cataluña. En una primera fase se llevó a cabo un proceso de localización de los pacientes en los diferentes centros hospitalarios. En una segunda fase los pacientes localizados eran contactados por los profesionales responsables de esos pacientes en cada centro, y convocados para participar en estudio en los mismos centros donde son atendidos.

Historia clínica y visita clínica

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes, y se obtuvieron los datos referentes al diagnóstico de la DM1 y la aparición de complicaciones crónicas a lo largo de la evolución de la enfermedad. Cada visita clínica constaba de: a) revisión de antecedentes clínicos y datos referentes al tratamiento insulínico y frecuencia de autocontrol; b) detección de complicaciones crónicas, y c) extracción de muestras.

Exploración básica

A todos los pacientes se les practicó la medida de los datos antropométricos básicos: la medida del peso se realizó en una balanza manual estándar, aproximando el peso a 0,1 kg, y la determinación de la *talla* se aproximó a 0,01 m, calculándose posteriormente el índice de masa corporal (IMC) según el índice de Quetelet: peso (kg)/talla² (metros). Se procedió a la medida de los perímetros (cm) de la cintura y la cadera con una cinta métrica estándar y el cálculo del índice cintura-cadera (ICC) se aproximó a 0,5. La presión arterial (PA) se determinó mediante un esfigmomanómetro manual, considerando como PA final la media de 2 determinaciones, en posición de sedestación y tras un período mínimo de 10 min de reposo. El diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) se consideró cuando estaba documentado en la historia clínica o en si en al menos 2 visitas clínicas la presión sistólica era ≥ 140 mmHg y la presión diastólica era igual o superior a 90 mmHg.

Control glucémico

La HbA_{1c} se determinó mediante la técnica de inmunoensayo tras inhibición de la aglutinación con el sistema DCA

TABLA 1. Criterios de clasificación del control glucémico de los pacientes en bueno, aceptable y malo según los resultados de la HbA_{1c}

	Categorías de control glucémico		
	Bueno ($< m + 3$ DE)	Aceptable ($\geq m + 3$ DE, $\leq m + 5$ DE)	Malo ($> m + 5$ DE)
HbA _{1c} (%) DCA 2000	$< 6,2$	6,2-7,0	$> 7,0$

2000® (Bayer Diagnostics, España), cuyo valor de referencia para población no diabética es $5,0 \pm 0,4\%$ (media $\pm$ desviación estándar) ($m \pm 3$ DE). Se clasificó el control glucémico de los sujetos, según la recomendación del European Policy Group de 1993¹³, en las categorías de bueno, aceptable y mal control glucémico, claramente definidos antes del estudio (tabla 1).

Complicaciones crónicas de la diabetes

Nefropatía

Para valorar la presencia de nefropatía (NF) se utilizaron las determinaciones previas de excreción urinaria de albúmina (EAU), concentración de creatinina plasmática y aclaramiento de creatinina¹⁴⁻¹⁶ de cada paciente en el centro de seguimiento habitual, complementadas, si era preciso, con nuevas determinaciones en el momento del estudio. Debido a la heterogeneidad de métodos de cribado en los diferentes centros se definió microalbuminuria a la presencia en orina de igual o superior a 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$, 30-300 $\text{mg}/24$ h de albúmina, o un índice albuminuria /creatinuria de 2,5 $\mu\text{g}/\text{mmol}$ o más de 20 mg/l , en 2 de 3 determinaciones secuenciales y en ausencia de infección urinaria. Se definió como albuminuria la EUA de más de 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ o más de 300 $\text{mg}/24$ h. Se definió insuficiencia renal la presencia de una creatinina plasmática superior a 1,5 mg/dl o un aclaramiento renal de creatinina inferior a 70 ml/min . Los pacientes fueron agrupados de acuerdo con los parámetros renales en: 0) sin nefropatía, 1) microalbuminuria, 2) macroalbuminuria, y 3) insuficiencia renal.

Retinopatía

El estudio retiniano se realizó mediante fotografía centrada en el área macular mediante cámara de retinografía sin midriasis farmacológica^{17,18} (Canon CR6-45NM, Bloss Group), y su posterior evaluación la realizó un oftalmólogo experto. Se clasificó a los individuos en: 0) sin retinopatía (RP), 1) RP simple (RPS): incipiente y de fondo, y 2) RP avanzada (RPA): preproliferativa, proliferativa y cualquier grado con maculopatía.

Neuropatía somática (polineuropatía sensitivo motora distal)

Se valoró mediante el análisis de síntomas y exploración física, con un sistema de puntuación estandarizado. La valoración sintomática se basó en el cuestionario diseñado en la universidad de Michigan (cuestionario MNSI)¹⁹, y se consideró anormal la obtención de 7 o más respuestas positivas. La exploración neurológica básica incluyó valoración bilateral de los reflejos rotulianos y aquileos, sensibilidad dolorosa (5 puntos en cada miembro inferior) y vibratoria con diapason de 128 Hz (método *on-off*, en la prominencia ósea

del dorso del primer dedo del pie, proximal al nacimiento de la uña), tacto ligero (5 puntos en cada miembro inferior) y sensibilidad tacto-presión con monofilamento de 10 g de Seemes-Weinstein 5,07 sobre 3 puntos en el pie^{20,21}. Cada exploración se repitió bilateralmente 2 veces, considerándose anormal cuando lo era, de forma repetida, en alguno de los puntos. Basándonos en las recomendaciones de la conferencia de San Antonio²², los pacientes se clasificaron en: 0) sin polineuropatía y 1) con posible polineuropatía según criterios exclusivamente clínicos; no fue nuestra intención realizar una clasificación en grados de severidad.

