



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Complicaciones crónicas en la diabetes mellitus tipo 1. Análisis de una cohorte de 291 pacientes con un tiempo medio de evolución de 15 años

J.J. Chillarón^{a,b,*}, M.P. Sales^{b,c}, E. Sagarra^a, I. Castells^d, D. Benaiges^{a,b}, J.A. Flores Le-Roux^{a,b} y J. Pedro-Botet^{a,b}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Barcelona, España

^b Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Consorci Hospitalari Parc Taulí, Sabadell, España

^d Hospital General de Granollers, Granollers, España

Recibido el 5 de marzo de 2012; aceptado el 30 de abril de 2012

Disponible en Internet el 4 de julio de 2012

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 1;
Complicaciones
macrovasculares;
Complicaciones
microvasculares;
Control metabólico;
Epidemiología

Resumen

Fundamento y objetivo: Las complicaciones micro y macrovasculares son la principal causa de morbimortalidad en la diabetes tipo 1 (DM1). Dada la escasez de datos en nuestro medio, hemos analizado la prevalencia de complicaciones en una cohorte de pacientes con DM1 y los posibles factores relacionados.

Pacientes y métodos: Estudio transversal. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con DM1 de más de 6 meses de evolución, atendidos en el Hospital del Mar y en el Hospital de Granollers durante 2008.

Resultados: Se reclutaron 291 pacientes (166 varones) con una edad media de 38 años y un tiempo de evolución de la DM1 de 15,3 años. Ciento diez (37,8%) pacientes presentaban una o más complicaciones derivadas de la diabetes. De estos, 104 (35,7%) tenían complicaciones microangiopáticas, 22 (7,6%) macroangiopáticas, y 16 (5,5%) ambas. Los pacientes con microangiopatía tenían una mayor prevalencia de tabaquismo (el 57% en fumadores y exfumadores respecto al 47,5% en pacientes sin complicaciones; $p < 0,05$), de dislipidemia (el 65,4% respecto al 28,3% en pacientes sin complicaciones; $p < 0,05$), de hipertensión arterial (el 43,3% respecto al 23,5% en pacientes sin complicaciones; $p < 0,05$) y de síndrome metabólico (el 41,3% respecto al 18,7% en pacientes sin complicaciones; $p < 0,001$). Además, tenían mayor edad, mayor duración de la DM1, peor control metabólico, y cifras mayores de triglicéridos y de presión arterial sistólica. En el análisis de regresión logística, la duración de la DM1 (OR: 1,19 [IC del 95%: 1,07-1,32]; $p = 0,002$), la hemoglobina glucosilada (OR: 3,33 [IC del 95%: 1,58-7,03]; $p = 0,002$) y la ausencia de síndrome metabólico (OR: 0,04 [IC del 95%: 0,002-0,72]; $p = 0,03$) mantuvieron una asociación independiente con la microangiopatía. Los pacientes con DM1 y macroangiopatía presentaban mayor tiempo de evolución de la DM1 ($23,3 \pm 12,6$ años respecto a $14,7 \pm 10,9$

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jchillaron@parcdesalutmar.cat (J.J. Chillarón).

KEYWORDS

Type 1 diabetes;
Macrovascular
complications;
Microvascular
complications;
Metabolic control;
Epidemiology

años en pacientes sin complicaciones; $p < 0,001$), mayor prevalencia de síndrome metabólico (50% respecto a 24,9% en pacientes sin complicaciones; $p = 0,011$), y seguían tratamiento hipolipemiente en mayor proporción (59,1% respecto a 27,1% en pacientes sin complicaciones; $p = 0,002$). En el modelo de regresión múltiple, solo la duración de la DM1 (OR: 1,047 [IC del 95%: 1,01-1,09] $p = 0,019$) se relacionó de forma independiente con la macroangiopatía.

Conclusiones: Más de un tercio de los pacientes con DM1 presenta alguna complicación derivada de su diabetes en el momento del estudio, mayoritariamente microvascular. La duración de la DM1 y el síndrome metabólico son los 2 factores que más fuertemente se asocian con la presencia de complicaciones crónicas de la DM1.

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

Chronic complications in type 1 diabetes mellitus. Analysis of a cohort of 291 patients with a mean evolution time of 15 years

Abstract

Background and objective: Micro- and macrovascular complications are the main cause of morbidity and mortality in type 1 diabetes mellitus (T1D). Given the scarcity of data on the subject in our population, we have analyzed the prevalence of vascular complications and possible risk factors in a cohort of T1D patients.

Patients and methods: A cross-sectional study including patients aged 18 and over diagnosed of T1D with at least 6 months' evolution, seen in the Hospital del Mar, Barcelona and Hospital de Granollers during 2008 was carried out.

