

ORIGINAL

Situación de control metabólico y pautas de tratamiento en pacientes con diabetes tipo 1 en Castilla-La Mancha: estudio de diabetes tipo 1 en Castilla-La Mancha

Julia Sastre ^{a,*}, Pedro José Pinés ^b, Jesús Moreno ^c, Miguel Aguirre ^d, Benito Blanco ^e, Dulce Calderón ^f, Sandra Herranz ^g, Carlos Roa ^h, José Lopez ^a y el Grupo de estudio DIACAM 1[◊]

^a Servicio de Endocrinología, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

^b Servicio de Endocrinología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^c Sección de Endocrinología, Complejo Hospitalario Mancha Centro, Ciudad Real, España

^d Sección de Endocrinología, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^e Unidad de Endocrinología, Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo, España

^f Sección de Endocrinología, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

^g Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^h Unidad de Endocrinología, Hospital Santa Bárbara, Puertollano, España

Recibido el 25 de abril de 2012; aceptado el 11 de julio de 2012

Disponible en Internet el 4 de octubre de 2012

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 1;
Adultos;
Control glucémico;
Factores de riesgo cardiovascular;
Pautas de tratamiento con insulina

Resumen

Objetivo: Evaluar el grado de control glucémico y de los factores de riesgo cardiovascular y las pautas de tratamiento empleadas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) atendidos en las 8 áreas de salud de Castilla-La Mancha.

Pacientes y métodos: Estudio transversal multicéntrico que incluyó a pacientes diagnosticados de DM1 adultos y con más de 5 años de evolución, valorados en consultas externas durante 12 meses (septiembre 2009-agosto 2010). Se analizaron variables sociodemográficas, clínicas, antropométricas, analíticas y los tratamientos utilizados. Los factores asociados al control glucémico se estudiaron mediante un análisis de regresión logística múltiple.

Resultados: Se incluyó a 1.465 pacientes, 48,5% mujeres, con una edad media de $39,4 \pm 13,5$ años y un tiempo de evolución de $19,4 \pm 10,6$ años. El valor medio de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) fue de 7,8%, y el 26% de los pacientes consiguieron $\text{HbA1c} \leq 7\%$. Como factores predictivos de buen control ($\text{HbA1c} \leq 7\%$) se hallaron: la utilización de pautas intensificadas de insulina con autocontrol glucémico activo (odds ratio [OR] 2,56), la ausencia de tabaquismo (OR 1,66) y alcanzar un nivel de estudios medio o superior (OR 1,33). El 15% tenían obesidad, el 35% dislipidemia, el 23% hipertensión y el 26% fumaban. El 68% de los pacientes cumplían 4 o más de los objetivos de control recomendados, precisando tratamiento farmacológico más de una tercera parte de los pacientes incluidos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jsastrem@sescam.jccm.es (J. Sastre).

◊ Los investigadores participantes en el grupo de estudio DIACAM 1 aparecen reflejados en el anexo.

Conclusiones: El control glucémico de esta cohorte de pacientes es insuficiente. Fomentar la adquisición de hábitos saludables y la utilización de pautas de tratamiento insulínico activas podría aumentar la proporción de pacientes con un control óptimo. La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular es alta aunque un porcentaje amplio consigue buen control lipídico y tensional.

© 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Type 1 diabetes mellitus;
Adults;
Glycemic control;
Cardiovascular disease risk factors;
Insulin treatment

Metabolic control and treatment patterns in patients with type 1 diabetes in Castilla-La Mancha: the DIAbetes tipo 1 in Castilla La Mancha study

Abstract

Objective: To assess glycemic control, the degree of control of cardiovascular risk factors, and treatment schemes used in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) in Castilla-La Mancha (Spain).

Patients and methods: A cross-sectional, multicenter study on adult patients with T1DM seen at outpatient endocrinology clinics for 12 months (from September 2009 to August 2010). Diabetes duration was > 5 years in all cases. Sociodemographic, clinical, anthropometric, and laboratory variables were collected, as well as treatment data. A multivariate logistic regression analysis was used to assess variables independently associated to good glycemic control.

Results: A total of 1465 patients (48.5% women) with a mean age of 39.4 ± 13.5 years and a mean diabetes duration of 19.4 ± 10.6 years, were enrolled. Mean glycosylated hemoglobin (HbA1c) level was 7.8%, and 26% had HbA1c values $\leq 7\%$. Predictors of good glycemic control (HbA1c $\leq 7\%$) included intensive insulin treatment [odds ratio (OR): 2.56], non-smoking status (OR: 1.66), and a higher educational level (OR: 1.33). Fifteen percent of patients were obese, 35% had dyslipidemia, 23% were hypertensive, and 26% smoked. Four or more of the recommended control goals were achieved by 68% of patients, but more than 33% required additional drug treatment.

Conclusions: Glycemic control was inadequate in this cohort of T1DM patients. Promotion of healthy attitudes and intensification of insulin treatment may improve glycemic control. Prevalence of cardiovascular risk factors is high, although a great proportion of patients achieve good lipid and blood pressure control.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica con una prevalencia situada entre el 0,2 y el 0,4%, representando entre el 5 y el 15% del total de personas diabéticas, con una incidencia en aumento en Europa¹⁻³ y en España⁴, aunque con variaciones regionales importantes. En Castilla-La Mancha datos recientes de prevalencia (1,44/1.000 menores de 15 años) e incidencia de DM1 infanto-juvenil (27,6/100.000) nos indican que ambas son elevadas en esta comunidad⁵.