Neuropatía autonómica cardíaca

Evaluando las recomendaciones de la conferencia de San Antonio sobre neuropatía autonómica²², se sometió a los sujetos a un riguroso cuestionario de síntomas y signos relacionados con la presencia de una disautonomía gastrointestinal, urinaria, cardiovascular y de disfunción eréctil, pero la presencia en sí de síntomas no fue considerada como diagnóstica. Además, la función cardiovascular, tanto simpática como parasimpática, fue sometida a examen utilizando 3 de las pruebas clásicas de Ewing²³: maniobra Valsalva, respiración profunda y test de hipotensión postural, mediante un sistema computarizado portátil (Cardionomic, Medimatica Mansicuro, Italia) que permite evaluar y estimar de forma rápida la respuesta parasimpática cardíaca en normal, límite o anormal²⁴. Como evaluación de la respuesta simpática se registró la respuesta de la PA tras bipedestación mediante un esfigmomanómetro manual. Todas las mediciones se realizaron por triplicado, y se extrajo la media. Se consideró respuesta normal cuando todos las maniobras eran normales o una de ellas resultó en el límite, afectación inicial cuando una de las maniobras del parasimpático era anormal o 2 estaban en el límite, afectación moderada cuando 2 o más de las maniobras de frecuencia cardíaca eran anormales, y afectación grave cuando 2 o más maniobras del parasimpático y el de respuesta simpática fueron anormales. Se excluyó a los pacientes con arritmias cardíacas o en tratamiento con medicación de conocida influencia en el sistema nervioso autónomo. Se clasificó a los individuos en: 0) exploración autonómica normal y 1) disautonomía (inicial, moderada, grave).

Macroangiopatía

Se consideró como tal: a) enfermedad vascular coronaria: infarto agudo de miocardio o subagudo confirmado, enfermedad coronaria con necesidad de *by-pass* o angioplastia, angina confirmada mediante angiografía o cambios isquémicos mediante pruebas no invasivas; b) enfermedad cerebrovascular: accidente cerebral de cualquier tipo, y c) enfermedad vascular periférica: presencia de amputación, episodios arteriales que requirieron *by-pass* o angioplastia o claudicación demostrada mediante pruebas angiográficas. El diagnóstico se realizó tras revisión de la historia clínica del paciente, junto con un cuestionario estandarizado de síntomas vasculares y exploración bilateral de pulsos periféricos (carótida, femoral, radial, tibial posterior y pedia), con valoración subjetiva en 2 categorías: ausente, presente. Si la palpación de los pulsos era dudosa se confirmó la existencia de flujo arterial mediante Doppler portátil. También se practicó un electrocardiograma, o bien se utilizó uno existente previamente (en el último año). Los pacientes fueron clasificados en: 0) no macroangiopatía, y 1) macroangiopatía, y se definió en cada caso el diagnóstico.

TABLA 2. Características generales de la muestra de estudio (n = 138)

	Frecuencia (%)	m ± DE (rango)
Sexo		
Varón	50,7	
Mujer	49,3	
Antecedentes familiares DM		
DM tipo 1	10	
DM tipo 2	19,6	
DM gestacional	4	
Tipo de diagnóstico		
Cetoacidosis	45	
Hiperglucemia simple	20	
Cetosis simple	35	
Edad actual (años)		27,2 ± 6,5 (13-42)
Edad de diagnóstico (años)		13,9 ± 6,4 (0,2-29)
Índice de masa corporal (m/kg ²)		24,3 ± 3,14 (16,9-34)
Índice cintura cadera		
Varones		0,9 ± 0,1
Mujeres		0,8 ± 0,1
Presión arterial (mmHg)		
Sistólica		113 ± 2,1
Diastólica		68 ± 1,5

DM: diabetes mellitus.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo de variables cualitativas se expresa como porcentaje. Las variables cuantitativas se expresan como media ± DE. Debido al tamaño muestral y su distribución normal, se utilizaron pruebas paramétricas como la t de Student para comparación de medias con igual DE, la prueba de Welch para DE desiguales, la prueba de ANOVA para comparación de múltiples variables con comparaciones *post hoc* mediante la prueba de Tukey HSD. Se analizó la diferencia entre proporciones en las variables cuantitativas mediante la prueba de la χ^2 o, en muestras pequeñas, mediante la prueba exacta de Fisher. La relación entre variables cuantitativas se estableció mediante el coeficiente de correlación de Spearman (r). Se estimó en todos los casos la p de 2 colas, considerándose estadísticamente significativo un valor menor de 0,05. Todos los resultados fueron obtenidos mediante el programa STATISTICA® para Windows®.

RESULTADOS

Datos generales

Se identificó a 278 pacientes como candidatos, 138 ellos (49,6%) aceptaron participar y completar el presente estudio (grupo participante). De los 140 restantes (grupo no participante), 12 no desearon participar en él, 8 no acudieron el día de la cita prevista, 37 no participaron por diversos motivos y 83 no fueron localizados.