Results: We recruited 291 patients (166 men) with a mean age of 38 years and a T1D duration of 15.3 years. There was one or more diabetes-related vascular complications in 110 (37.8%) patients. Of these, 104 (35.7%) had microvascular complications, 22 (7.6%) macrovascular, and 16 (5.5%) both. Patients with microvascular complications had a higher prevalence of tobacco use (57% smokers Vs. 47.5%, $P < .05$), dyslipidemia (65.4% Vs. 28.3%, $P < .05$), hypertension (43.3% Vs. 23.5%, $P < .05$) and metabolic syndrome (41.3% Vs. 18.7%, $P < .001$). Moreover, they were older, had a longer duration of diabetes and higher values of glycosylated hemoglobin, triglycerides and systolic blood pressure. In the logistic regression analysis, diabetes duration (OR: 1.19 [95%CI: 1.07-1.32], $P = .002$), glycosylated hemoglobin levels (OR: 3.33 [95%CI: 1.58-7.03], $P = .002$) and the absence of metabolic syndrome (OR: 0.04 [95% CI: 0.002-0.72], $P = .03$) showed an independent association with microangiopathy. Patients with T1D and macroangiopathy had longer diabetes duration (23.3 ± 12.6 years Vs. 14.7 ± 10.9 years, in patients without complications, $P < .001$), higher prevalence of metabolic syndrome (50% Vs. 24.9%, in patients without complications, $P = .011$) and were more frequently receiving lipid lowering treatment (59.1% Vs. 27.1%, in patients without complications, $P = .002$). In the multiple regression model, only diabetes duration (OR: 1.047 [95% CI: 1.01-1.09], $P = .019$) remained independently associated with macroangiopathy.

Conclusions: More than 1/3 of the T1D patients suffered a diabetes-related complication, mainly microvascular, at the time of the study. Diabetes duration and metabolic syndrome are the two mostly strongly related factors to chronic complications of DM1.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En 1993 se dieron a conocer los beneficios del control glucémico intensivo en la incidencia de la microangiopatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) por el estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)¹, después del cual se generalizó la insulino-terapia intensiva. Aunque en una primera fase no se constataron diferencias en la incidencia de complicaciones macrovasculares, al prolongar el seguimiento clínico (estudio *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*, EDIC²) se comprobó que los pacientes tratados de manera intensiva presentaban una reducción del riesgo relativo del 42% para cualquier episodio cardiovascular.

Once años después del DCCT, un estudio realizado en población española con DM1 reflejó una prevalencia de retinopatía del 7,6%, de microalbuminuria del 10% y de polineuropatía del 4,3% a los 10 años del diagnóstico³. Otros estudios a nivel nacional muestran resultados similares en cuanto a microangiopatía⁴⁻⁶. Por otro lado, la prevalencia de complicaciones macrovasculares ajustada por edad y sexo es 10 veces mayor en los pacientes con DM1 que en pacientes no diabéticos en estudios realizados en Norteamérica^{2,7}, sin que haya estudios diseñados para conocer estos datos a nivel nacional. Para prevenir o retrasar el desarrollo de las complicaciones de la diabetes es fundamental la identificación de los pacientes de alto riesgo que se beneficiarían de un control y tratamiento intensivo. En este sentido, además

¿Qué sabemos?

En la evolución de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) pueden aparecer complicaciones microangiopáticas (afectación retiniana, renal y/o neuropatía periférica) y macroangiopáticas (complicación vascular cerebral, coronaria y/o arteriopatía periférica). Desconocemos la incidencia de estas complicaciones en los enfermos españoles seguidos durante un dilatado periodo de tiempo.

¿Qué aporta este estudio?

El 38% de los pacientes con DM1 presentan alguna complicación vascular al cabo de un tiempo de seguimiento medio de 15 años; en su mayoría microangiopatía (95%). La duración de la DM1 y la presencia del síndrome metabólico se identificaron como los factores más relevantes asociados a la presencia de complicaciones crónicas de la DM1.

del control metabólico, se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones, entre los que destaca la edad, el tiempo de evolución de la diabetes, el consumo de cigarrillos, la hipertensión arterial y la dislipidemia⁸⁻¹². Asimismo, en los últimos años, la presencia de síndrome metabólico en la DM1 también se ha relacionado con la incidencia de micro y macroangiopatía¹³⁻¹⁵.

A pesar de los avances en el tratamiento de la DM1, las complicaciones micro y macrovasculares siguen siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad. Dada la escasez de datos en nuestro medio, hemos analizado la prevalencia de complicaciones en una cohorte de pacientes con DM1 y evaluado los posibles factores relacionados.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se realizó un estudio transversal de los pacientes con DM1 atendidos de manera consecutiva en la Consulta Externa de Endocrinología del Hospital del Mar de Barcelona y del Hospital de Granollers (área de referencia total de 500.000 habitantes), entre enero y diciembre de 2008. Se consideró DM1 cuando además de los criterios diagnósticos de diabetes había positividad de los anticuerpos anti-GAD/65Ks o anti-IA2 al comienzo, y una concentración de péptido C libre inferior a 1,1 ng/ml a los 6 min de la administración de 1 mg de glucagón intravenoso. El protocolo de estudio, aprobado por el Comité de Ética del centro, incluía un examen físico y una extracción sanguínea. Todos los participantes eran mayores de 18 años, con una duración de la diabetes superior a los 6 meses.