La magnitud del problema sanitario de la DM1 es menor que el ocasionado por la diabetes tipo 2 (DM2). Además, en la DM1 las repercusiones graves de las complicaciones crónicas microangiopáticas han mejorado en las últimas décadas con las medidas de intervención⁶. Los resultados de los estudios *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)⁷ y *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study* (EDIC)⁸ demostraron en el grupo de terapia intensiva los beneficios del control más estricto de la glucemia, consiguiéndose una reducción alrededor del 50% de las complicaciones micro y macroangiopáticas en el seguimiento a largo plazo.

Al igual que sucede con los pacientes con DM2, en el momento actual el abordaje integral de los factores

de riesgo cardiovascular es la estrategia más deseable en pacientes adultos con DM1. La consecución de los objetivos de control recomendados es difícil de alcanzar en la práctica clínica habitual, aunque en los datos más recientes de los registros nacionales⁹ se puede objetivar que los resultados han ido mejorando con los años.

En España existen pocos estudios epidemiológicos que muestren la situación real de control metabólico y de complicaciones de la población con DM1¹⁰⁻¹². El estudio DIACAM 1 (DIAbetes tipo 1 en Castilla-La Mancha) fue promovido por la Sociedad Castellano Manchega de Endocrinología, Nutrición y Diabetes (SCAMEND) y fue diseñado para intentar conocer la situación de control y complicaciones de los pacientes con DM1 en la Comunidad de Castilla-La Mancha.

En este primer análisis se estudia la situación de control glucémico, el grado de control de los factores de riesgo cardiovascular y las pautas de tratamiento utilizadas en la cohorte de diabéticos incluidos en el estudio DIACAM 1.

Pacientes y métodos

El DIACAM 1 es un estudio transversal y observacional de una cohorte de 1.465 pacientes con DM1 con edad ≥ 16 años y con más de 5 años de evolución, seguidos de forma regular en las consultas externas de endocrinología de las 8 áreas

sanitarias de Castilla-La Mancha (Albacete, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Mancha-Centro, Puertollano, Talavera de la Reina y Toledo). Los pacientes incluidos habían acudido a las consultas externas de endocrinología al menos en 2 ocasiones durante los 12 meses que duró la recogida de datos (septiembre 2009-agosto 2010). Solo se incluyeron los pacientes a los que se les había realizado una valoración completa del control metabólico, factores de riesgo, complicaciones crónicas y tratamientos utilizados. Se excluyeron del estudio las mujeres con DM1 embarazadas.

La clasificación de los pacientes como DM 1 se realizó por criterios clínicos (inicio clínico agudo con sintomatología de hiperglucemia franca y cetosis o cetoacidosis) y la necesidad de tratamiento insulínico desde el inicio o al poco tiempo del comienzo. En los pacientes diagnosticados en los últimos años, se consideró la presencia de autoinmunidad pancreática para poder clasificarlos en los siguientes subtipos: DM tipo 1a (autoinmunidad positiva), DM tipo1b (marcadores inmunológicos negativos con insulinopenia y péptido C basal < 1 ng/ml) y DM tipo *Latent Autoimmune Diabetes of the Adult* (LADA) (comienzo > 30 años con estudio inmunológico positivo, comienzo de sintomatología no tan agudo, con deterioro progresivo de la función beta pancreática y necesidad de insulinización definitiva).

Esta muestra de pacientes representa una tercera parte de la población con DM1 mayor de 14 años de la comunidad autónoma. Los datos fueron estimados a partir del registro de población diabética de los equipos de Atención Primaria de Castilla-La Mancha (Turriano, memoria de actividades del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha 2008) considerando un 5% de DM1 y una prevalencia del 0,31% en mayores de 14 años. Se estableció un número de pacientes por cada una de las 8 áreas sanitarias, para que fuera representativa de las mismas según la población residente censada.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Complejo Hospitalario de Toledo como centro investigador-coordinador y los pacientes dieron su consentimiento informado para ser incluidos en el estudio.

Variables analizadas

En cada paciente se recogieron las siguientes variables:

1. Variables sociodemográficas: edad actual, sexo, tipo de diabetes, área sanitaria de referencia, etnia y nivel de estudios.
2. Variables clínicas: edad al comienzo de la diabetes, tiempo de evolución de la enfermedad y presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos. Se consideró que los pacientes tenían hipertensión arterial (HTA) si su presión arterial sistólica (PAS) medida en el momento de la visita era ≥ 140 mmHg y/o la presión arterial diastólica (PAD) era ≥ 90 mmHg (media de 2 mediciones) o los pacientes recibían tratamiento hipotensor. Se consideró que los pacientes tenían dislipidemia si presentaban valores de colesterol total > 200 mg/dl, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) > 130 mg/dl o triglicéridos > 150 mg/dl, o bien si recibían tratamiento hipolipidemiante. La obesidad fue definida por la existencia de un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m²

y el tabaquismo activo si se había consumido al menos 1-2 cigarrillos al día en el último mes.