No se encontraron diferencias entre los grupos participante y no participante en cuanto a distribución por sexos, edad de diagnóstico y edad de inicio de la DM1. En la tabla 2 se muestran las características generales de los pacientes visitados.

El 89,8% está en tratamiento intensivo, recibiendo tratamiento con al menos 3 inyecciones diarias de insulina inyectada o mediante bomba de insulina (2 casos). El restante 10,1% utilizaba terapia convencional. El 92,7% modificaba la pauta habitual de insulina dependiendo de los valores de glucemia capilar, la ingesta o del ejercicio físico. Realizaba control de cetonurias mediante tiras reactivas en situaciones especiales el 31% de los individuos. El número de determinaciones de glucemia capilar/semana fue de $18,2 \pm 11,7$, y de $15,7 \pm 10,2$ y de $20,7 \pm 11,6$ para los varones y las mujeres, respectivamente; la diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,01$). La dosis de insulina diaria recibida media fue de $0,75 \pm 0,35$ U/kg.

Hemoglobina glucosilada

La HbA_{1c} obtenida fue de $8,3 \pm 1,4\%$ (límite 5,2 a 13,8%); no existe diferencia entre sexos, ni cuando se comparan entre tipos de insulino terapia. Un 5,1% de los casos mantenía un control glucémico bueno y el 9,5% un control aceptable, mientras el 85,4% presentaba un control malo (fig. 1). Se encontró una correlación negativa entre el número de determinaciones de glucemia realizadas por semana y el valor de la HbA_{1c} ($r = -0,31$, $p < 0,001$).

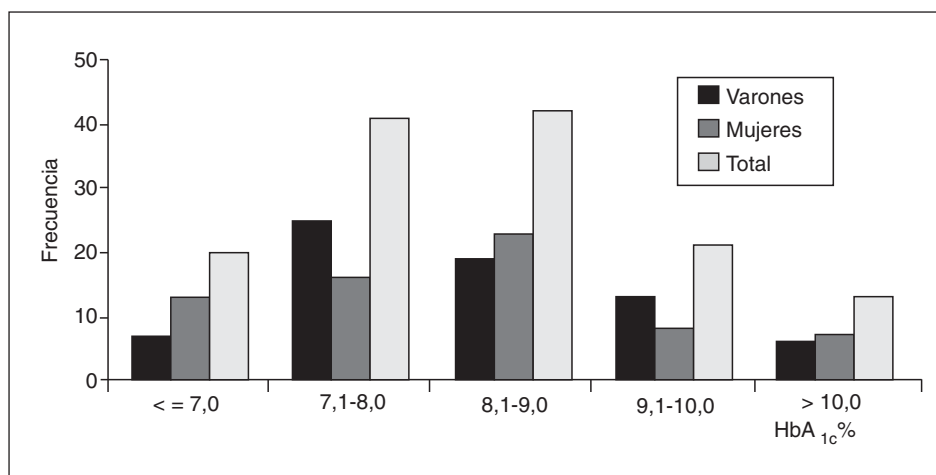


Fig. 1. Distribución de los valores de HbA_{1c} en 70 varones y 68 mujeres.

TABLA 3. Prevalencia (%) de retinopatía simple y avanzada a los 5, 10 y 14 años del diagnóstico de diabetes

Tipo %	Período (años)		
	5	10	14
Retinopatía simple	1,8	10	17,5
Retinopatía avanzada	0	1,5	1,5

Complicaciones crónicas

Nefropatía

La prevalencia de NF fue de 14,3% a los 14 años de diagnóstico (el 56,3% varones y 43,7% mujeres), con una proporción del 0,9% a los 5 años de evolución de la DM1. El 93% de los casos con afectación renal se encuentra en fase de microalbuminuria. Los pacientes con NF presentaban unos valores de HbA_{1c} en el límite de mal control, y más elevados que los pacientes sin NF ($8,8 \pm 1,9$ frente a $8,2 \pm 1,4\%$; $p = 0,07$). No se encontraron diferencias en cuanto al sexo, media de la PA, medidas antropométricas ($p = 0,054$ en los varones para el índice cintura/cadera), o edad de diagnóstico de la DM1 entre los casos diagnosticados y no diagnosticados de nefropatía. Destaca la proporción de fumadores con NF (12,5%) comparado con aquellos no fumadores (1,79%) (riesgo relativo: 5,64 [1,4-23,7%], $p = 0,006$); también añadir que el 87,5% de los individuos con NF refieren ser fumadores habituales.

Todos los pacientes diagnosticados de NF se hallaban en tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Retinopatía

La prevalencia de RP a los 5, 10 y 14 años del diagnóstico está resumida en la tabla 3. No se encontraron diferencias significativas entre sexos (el 13,6% en mujeres y 24,3% en varones; $p = 0,27$), edad actual, edad en el momento del diagnóstico o años de evolución pospuberal de la DM1. Cabe destacar que el 17% de los casos han recibido laserterapia. Los casos con RP muestran una HbA_{1c} superior a los no afectados ($8,6 \pm 1,5$ frente a $8,2 \pm 1,4\%$, respectivamente; $p = 0,11$), y mayor en los casos diagnosticados de RP en grado avanzado ($9,6 \pm 1,7\%$). Evaluando la prevalencia de otros factores de riesgo asociados a la retinopatía, y teniendo en cuenta las recomendaciones sobre el control de dichos factores, el 44,1% de los pacientes con RP eran fumadores y presentaron mayor PA arterial, y la diferencia en cuanto a la presión arterial sistólica ($119 \pm 12,2$ frente a $112 \pm 12,4$ mmHg, respectivamente, $p = 0,016$) fue significativa. La incidencia de RP entre los fumadores tendía a ser superior que en la de los no fumadores (el 10,5 frente a 7,5%, respectivamente; $p = \text{NS}$).