3. Variables antropométricas: peso, talla, IMC, perímetro de la cintura, PAS y PAD.
4. Variables analíticas: creatinina, urea, colesterol total, cLDL, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y triglicéridos. Para la valoración del grado de control glucémico se utilizó el valor medio de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) de las 2 últimas determinaciones, realizadas dentro del periodo del estudio. La medición de HbA1c se realizó en todos los centros por cromatografía de alta presión de intercambio iónico (BioRad Variant II o Menarini), métodos certificados por el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) y estandarizados al método de referencia del DCCT (valores de normalidad: 4-6%). Para la evaluación del grado de control glucémico, lipídico y tensional se han utilizado las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)¹³.
5. Tratamientos recibidos por cada paciente en la visita de inclusión:
 - Insulinoterapia: se recogió la pauta actual de insulinización, la dosis total diaria expresada como UI/kg/día y el tiempo desde el último cambio de pauta. Se definieron 5 pautas: convencional (2 a 3 dosis diarias con mezcla manual o premezclas fijas, con uno o menos controles de glucemia capilar diaria y autoajuste de la dosis de insulina de forma ocasional), premezclas (≥ 2 dosis de insulina premezclada con ≥ 2 controles glucémicos y autoajuste), basal-bolus con autoajuste aislado (≤ 2 controles diarios), basal-bolus con autoajuste frecuente (≥ 3 controles y autoajuste diario de la dosis de insulina), e infusión subcutánea continua de insulina (ICSI). Se consideró que los pacientes utilizaban una pauta intensificada de insulina si utilizaban ICSI o basal-bolus con autoajuste frecuente.
 - Otros tratamientos: se recogieron los datos de utilización de fármacos hipotensores, fármacos hipolipide-miantes, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y utilización de metformina como insulinosensibilizador.
6. Se recogieron el número de hipoglucemias graves (definida por alteraciones del nivel de conciencia que precisaron glucosa intravenosa o glucagón por personal sanitario o familiar) que ocurrieron en el último año.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar. El análisis descriptivo de las variables cualitativas se expresa como porcentaje con el intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se utilizaron pruebas paramétricas como la t de Student para comparación de medias y 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 cualitativas mediante la prueba de la χ^2 . Para evaluar los factores independientemente asociados con un buen control glucémico (definido como HbA1c $\leq 7\%$) se realizó un análisis univariante (χ^2) y un análisis multivariante (regresión logística) mediante diferentes modelos,

Tabla 1 Características clínicas y demográficas del grupo estudiado

<i>Sexo varón</i>	51,5% (48,9-54,1)
<i>Etnia caucásica de origen español</i>	98% (97,3-98,7)
<i>Edad actual (años)</i>	39,4 ± 13,5
<i>Edad al comienzo de la diabetes (años)</i>	19,9 ± 11,8
Pacientes diagnosticados < 15 años	41% (38,4-43,6)
Pacientes diagnosticados entre 15 a 30 años	39% (36,5-41,5)
Pacientes diagnosticados > 30 años	20% (17,9-22,1)
<i>Tiempo de evolución de la diabetes (años)</i>	19,4 ± 10,6
<i>Grado de formación académica alcanzado:</i>	
Sin estudios	6% (4,7-7,3)
Estudios primarios	38% (35,4-40,6)
Estudios medios	34% (31,5-36,5)
Estudios superiores	22% (19,8-24,2)

Los datos se expresan como media ± desviación estándar (variables cuantitativas) o como porcentaje con su intervalo de confianza del 95% [% (IC95%)].

Los valores expresados en negrita son el porcentaje de cada variable, se indica así para que el dato resalte frente al IC95%.

para el cálculo de la odds ratio ajustada (OR, IC95%). El umbral de significación que se adoptó para todas las pruebas fue $p < 0,05$. El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS V 15.

Resultados

Características demográficas y clínicas

En la **tabla 1** aparecen resumidas las características de los 1.465 pacientes incluidos en el estudio. La edad media actual fue de 39 años (rango de 16 a 83), con una edad al comienzo de la diabetes de 20 años (rango de 0,2 a 70 años) y un tiempo de evolución de 19 años (rango de 5 a 73 años). No se encontraron diferencias entre áreas sanitarias, excepto en la edad actual media algo mayor en Cuenca y menor en el área de Mancha-Centro ($41,9 \pm 13,7$ años vs. $36,2 \pm 13,7$ años, $p < 0,05$).

Por subtipos de diabetes, fueron valorados como tipo 1a el 82% (IC95%: 80-84) de los pacientes, tipo 1b el 11% (IC95%: 9,4-12,6) y tipo LADA el 7% (IC95%: 5,7-8,3%).

Control glucémico y factores relacionados

La HbA1c media fue de $7,8 \pm 1,2\%$, alcanzando niveles $\leq 7\%$ el 26% del grupo estudiado (**tabla 2**). No encontramos diferencias en el control glucémico de los pacientes entre las distintas áreas sanitarias.

En el análisis univariante de los factores asociados con alcanzar mejor control glucémico (definido como $\text{HbA1c} \leq 7\%$) encontramos como variables independientes: el nivel de estudios alcanzado (agrupamos estudios medios + superiores frente a estudios primarios o sin estudios), un tiempo de evolución de la diabetes inferior a 10

Tabla 2 Resultados control glucémico, tensional y lipídico en el grupo DIACAM 1. Cumplimiento de los objetivos de la Asociación Americana de Diabetes para hemoglobina glucosilada, presión arterial y lípidos

<i>HbA1c (%)</i>	$7,8 \pm 1,2$
HbA1c ≤ 7	26% (23,7-28,3)
HbA1c ≤ 8	62% (59,5-64,5)
HbA1c ≥ 9	15% (13,1-16,9)
<i>PAS (mmHg)</i>	126 ± 16
PAS < 130 mmHg (%)	71% (68,6-73,4)
<i>PAD (mmHg)</i>	73 ± 10
PAD < 80 mmHg (%)	81% (78,9-83,1)
<i>LDLc (mg/dl)</i>	102 ± 26
cLDL < 100 (%)	49% (46,3-51,7)
<i>cHDL (mg/dl)</i>	58 ± 15 (varón)
cHDL > 50 (%)	54 ± 13/mujer 63 ± 15
<i>Triglicéridos (mg/dl)</i>	89 ± 106
Triglicéridos < 150 mg/dl	91% (89,5-92,5)

Los datos se expresan como media ± desviación estándar (variables cuantitativas) o como porcentaje con su intervalo de confianza del 95% [% (IC95%)]. cHDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; HbA1c: hemoglobina glucosilada; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. Los objetivos de la Asociación Americana de Diabetes 2010¹⁶ son: PAS < 130 mmHg, PAD < 80 mmHg, cLDL < 100 , cHDL > 50 y triglicéridos < 150 .

años, la ausencia de tabaquismo activo, la ausencia de hiperlipidemia, la ausencia de obesidad, la ausencia de retinopatía y la utilización de una pauta de insulina intensificada. En el análisis multivariante las variables independientemente asociadas con un mejor control glucémico fueron: utilizar una pauta de insulina intensificada con autocontrol glucémico activo por parte de los pacientes, la ausencia de tabaquismo y alcanzar un nivel formativo medio o superior (**tabla 3**).

El 19% (IC 95% 16,8-21,2) de los pacientes en los que este dato se registró (n: 1.222), tuvieron al menos una hipoglucemia grave en el último año. Se registraron un total de 668 episodios (0,54 episodios de hipoglucemia grave/paciente/año). Un total de 52 pacientes (4,3%) presentaron hipoglucemias graves recurrentes (definidas por 3 o más episodios en un año). No se encontró un mayor riesgo en los pacientes con pautas intensificadas de insulina (riesgo relativo [RR] 1,06; IC 95% 0,9-1,2) o con mejor control metabólico por $\text{HbA1c} \leq 7\%$ (RR 1,06, IC 95% 0,8-1,3).

Tratamiento insulínico

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio utilizaban pautas de tratamiento fisiológicas con multidosis de insulina (basal-bolus) o con ICSI (82%). Sin embargo, solo el 44% realizaba tratamiento con pauta intensificada con autocontrol activo. Los pacientes con pautas intensificadas presentaron mejor control glucémico y utilizaban menores dosis de insulina (**tabla 4**). Los pacientes con mayor edad utilizaban

Tabla 3 Factores asociados en el análisis multivariante con un mejor control (hemoglobina glucosilada $\leq 7\%$)

Variables independientes asociadas	OR	IC95%	p
Pauta intensificada de insulina: basal-bolus con autoajuste frecuente + ICSI	2,56	1,97-3,34	< 0,001
Ausencia de tabaquismo	1,66	1,22-2,26	< 0,01
Nivel de estudios alcanzado: medios + superiores	1,33	1,06-1,74	< 0,05

IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICSI: infusión continua subcutánea de insulina; OR: odds ratio.

Tabla 4 Pautas de tratamiento insulínico: control glucémico y objetivos de hemoglobina glucosilada, dosis de insulina y tiempo con cada pauta

Pauta	% pacientes	HbA1c (%) [*]	% con HbA1c $\leq 7\%$ (IC95%) [*]	Dosis (UI/kg/día) [*]	Edad (años) [*]	Tiempo desde el último cambio de pauta (años) [*]
Convencional	3	8,0 \pm 1,4	27 (14,2-39,8)	0,63 \pm 0,23	55,6 \pm 14,6	11,9 \pm 9,9
Premezclas	14	7,9 \pm 1,2	26 (19,7-32,3)	0,80 \pm 0,31	43,9 \pm 14,2	7,2 \pm 5,8
B-B A. Aislado	38	8,3 \pm 1,2	12 (9,2-14,8)	0,78 \pm 0,27	39,6 \pm 13,2	5,2 \pm 4,7
B-B A. Frecuente	35	7,4 \pm 0,9	40 (35,7-44,3)	0,76 \pm 0,25	36,4 \pm 12,3	6,9 \pm 6,0
ICSI	9	7,5 \pm 0,7	28 (20,0-36,0)	0,61 \pm 0,21	36,2 \pm 10,5	2,4 \pm 1,6
Otras	1	7,3 \pm 1,3	53 (30,1-75,9)	0,59 \pm 0,36	43,2 \pm 14,0	5,9 \pm 7,3
Total	100	7,8 \pm 1,2	26 (23,7-28,3)	0,76 \pm 0,27	39,3 \pm 13,5	6,1 \pm 5,7