Neuropatía somática

La prevalencia de PNS distal fue del 21% (17,1% de los varones y 25% de mujeres; $p = 0,15$). Los sujetos diagnosticados de PN mostraban una HbA_{1c} mayor que los no afectados ($8,6 \pm 1,7\%$ frente a $8,2 \pm 1,4\%$; $p = 0,15$), y no se encontraron diferencias en cuanto a la edad actual, la edad en el momento del diagnóstico, el tiempo de evolución pospuberal de la DM1, o las medidas antropométricas. La prevalencia de PNS distal fue mayor en los fumadores (el 8 frente a 4,3%), y no se encontraron diferencias significativas.

Neuropatía autonómica cardíaca

En los sujetos en que se pudo realizar de forma completa la batería de pruebas, el 14,2% resultó con la función autonómica cardíaca anormal (un sujeto en forma de alteración moderada y otro como afectación grave). A su vez, sólo el 2% de los pacientes diagnosticados de NAC experimentaban síntomas de disautonomía, a excepción de hipoglucemia asintomática que es referida por el 10% de ellos. No encontramos diferencias significativas entre los diagnosticados de NAC y no NAC en cuanto al sexo (diagnóstico en el 13,2% de los varones y el 11,4% de las mujeres), la edad de diagnóstico, el tiempo de evolución pospuberal, las medidas antropométricas, o la PA sistólica, o en el consumo de tabaco (el 7% en fumadores frente al 4,6% en no fumadores). Sin embargo, se encontró una diferencia significativa respecto de una mayor medida de PA diastólica en reposo en el grupo NAC ($74 \pm 11,3$ frente a $67 \pm 8,4$ mmHg; $p = 0,04$). De nuevo, la HbA_{1c} era mayor en el grupo NAC ($8,6 \pm 1,9$ frente a $8,2 \pm 1,4\%$), aunque la diferencia no resultó significativa.

Macroangiopatía

Tras el análisis electrocardiográfico y los datos de diagnóstico clínico no se obtuvo ningún caso de enfermedad cardiovascular, bien clínica o asintomática.

Destacamos la presencia en nuestra muestra total de un alto consumo de tabaco de forma habitual (55,8%), los pacientes fumadores presentaban un peor control de HbA_{1c} que los no fumadores ($8,6 \pm 1,4\%$ frente a $7,9 \pm 1,56\%$, respectivamente; $p = 0,015$). Cabe mencionar también la importante presencia de episodios macrovasculares mayores en familiares de primer grado (8,7%) y de segundo grado (17,4%).

Diferencias entre grupo complicaciones/sin complicaciones

La prevalencia total de complicaciones (al menos 1) es del 51,7%. El control glucémico para el grupo diagnosticado de alguna complicación es significativamente peor (HbA_{1c}: $8,6 \pm 1,5\%$ frente a $8,0 \pm 1,5\%$; $p = 0,03$). Analizados los grupos según el número de complicaciones (0, 1, 2, o más de 2 complicaciones) se observó que la HbA_{1c} aumentaba a medida que aumentaba el número de complicaciones, si bien sólo era

TABLA 4. Control glucémico (HbA_{1c}%) según el número de complicaciones observadas

	Frecuencia % (n)	HbA _{1c} %	P
Sin complicaciones	48,7 (56)	8,0 ± 1,5	< 0,03 ^a
Complicaciones		Total: 8,6 ± 1,5	
1	41,7 (48)	8,5 ± 1,53	
2	8,7 (10)	8,8 ± 1,7	
> 2	0,9 (2)	12,3 ± 1,1	

^aDiferencia significativa cuando se compara el grupo con más de 2 complicaciones con los restantes.

significativa cuando se comparaba el grupo de más de 2 complicaciones con los restantes grupos (tabla 4).

Finalmente, la prevalencia de alguna complicación en el grupo de fumadores fue significativamente mayor que en el de no fumadores (33,6 frente al 18,1%; riesgo relativo 1,5 [1,1-2,2%]; p = 0,02).

DISCUSIÓN

El presente estudio tiene varias limitaciones que se comentan a continuación. En primer lugar, sólo pudo estudiarse el 49,6% de los sujetos diagnosticados de DM1 en los mencionados años y localizados en el Registro Catalán para la DM. Sin embargo, el hecho de no encontrar diferencias significativas con el grupo no participante permite considerar válidos los resultados obtenidos. En segundo lugar, debido a la heterogeneidad de los métodos para la determinación de HbA_{1c} a lo largo de 14 años, tanto para los diferentes centros como dentro de cada centro de referencia, los datos de HbA_{1c} recogidos y analizados son puntuales en el momento de la visita, y pueden no reflejar de forma ajustada el control medio integrado a lo largo de los 14 años de evolución de la DM. Tercero, aunque para todos los individuos estudiados la batería de pruebas fue la misma y la realizó el mismo equipo investigador, esto no es aplicable para el diagnóstico de las complicaciones crónicas definidas previamente al estudio.