* p<0,001 para todas las comparaciones. BB A. Aislado: basal-bolus con autoajuste aislado; BB A. Frecuente: basal-bolus con autoajuste frecuente; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IC95%: intervalo de confianza del 95%. Dosis diaria de insulina expresada como UI/kg de peso/día; ICSI: infusión continua subcutánea de insulina. Otras: pautas muy diversas de tratamiento que no se podían englobar en ninguna de las 5 pautas definidas.

pautas de tratamiento convencionales. La distribución del tratamiento insulínico por áreas sanitarias fue heterogénea y con diferencias significativas, sobre todo en la utilización de la ICSI que osciló del 2 al 26% de los pacientes valorados en cada área (p<0,001).

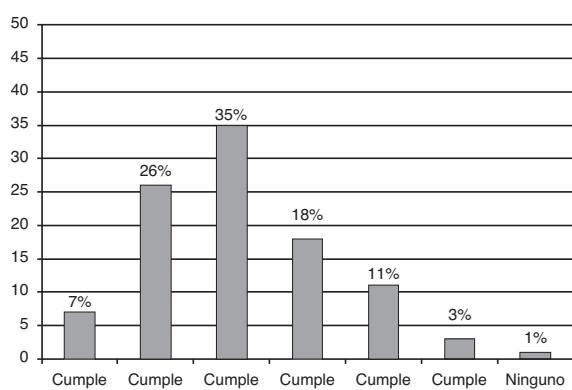
Factores de riesgo cardiovascular: prevalencia, control y tratamiento

La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en los pacientes del estudio aparece reflejada en la **tabla 5**. El sexo femenino se asocia a una mayor prevalencia de obesidad y los varones presentan mayor prevalencia de hiperlipidemia, HTA y tabaquismo. En el análisis univariante la existencia de un nivel bajo de estudios (agrupados sin estudios + estudios primarios) se asoció con una mayor prevalencia de todos los factores de riesgo cardiovascular (p<0,001). Los pacientes con algún factor de riesgo asociado presentaron niveles de HbA1c significativamente superiores (pacientes con un factor de riesgo asociado 7,8% vs. pacientes con 4 factores asociados 8,5%; p<0,001).

Los niveles medios de los parámetros lipídicos y tensionales y el porcentaje de pacientes que lograron un control adecuado de acuerdo a los objetivos recomendados se muestran en la **tabla 2**. Solo un 7% de los pacientes analizados logran un cumplimiento satisfactorio de los 6 objetivos de control recomendados por la ADA¹³, aunque el 61% alcanzan un buen cumplimiento de 4 o 5 objetivos (**fig. 1**).

El 38% (IC95% 35,4-40,6) de los pacientes recibían tratamiento hipolipemiante, utilizando mayoritariamente

estatinas (32%). El 28% (IC95% 25,7-30,3) del grupo recibían tratamiento con hipotensores por HTA o por nefropatía, el 26,4% de los pacientes utilizaban fármacos bloqueantes del sistema renina angiotensina (un 44% fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA], un 47% fármacos antagonistas del receptor de la angiotensina II [ARAII], un 8% combinaciones con IECA y ARAII y un 1% utilizaban fármacos inhibidores de renina).



Los 6 objetivos de control glucémico, tensional y lipídico recomendados en 2010 por la Asociación Americana de Diabetes son: hemoglobina glucosilada $\leq 7\%$, presión arterial sistólica < 130 mmHg, presión arterial diastólica < 80 mmHg, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad < 100 mg/dl, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad > 50 mg/dl y triglicéridos < 150 mg/dl.

Figura 1 Porcentaje de pacientes del estudio DIACAM 1 que cumplen los objetivos de la Asociación Americana de Diabetes (2010) de control glucémico, tensional y lipídico.

Tabla 5 Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos asociados en total grupo DIACAM 1 y por sexos

	Total % (IC95%)	Varones % (IC95%)	Mujeres % (IC95%)
Obesidad (IMC \geq 30)	15 ((13,1-16,9)	13,2 ((10,7-15,7)	17,6 ((14,7-20,5)*
Obesidad central ^a	26 ((23,3-28,7)	16,6 ((13,3-19,9)	35,5 ((31,2-39,8)**
Hiperlipidemia	35 ((32,5-37,5)	40,9 ((37,2-28,6)	28,6 ((25,2-32,0)**
Hipertensión	23 ((20,8-25,2)	25,4 ((22,2-28,6)	19,5 ((16,5-22,5)***
Tabaquismo activo	26 ((23,7-28,3)	30,1 ((26,8-33,4)	21,6 ((18,5-24,7)**

IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal.

Para la comparación entre sexos.

Los valores expresados en negrita son el porcentaje de cada variable, se indica así para que el dato resalte frente al IC95%.

^a Obesidad central definida por: diámetro de cintura mujeres $>$ 88 cm y en varones $>$ 102 cm (este dato fue valorado solo en 1.027 pacientes).