A pesar de que el 98% de los sujetos está tratado de forma intensiva, sólo el 14,6% de los casos mantiene un control bueno/aceptable de su glucemia. Los resultados obtenidos son comparables a los de los sujetos tratados convencionalmente en el estudio DCCT/EDIC^{1,6}.

En la revisión de la bibliografía médica, la prevalencia acumulada de NF diabética a los 30 años del diagnóstico oscila entre un 50 y un 60% para microalbuminuria, un 30% en el caso de macroalbuminuria y un 25% en el estadio de fracaso renal, variando según la población estudiada y el método empleado²⁵⁻²⁸. La prevalencia detectada en nuestro estudio es claramente muy inferior a otros estudios desarrollados en España y Europa de similares características^{10,29-31}, debido, probablemente, a la diferencia de tamaño de la mues-

tra y la falta de homogeneidad en el método de cribado, aunque con cifras similares al estudio de Mangili et al³² en Italia. Numerosos estudios hacen mención de la poca contribución de la DM prepuberal al desarrollo de microalbuminuria³³⁻³⁶, también coincidente en nuestro estudio donde ningún caso de afectación se produjo antes de los 11 años de edad. Los análisis epidemiológicos del DCCT/EDIC^{1,3,6} y los resultados del estudio de Bojestij et al³⁶ en 1994 han demostrado claramente la relación entre el desarrollo o progresión de la NF y el grado de control glucémico. En el presente estudio, los pacientes con NF presentaban valores de control glucémico inadecuado, y con mayor presencia de factores de riesgo como HTA y tabaquismo que los pacientes sin NF; este factor se ha asociado de forma independiente al desarrollo de nefropatía, como se indica en trabajos recientes como el de Hovind et al^{11,12} y el estudio Diamante en España¹⁰; sin embargo, las proporciones observadas en nuestro trabajo son menores a la de los autores antes referidos.

Tras el estudio WESDR³⁷⁻⁴⁰, posteriormente confirmado en otros proyectos^{1,6,41-43}, se estima que la prevalencia para cualquier tipo de RP se incrementa desde aproximadamente un 2% en la población con DM1, de menos de 2 años de evolución, hasta cerca del 98% en aquellos con más de 15 años de enfermedad; asimismo, la prevalencia para la RP proliferativa varía desde el 0% antes de los 5 años de enfermedad hasta el 60% tras más de 20 años de evolución. Los estudios DCCT/EDIC^{1,4,6} y posteriores⁴³⁻⁴⁷ han demostrado una relación exponencial entre el riesgo de desarrollo/progresión de RP y el grado de control glucémico, incluso estableciendo el límite de relativa seguridad en 6,5% de HbA_{1c}. En nuestro estudio, de forma similar, los pacientes que presentaron RP muestran una HbA_{1c} superior a los no presentaban la afección, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa.

La prevalencia de PN distal en la población con DM oscila entre el 10 y el 100%, debido a la heterogeneidad de los métodos utilizados para el diagnóstico, la población de estudio y la falta de consenso general en torno al método de cribado en la práctica clínica rutinaria^{19,25,48-53}, a lo que se añade la gran variabilidad de presentación de la PN distal⁵⁴. En nuestro estudio, obtuvimos una prevalencia de PN distal similar a la encontrado por Boulton et al⁹ utilizando criterios similares de diagnóstico. Aunque algunos estudios muestran un predominio de varones, la mayoría de los estudios no observa diferencias de distribución de la PN en cuanto al sexo^{52,55-57}, resultado similar obtenido en nuestro trabajo. El estudio DCCT^{1,2} puso de manifiesto una correlación significativa entre el grado de control glucémico y el desarrollo de PN (diagnosticada mediante pruebas electrofisiológicas). Coincidiendo en este aspecto, los pacientes con PN distal mostraban una HbA_{1c} mayor que los no afectados.

Se ha descrito una prevalencia de NAC en los individuos con DM del 15 al 75%, según las características de la población estudiada y los métodos emplea-

dos para su detección⁵⁸, también objetivada en adolescentes⁵⁹⁻⁶¹ y DM de reciente diagnóstico⁶². Tras la estandarización de los métodos de diagnóstico mediante las pruebas no invasivas cardiovasculares descritas por Clarke y Ewing, de aplicación sencilla y práctica en una visita rutinaria, la prevalencia de NAC en la DM1 se estimó entre el 8 y el 38%⁶³⁻⁶⁶. Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a la prevalencia observada en los trabajos publicados de O'Brien et al⁶⁷, Neil et al⁶⁸ y Flynn et al⁶³ en DM1, y al resultado del DiaCAN Multicenter Study Group en 1993 basado en criterios más estrictos⁶⁹, aunque menor que la reciente publicación de May et al⁶⁵ con un 38%, probablemente debido a la mayor edad de su muestra (límite 40 a 75 años) y mayor duración de la DM (media 19,6 años). En el grupo con NAC se observa una mayor prevalencia de NF y de RP, coincidiendo con los resultados de otros estudios en cuanto a la asociación existente, independiente de otros factores, entre presencia y grado de NF (incluso en estadios precoces) y NP^{65,70-73}. No encontramos correlación significativa entre HbA_{1c} y ratio espiración: inspiración (E:I ratio), aunque la medida de la HbA_{1c} es puntual en el momento de la evaluación y puede no reflejar el control glucémico medio durante el tiempo de evolución de la DM. En cambio, sí se obtuvieron correlaciones negativas entre la E:I ratio y la edad actual, como ya es conocido.