* p < 0,05.

** p < 0,001.

*** p < 0,01.

Discusión

Solo una cuarta parte de los pacientes del estudio DIACAM 1 alcanzan niveles de HbA1c por debajo del 7%. Este estudio muestra, en una cohorte representativa de la población adulta con DM1 de Castilla-La Mancha, la dificultad para conseguir un control glucémico óptimo a pesar de la utilización de pautas de tratamiento con múltiples dosis de insulina o con bomba de perfusión de insulina. Cabe destacar que una gran mayoría de los pacientes incluidos (62%) alcanzan un control aceptable con HbA1c \leq 8% y solo un 15% se encuentran en mal control con HbA1c \geq 9%.

Esta diferencia entre los objetivos recomendados por las sociedades científicas y los resultados obtenidos en la práctica real se repite de forma consistente en los grandes registros europeos⁹ y americanos¹⁴ en población con DM1. En algunos trabajos realizados en el ámbito nacional con grupos más reducidos de pacientes DM1¹⁰⁻¹² menos del 30% de los pacientes estudiados alcanzaban un control glucémico óptimo.

El estudio DCCT mostró con claridad que el tratamiento intensivo con insulina (3 o más inyecciones diarias o la infusión subcutánea con bomba) era clave para mejorar la glucemia y la evolución de los pacientes^{7,8}. Además, sabemos que el tratamiento de los pacientes con DM1 mediante la administración de múltiples dosis de insulina es coste-efectivo al compararlo con los modos de tratamiento no intensivos¹⁵. Sin embargo, si el tratamiento con pautas de insulinas complejas y más fisiológicas no se acompaña de un autoajuste activo de la dosis de insulina según el consumo de carbohidratos, la glucemia capilar¹⁶ y la actividad física prevista, no se conseguirán alcanzar los objetivos de control.

Los resultados del presente estudio reflejan esta situación, ya que aunque la mayoría de nuestros pacientes utilizan múltiples dosis de insulina subcutánea o ICSI (82%) los objetivos alcanzados por las distintas pautas difieren de forma significativa. En el subgrupo de pacientes que utiliza la pauta basal-bolus sin autoajuste activo, encontramos los peores resultados de HbA1c. Dentro del 44% que utilizaron tratamiento insulínico intensivo y activo, los resultados obtenidos entre los pacientes con bomba de insulina y los que utilizan múltiples dosis de insulina y autoajuste activo no fueron diferentes excepto en la dosis diaria de

insulina utilizada, de forma similar a lo encontrado en la literatura¹⁷.

El uso de la ICSI en nuestro país engloba un 3-5% de la población con DM1. Algunos expertos en el tema cifran en un 15-20% el número de pacientes que probablemente son candidatos a obtener el mayor beneficio del uso de la ICSI¹⁸. La elección de la pauta más adecuada de tratamiento insulínico en pacientes con DM1 sigue siendo objeto de debate cuando tenemos a nuestra disposición modalidades de tratamiento cada vez más fisiológicas pero con mayor coste. Posiblemente, el objetivo de todos los profesionales implicados en el tratamiento de la DM1 sería intentar extender el uso del tratamiento con múltiples dosis de insulina de forma intensificada al mayor número de pacientes. En los casos en que este abordaje se muestre ineficaz deberemos identificar al grupo de pacientes que más se pueden beneficiar del tratamiento con bomba o, por el contrario, aquellos pacientes que por su perfil deban utilizar pautas más convencionales de insulinoterapia.

El porcentaje de hipoglucemias graves registradas en este trabajo es algo inferior al encontrado en otros estudios clínicos en pacientes con DM1¹⁹ y también inferior a las estimaciones más recientes en pacientes con DM1 españoles²⁰. Posiblemente, la utilización mayoritaria de análogos de insulina en nuestros pacientes y el porcentaje de DM1 que utilizan bomba de insulina hayan contribuido a estos resultados²¹. No debemos olvidar, además, que las hipoglucemias graves constituyen un gasto sanitario directo de primera magnitud y su prevención apoyada en los programas educativos y en el autocontrol activo contribuirá a reducir el impacto social, anímico y económico que producen²⁰.

Algunos de los resultados del estudio DIACAM1, no obstante, nos indican cómo conseguir mejorar los objetivos finales de control glucémico; el abandono del hábito tabáquico y una mayor implicación del paciente con el autoajuste de su tratamiento e intensificación de la pauta de insulina permitirían conseguir mejores cifras de HbA1c y alcanzar los objetivos de control en un mayor porcentaje. Tenemos que considerar, además, que en nuestro grupo más del 40% de los pacientes no tienen estudios o tienen estudios primarios. En este sentido, datos recientes nos indican que un bajo estatus socioeconómico y educativo de los pacientes con DM1 influye

de forma negativa en el autocuidado de la enfermedad, en el control glucémico²² y en la aparición de complicaciones crónicas²³.