La nula prevalencia de episodios cardiovasculares en nuestro estudio contrasta con la prevalencia media del 9% en varones y 10% en mujeres (6% en los límites de edad 15 a 29 años y en con una evolución de la DM de 8 a 14 años) obtenida tras el estudio multicéntrico EURODIAB-IDDM⁷⁴ con 3.250 pacientes, pero similar al estudio de Omar et al⁷⁵ en Sudáfrica con un tamaño de muestra similar al nuestro. Aunque en el DCCT⁵ no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de episodios cardiovasculares mayores entre los grupos de tratamiento convencional intensivo y convencional, es clínicamente relevante la obtención de un 48% de reducción en el grupo intensivo. De ahí la importancia del mantenimiento de un control glucémico óptimo o bueno y el control de otros factores de riesgo asociado para la disminución en el número de episodios macrovasculares; señalando la incidencia muy alta de retinopatía, nefropatía y disautonomía cardíaca en nuestro grupo, junto con el muy alto consumo de tabaco e importante presencia de episodios macrovasculares mayores en familiares de primer grado y de segundo grado.

La prevalencia de complicaciones obtenida tras 14 años de evolución de la DM1 es alta; la NP es la más prevalente seguida por la RNP. Consideramos que la alta incidencia de NP se debe al criterio de diagnóstico utilizado (exclusivamente clínico), menos específico que los aplicados para el diagnóstico del resto de las complicaciones. El control glucémico para el grupo diagnosticado de alguna complicación es significativamente peor ($8,6 \pm 1,5\%$ frente a $8,0 \pm 1,5\%$; $p =$

0,03). Analizados los grupos según el número de complicaciones (0, 1, 2, o más de 2 complicaciones) se observó que la HbA_{1c} aumentaba a medida que aumentaba el número de complicaciones, si bien sólo era significativa cuando se comparaba el grupo más de 2 complicaciones con los restantes grupos (tabla 4).

CONCLUSIONES

La cohorte de pacientes estudiados (media de edad 27 años y 14 años de evolución de la DM1) mantiene un pobre control glucémico a pesar del tratamiento insulínico intensivo, y la existencia de complicaciones microvasculares es prevalente. La relación entre el control glucémico y las complicaciones microvasculares evidenciada en los grandes estudios pone de manifiesto la prioridad en la optimización de ese control metabólico. Debe hacerse especial énfasis en el control de otros factores de riesgo convencionales y modificables, como el tabaco y el control de la PA, de conocido beneficio en el pronóstico de los pacientes con DM1. La gran variabilidad de las medidas de control entre los centros hace necesaria la estandarización de métodos de diagnóstico y seguimiento de los pacientes diagnosticados de DM1.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración del personal sanitario encargado del control de los sujetos seleccionados en cada centro, especialmente a los doctores M. Pérez-Maraver (Hospital de Bellvitge, Barcelona), I. Conget (Hospital Clínic i Provincial, Barcelona), A. Cantón, J. Mesa y E. Vicens (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona), A. Pérez y G. Carreras (Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau, Barcelona), J.F. Cano (Hospital del Mar, Barcelona), F. Rodríguez-Hierro (Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona), A. Paludarias (Hospital de Mataró, Barcelona), G. Giménez (Consorci Sanitari Parc Taulí, Barcelona), J. Anglada (Hospital Mutua de Terrassa, Barcelona), I. Castell (Hospital de Granollers, Barcelona), W. Ricart (Hospital Josep Trueta, Girona), F. Rius (Hospital Arnau de Vilanova, Lérida), J. Vendrell (Hospital Joan XXIII, Tarragona), P. Sardà (Hospital Sant Joan de Reus, Tarragona), A. Gutiérrez (Centre Hospitalari de Manresa, Barcelona), A. Noubials (Fundació Sardà Farriol, Barcelona), D. Figuerola (Fundació Carrasco i Formiguera, Barcelona). Agradecemos la colaboración del Dr. M. Maseras (Hospital de Terrassa, Barcelona) por la evaluación de las retinografías, y a las dietistas G. Salvador y E. Espona por la realización de las encuestas nutricionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. DCCT Research Group: the effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *New Eng J Med* 1993;329: 977-86.
2. DCCT Research Group: prevention of neuropathy. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy in the DCCT. *Ann Intern Med* 1995;22: 564-8.
3. DCCT Research Group: effect of intensive therapy on the development of nephropathy in the DCCT. *Kidney Int* 1995;47: 1703-20.
4. DCCT Research Group: the effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995;113:36-51.

5. DCCT Research Group: the effect of intensive diabetes management on macro-vascular events and risk factors in the DCCT. *Am J Cardiol* 1995;75:894-903.
6. The epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC): design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1999;22:99-111.
7. Mühlhauser I, Overmann H, Bender R, Jörgens V, Berger M. Predictors of mortality and end-stage diabetic complications in patients with type 1 diabetes mellitus on insulin therapy. *Diabet Med* 2000;17:727-34.
8. Weis U, Turner B, Gibney J, Watts GF, Burke V, Shaw KM, et al. Long-term predictors of coronary artery disease and mortality in type 1 diabetes. *Q J Med*. 2001;94:623-30.
9. Mühlhauser I, Overmann H, Bender R, Bott U, Jörgens V, Grüsser M, et al. Cigarette smoking and progression of retinopathy and nephropathy in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 1996; 13:536-43.
10. Esmatjes E, De Alvaro F. Incidence of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients in Spain: "Estudio Diamante". *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;57:35-43.
11. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Parving H. Smoking and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:911-6.
12. Scott LJ, Warran JH, Hanna LS, Laffel LMB, Ryan L, Krolewski AS. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2001;50:2842-9.
13. European IDDM Policy Group 1993. Consensus guidelines for the management of insulin-dependent (Type 1) diabetes. *Diabet Med*. 1993;10:990-1005.
14. Mogensen CE, Schmitz O. The diabetic kidney: from hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. *Med Clin North Am*. 1988;72:1465-92.
15. Viberti GC, Bilous RW, Mackintosh D, Keen H. Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy: a prospective study. *Am J Med*. 1983;74:256-64.
16. Bakker AJ. Detection of microalbuminuria. Receiver operating characteristic curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumine concentration. *Diabetes Care*. 1999; 22:307-13.
17. Retinopathy Working Party. A protocol for screening for diabetes retinopathy in Europe. *Diabetic Med*. 1991;8:263-7.
18. Aldington SJ, Kohner EM, Meuer S, Klein R, Sjolie AK. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1995;38:437-44.
19. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994;17:1281-9.
20. Dyck PJ. Detection, characterization and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve*. 1988;11:21-32.
21. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening test for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care*. 2001;24:250-6.
22. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1988;11: 592-7.
23. Ewing DJ, Clarke BF. Diabetic autonomic neuropathy: a clinical viewpoint. En: Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, Winegrad AI, Porte D, editor. *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia: Saunders; 1987.
24. Vespasiani G, Bruni M, Meloncelli I, Clementi L, Amoretti R, Branca S, et al. Validation of a computerised measurement system for guided routine evaluation of cardiovascular autonomic neuropathy. *Comp Meth Prog Biom*. 1996;51:211-6.
25. Krolewski AS, Laffel LMB, Krolewski M, Quinn M, Warram JH. Glycosilated hemoglobin and risk of microalbuminuria in patients with insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;332:1251-5.
26. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of type 1 diabetes in the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by albumin/creatinin ratio. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:930-7.
27. Krolewski M, Eggers P, Warram JH. Magnitude of end-stage renal disease in IDDM: a 35-year follow-up study. *Kidney Int*. 1996;50:2041-6.
28. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med*. 1997;14:S7-S185.
29. Esmatjes E, Castell C, Goday A, Montanya E, Pou JM, Salinas I, et al. Prevalencia de nefropatía en la diabetes mellitus tipo 1. *Med Clin (Barc)*. 1998;1:6-10.
30. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, Skøtt P, Edsberg B, Bahnsen M, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J*. 1988;1:156-60.
31. Harvey JN, Rizvi K, Craney L, Messenger J, Shah R, Meadows PA. Population-based survey and analysis of trends in the prevalence of diabetic nephropathy in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2001;18:998-1002.
32. Mangili R, Deferrari G, Di Mario U, Giampietro O, Navalesi R, Nosadini R, et al. Arterial hipertensión and microalbuminuria in IDDM: the Italian Microalbuminuria Study. *Diabetologia*. 1994;37:1015-24.
33. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Khan CR. The changing natural history on nephropathy in type 1 diabetes. *Am J Med*. 1985;78:785-94.
34. Janner M, Snill SE, Diem P, Zuppinger KA, Mullis PE. Persistent microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes mellitus is associated to early rather than late puberty—results of a prospective longitudinal study. *Eur J Pediatr*. 1994;153:403-8.
35. Boggetti E, Calori G, Meschi F, Macellaro P, Bonifanti R, Ghiomello G. Prevalence and correlations of early microvascular complications in young type 1 diabetic patients: role of puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1997;10:587-92.
36. Bojestij M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Kalberg BE, Ludvigsson J. Declining incidence of nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1994;330:15-8.
37. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (II). Prevalence and risk of retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:520-6.
38. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (IX). Four year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1989;107:237-44.
39. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (XIV). Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994;113:702-3.
40. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (XV). The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995; 102:7-16.
41. Krolewski AS, Warram JH, Rand Li, Christlieb AR, Busick EJ, Khan CR. Risk of proliferative retinopathy in juvenile-onset type 1 diabetes mellitus: a 40-year follow-up study. *Diabetes Care*. 1986;9:443-52.
42. Lövestam-Adrian M, Agardh E, Agardh CD. The temporal development of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes mellitus during 15 years diabetes duration. *Diabet Res Clin Pract*. 1999;45:15-23.