Más de una cuarta parte de los pacientes incluidos en el estudio eran fumadores activos, y este porcentaje es incluso superior en los pacientes por debajo de 40 años, sobre todo en varones. El tabaco se ha asociado de forma independiente a mayor resistencia insulínica y peor control metabólico en DM1²⁴. Por lo tanto, la prevención del tabaquismo activo y el desarrollo de programas educacionales dirigidos al abandono de este hábito en adolescentes y adultos con DM1 debería formar parte de los protocolos de tratamiento y, posiblemente, redundará en una mejoría del control glucémico.

En la segunda parte del trabajo se ha analizado la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular y su grado de control en la cohorte estudiada. Aunque la mayoría de los estudios sobre riesgo cardiovascular se han centrado en pacientes con DM2, la DM1 también se asocia con un incremento de incidencia de enfermedad cardiovascular tanto en hombres como en mujeres²⁵. El perfil de riesgo cardiovascular para cada tipo de diabetes es claramente diferente, pero nuestros datos muestran que el porcentaje de pacientes con DM1 con factores de riesgo clásicos es considerable y similar al encontrado en otros estudios^{9,10,14}. Si bien, en este estudio reciben tratamiento un número alto de pacientes y la consecución de objetivos es buena, aunque claramente mejorable para el objetivo de LDLc.

Algunos estudios en pacientes con DM1 han demostrado que existen diferencias entre sexos en los factores predictores de enfermedad cardiovascular²⁵. La presencia de microalbuminuria es también un factor fuertemente asociado con la patogénesis de la macroangiopatía en DM1²⁶ y, de igual manera que ocurre en el presente trabajo, la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos está asociada en DM1 de mediana edad, con un nivel educativo más bajo²². Por otra parte, algunos trabajos indican que, en pacientes jóvenes con DM1 de nuestro entorno y en ausencia de otros factores de riesgo, existe evidencia de aterosclerosis acelerada y preclínica, medida a través del grosor del complejo íntima-media carotídeo²⁷. Por lo tanto, parece claro que en los pacientes con DM1 se deben de implantar estrategias de prevención de enfermedad cardiovascular que, junto con el control glucémico intensificado, reducirían el grado de progresión de la aterosclerosis^{8,28}.

El actual estudio presenta algunas limitaciones que debemos considerar. En primer lugar, el propio diseño del estudio, al tratarse de un estudio transversal, no nos permite valorar de forma prospectiva la evolución del control metabólico en la población estudiada y su efecto sobre las complicaciones micro y macrovasculares. Posiblemente, este trabajo debería continuarse e implementarse para crear un registro comunitario de pacientes con DM1 al estilo de los grandes registros nacionales²⁹. Estos registros han constituido una herramienta para la mejora continua de la calidad asistencial de los pacientes con diabetes. En este sentido, en Castilla La-Mancha se ha creado un registro comunitario de diabetes en menores de 15 años³⁰. Una segunda limitación del trabajo se deriva de la selección de los pacientes incluidos en el estudio; al no ser un estudio de base poblacional e incluir solo a los pacientes que acuden a consulta de endocrinología, posiblemente estemos introduciendo el sesgo de valorar solo a los pacientes «más frecuentadores» y teóri-

camente más implicados en el control de su enfermedad. Por último, tenemos que señalar que aunque existe heterogeneidad demostrada en el uso de las diferentes pautas de insulina entre las 8 áreas sanitarias de Castilla La-Mancha. Sin embargo, no se encontraron diferencias en el grado de control glucémico entre las áreas, por lo que esta heterogeneidad no parece afectar a la interpretación de los resultados.

Finalmente, concluimos que los datos de este trabajo indican la dificultad para conseguir un buen control glucémico en un grupo representativo y amplio de pacientes adultos con DM1 a pesar de la utilización mayoritaria de pautas complejas de insulina. Estos resultados se podrían mejorar si consiguiéramos que los pacientes realizaran un autocontrol glucémico más activo, junto con una mejora en los hábitos de vida y mediante una intervención educativa estructurada de los profesionales sanitarios. Por último, debemos mantener una actitud activa en la prevención cardiovascular de los pacientes con DM1 resaltando la importancia del control de los factores de riesgo tradicionales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1. Investigadores participantes en el grupo de estudio DIACAM 1

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete: J.J. Alfaro, S. Aznar, F. Botella, A. Hernández, C. Lamas, L. López, L. Louhibi, J.J. Lozano. Hospital Virgen de la Luz, Cuenca: M. Alramadán, S. Aranda, C. Gómez, D. Martín. Hospital Universitario de Guadalajara: V. Álvarez. Hospital General de Ciudad Real: R. Chamorro, M. Delgado, P. Rozas. Complejo Hospitalario Mancha Centro: A. García Manzanares, I. Gómez, M. López, J. Silva. Hospital Santa Bárbara, Puertollano: J.C. Padillo. Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina: P. de Diego, I. Quiroga, M.A. Valero. Complejo Hospitalario de Toledo: B. Cánovas, E. Castro, I. Luque, E. Maqueda, A. Marco, E. Martínez, V. Peña, R. Sanchón, A. Vicente.