43. Lövestam-Adrian M, Agardh CD, Torffvit O, Agardh E. Diabetic retinopathy, visual acuity, and medical risk indicators. A continuous 10-year follow-up study in type 1 diabetic patients under routine care. *J Diabet Compl.* 2001;15:287-94.
44. Kullberg CE, Arnqvist HJ. Good blood glucose control characterizes patients without retinopathy after long diabetes duration. *Diabet Med.* 1995;12:314-20.
45. Porta M, Sjoelie AK, Chaturvedi N, Stevens L, Rottiers R, Veglio M, et al, and the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for progression to proliferative retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia.* 2001;44:2203-9.
46. Service FJ, O'Brien PC. The relation of glycaemia to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetic Control and Complication Trial. *Diabetologia.* 2001;44:1215-20.
47. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes.* 1996;45:1289-98.
48. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 44,000 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care.* 1979;1:168-88.
49. Boulton AJM, Knight G, Drury J, Ward JD. The prevalence of symptomatic diabetic neuropathy in an insulin-treated population. *Diabetes Care.* 1985;8:125-8.
50. MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia.* 1993;36:150-4.
51. Fedele D, Comi G, Coscelli C, Cucinotta D, Feldman EL, Ghirlanda G, et al. A multicenter study of the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Italian Diabetic Neuropathy Committee. *Diabetes Care.* 1997;20:836-43.
52. Cabezas-Cerrato and the Neuropathy Spanish study Group of the Spanish Diabetes Society. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia.* 1998;41:1263-9.
53. Ward JD, Tesfaye S. Pathogenesis of diabetic neuropathy. En: Pickup J, Williams G, editors. *Textbook of Diabetes mellitus* (vol. 2). 2nd ed. Oxford: Blackwell; 1997.
54. Watking J, Edmonds ME. Clinical features of diabetic neuropathy. En: Pickup J, Williams G, editors. *Textbook of diabetes mellitus* (vol. 2). 2nd ed. Oxford: Blackwell; 1997.
55. Franklin GM, Khan LB, Baxter J, Marshall JA, Hamman RF. Sensory neuropathy in non-insulin dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes study. *Am J Epidemiol.* 1990;131:633-43.
56. Young MJ, Boulton AJM, MacLeod AF, Williams DRR, Uusitupa Sonksen PH. A multicentre study of prevalence of diabetic neuropathy in United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia.* 1993;36:150-4.
57. Bao X, Wong V, Wang Q, Low LCK. Prevalence of peripheral neuropathy with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Neurol.* 1999;20:204-9.
58. Neil HAW. The epidemiology of diabetic autonomic neuropathy. En: Bannister R, Mathias CJ, editors. *Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system.* Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 682-97.
59. Karavanaki K, Davies AG, Morgan MH, Baum JD. Autonomic function in a cohort of children with diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1997;10:599-607.
60. Donahue KC. Autonomic neuropathy: diagnosis and impact on health in adolescents with diabetes. *Horm Res.* 1998;50 Suppl 1:33-7.
61. Karavanaki-Karanassiuo K. Autonomic neuropathy in children and adolescents with diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Met.* 2001;14 Suppl 5:1379-86.
62. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, Reenan A, Halter JB, Ensick JW, et al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetes subjects. *Diabetes Care.* 1984;7:447-53.
63. Flynn MD, O'Brien IA, Corral RJ. The prevalence of autonomic and peripheral neuropathy in insulin-treated diabetic subjects. *Diabet Med.* 1995;12:310-3.
64. Levitt NS, Stansberry KB, Wynchank S, Vinik AI. The natural progression of autonomic neuropathy and autonomic function tests in a cohort of people with IDDM. *Diabetes Care.* 1996;7:751-4.
65. May O, Arildsen H, Damsgaard EM, Mickley H. Cardiovascular autonomic neuropathy in insulin-independent diabetes mellitus: prevalence and estimated risk of coronary heart disease in the general population. *J Int Med.* 2000;248:483-91.
66. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, et al. Blood pressure response to standing in the diagnosis of autonomic neuropathy: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Arch Physiol Biochem.* 2001;109:215-22.
67. O'Brien IAD, Corral RJM. Epidemiology of diabetes and its complication. *N Engl J Med.* 1988;318:1619-20.
68. Neil HAW, Thompson AV, John S, McCarthy ST, Mann JJ. Diabetic autonomic neuropathy: the prevalence of impaired rate variability in a geographically defined population. *Diabetic Med.* 1989;6:20-4.
69. Ziegler D, Gries FA, Spüler M, Lessmann F, and the DiaCAN Multicenter Study Group. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetic Med.* 1993;10 Suppl 2:82S-6S.
70. Mølgaard H, Christensen PD, Sørensen KE, Christensen CK, Mogensen CE. Association of 24-h cardiac parasympathetic activity and degree of nephropathy in IDDM. *Diabetes.* 1992;41:812-7.
71. Torffvit O, Lindqvist A, Agardh CD, Pahlm O. The association between diabetic nephropathy and autonomic nerve function in type 1 diabetic patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 1997;57:183-92.
72. Clarke CF, Eason M, Reilly A, Boyce D, Werther GA. Autonomic nervous function in adolescents with type 1 diabetes mellitus: relationship to microalbuminuria. *Diabetic Medicine.* 1999;16:550-4.
73. Stella P, Ellis D, Maser RE, Orchard TJ. Cardiovascular autonomic neuropathy (expiration and inspiration ratio) in type 1 diabetes. Incidence and predictors. *J Diabetes Complications.* 2000;14:1-6.
74. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. *Diabetes Care.* 1996;19:689-97.
75. Omar M, Asmal A. Complications of early-onset insulin-dependent diabetes mellitus in blacks and indians. *S Afr Med J.* 1984;65:75-8.