Bibliografía

1. Myers M, Zimmet P. Halting the accelerating epidemic of type 1 diabetes. *Lancet*. 2008;371:1730-1.
2. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet*. 2008;371:1771-82.
3. Imlakpe AK, Gulliford MC. Trends in Type 1 diabetes incidence in the UK in 0 to 14 year-olds and 15 to 34-year-olds, 1991-2008. *Diabet Med*. 2011;28:881-4.
4. Abellana R, Ascaso C, Carrasco JL, Castell C, Tresserras R. Variabilidad geográfica en la incidencia de la diabetes de tipo 1 en personas menores de 30 años de edad en Cataluña, España. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:454-8.
5. Muiña PG, Herrera MJ, Atance EP, Donado JJ, Sánchez G, Ferrer LS, GEDPECAM. Estudio epidemiológico de la diabetes tipo 1, en menores de 15 años en Castilla-La Mancha. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76:83-91.

6. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Eising S, Larsen N, et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:1258-64.
7. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetic Control and Complication Trial Research Group. *N Engl J Med.* 329;1993:977-86.
8. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. The DCCT/EDIC Study Research Group. *N Engl J Med.* 2005;353:2643-53.
9. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B. Glycemic and risk factor control in type 1 diabetes: results from 13,612 patients in a national diabetes register. *Diabetes Care.* 2007;30:496-502.
10. De Pablos Velasco P, Franch J, Banegas Banegas JR, Fernández Anaya S, Sicras Mainar A, Díaz Cerezo S. Estudio epidemiológico del perfil clínico y control glucémico del paciente diabético atendido en centros de atención primaria en España (estudio EPIDIAP). *Endocrinol Nutr.* 2009;56:233-40.
11. Baena G, Carral F, Roca MM, Cayón M, Ortego J, Escobar L, et al. ¿Es posible alcanzar en la práctica clínica los objetivos de control metabólico establecidos para pacientes con diabetes mellitus tipo 1? *Endocrinol Nutr.* 2008;55:442-7.
12. Martínez-Riquelme A, Castell C, Mabres C, Lara M, Grupo para el estudio de la diabetes en Cataluña. Complicaciones crónicas, factores de riesgo cardiovascular y HbA1c en la diabetes mellitus tipo 1 los 14 años de diagnóstico. *Endocrinol Nutr.* 2005;52:484-92.
13. Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care.* 2010;33 Suppl 1:4-10.
14. Palta M, LeCaire T. Managing type 1 diabetes: trends and outcomes over 20 years of follow up in the Wisconsin Diabetes Registry cohort. *WMJ.* 2009;108:231-5.
15. Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *JAMA.* 276;1996:1409-15.
16. St John A, Davis WA, Price CP, Davis TM. The value of self-monitoring of blood glucose: a review of recent evidence. *J Diabetes Complications.* 2010;24:129-41.
17. Bolli G, Kerr D, Thomas R, Tortone E, Sola-Gazagnes A, Vitacolonna E, et al. Comparison of a multiple daily injection regimen (Basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes. A randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care.* 2009;32:1170-6.
18. Giménez M, Conget I. Coste-utilidad de las bombas de insulina en el tratamiento de la diabetes tipo 1 en España cuando lo más caro puede ser lo mejor (o no). *Endocrinol Nutr.* 2007;54:73-5.
19. Martín Vaquero P, Barquiel Alcalá B, Puma Duque MA, Lisboa Catalán A. Hipoglucemias leves y graves en la diabetes mellitus tipo 1 y 2. *Av Diabetol.* 2009;25:269-79.
20. Brito-Sanfiel M, Diago-Cabezudo J, Calderón A. Economic impact of hypoglycemia on healthcare in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2010;10:649-60.
21. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Frische A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:950-5.
22. Nádas J, Putz Z, Fövényi J, Gaál Z, Gyimesi A, Hídvégi T, et al. Cardiometabolic risk and educational level in adult patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2009;46:159-62.
23. Secret AM, Costacou T, Gutelius B, Miller RG, Songer TJ, Orchard TJ. Associations between socioeconomic status and major complications in type 1 diabetes: the Pittsburgh epidemiology of diabetes complication (EDC) Study. *Ann Epidemiol.* 2011;21:374-81.
24. Hofer SE, Rosenbauer J, Grulich-Henn J, Naeke A, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW, DPV-Wiss Study Group. Smoking and metabolic control in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2009;154:20-3.
25. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Bothat JL, Burden AC, Waugh NR, et al. The British Diabetic Association Cohort Study II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1999;16:466-71.
26. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, Ferriss B, Reboldi P, Michel G, et al. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care.* 2004;27:530-7.
27. Giménez M, Gilabert R, Conget I. Aterosclerosis preclínica en un grupo de pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 de un área mediterránea. *Med Clin (Barc).* 2009;132:740-2.
28. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Svensson AM, Gudbjörnsdóttir S, et al. Glycemic control and cardiovascular disease in 7,454 patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33:1640-6.
29. Gudbjörnsdóttir S, Cederholm J, Nilsson PM, Eliasson B. The National Diabetes Register in Sweden An implementation of the St Vincent Declaration for quality improvement in diabetes care. *Diabetes Care.* 2003;26:1270-6.
30. Diario Oficial de Castilla-La Mancha. Orden de 22/09/2010, de la Consejería de Salud y Bienestar Social, por la que se crea el Registro de Diabetes Mellitus Infanto-Juvenil de Castilla-La Mancha. [2010/16056]. Año XXIX: 189: 44205-7.