De cada paciente se recogieron la edad, el sexo, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la DM1, los antecedentes de episodios cardiovasculares graves (infarto agudo de miocardio, cirugía de revascularización coronaria, angioplastia, ictus, accidente cerebrovascular isquémico transitorio, y enfermedad vascular periférica, definida como presencia de claudicación intermitente o amputación),

así como la presencia de complicaciones crónicas microangiopáticas de la diabetes (micro o macroalbuminuria, retinopatía, neuropatía periférica). La presencia de complicaciones fue evaluada por un diabetólogo experto (JJC, IC), excepto la retinopatía, que fue valorada por un oftalmólogo tras realizar una exploración del fondo de ojo bajo midriasis farmacológica. Se aplicaron los criterios de la *American Diabetes Association* para el diagnóstico clínico de las complicaciones¹⁶, y se calcularon los requerimientos de insulina en unidades por kilogramo de peso y día ($\text{UI} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$). El examen físico incluyó la medida del peso, la talla y el perímetro de cintura abdominal, así como la determinación de la presión arterial según las técnicas estandarizadas.

El diagnóstico de neuropatía se basó en datos clínicos como parestesias, anestesia u otros síntomas positivos en los miembros inferiores. Se utilizó asimismo el monofilamento de Semmes-Weinstein en el pulpejo del primer dedo y el primer y quinto metatarsianos de ambos pies, catalogando como neuropatía una falta de respuesta a uno o más de los 6 puntos explorados.

El estadio renal se clasificó en función de la excreción urinaria de albúmina (EUA): a) la ausencia de nefropatía se definió como normoalbuminuria ($\text{EUA} < 30 \text{ mg}/24 \text{ h}$), b) microalbuminuria ($\text{EUA} 30\text{-}300 \text{ mg}/24 \text{ h}$) y c) macroalbuminuria ($\text{EUA} > 300 \text{ mg}/24 \text{ h}$).

Se efectuó el diagnóstico de síndrome metabólico según los criterios modificados del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III)¹⁷.

Se definió hipertensión arterial como la presencia de cifras de presión arterial superiores a 130/80 mm Hg o necesidad de tratamiento hipotensor, y dislipidemia como cifras de triglicéridos superiores a 150 mg/dl, lipoproteínas de baja densidad (LDL) superiores a 130 mg/dl en prevención primaria o 100 mg/dl en prevención secundaria, y/o lipoproteínas de alta densidad (HDL) superiores a 40 mg/dl en varones o 50 mg/dl en mujeres. También se consideró dislipidemia la necesidad de tratamiento específico.

Respecto al tabaquismo, se catalogaron como exfumadores aquellos que habían abandonado el hábito tabáquico como mínimo un año antes.

Determinaciones

Se realizó a los pacientes incluidos en el estudio una extracción de sangre venosa tras ayuno de 12 h. Se determinaron las concentraciones de colesterol total y triglicéridos mediante métodos enzimáticos en un analizador automático Cobas Mira (Baxter Diagnostics AG, Düringen, Suiza) y el colesterol ligado a HDL mediante separación por precipitación con ácido fosfotúngstico y cloruro de magnesio. El colesterol LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald. La glucemia se determinó por el método de la oxidasa. La hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) se cuantificó mediante cromatografía (Biosystem, Barcelona, España), y la EUA por nefelometría (coeficiente de variación interensayo 2,0%). Los anticuerpos anti-GAD y anti-IA2 se determinaron mediante ensayo inmunoquímico, y el péptido C libre mediante quimioluminiscencia.

Tabla 1 Características demográficas, antropométricas y clínicas de los 291 pacientes con diabetes tipo 1

Característica	Valor
<i>n</i>	291
Sexo (V/M)	166/125
Edad (años)	38,0 ± 11,8
Evolución DM1 (años)	15,3 ± 11,3
IMC (kg/m ²)	25,4 ± 3,5
Sobrepeso (IMC 25,1-29,9 kg/m ²), <i>n</i> (%)	126 (43,2)
Obesidad (IMC > 30 kg/m ²), <i>n</i> (%)	27 (9,2)
Perímetro de cintura abdominal (cm)	
Varones	90,2 ± 10,5
Mujeres	82,9 ± 10,5
HbA _{1c} (%)	7,70 ± 1,4
Requerimientos de insulina (UI.kg ⁻¹ .d ⁻¹)	0,71 ± 0,3
Colesterol total (mg/dl)	176,6 ± 33,6
Colesterol LDL (mg/dl)	100,0 ± 29,3
Colesterol HDL (mg/dl)	
Varones	54,6 ± 13,5
Mujeres	64,6 ± 18,2
Triglicéridos (mg/dl)	86,8 ± 41,0
Tratamiento hipolipemiente <i>n</i> (%)	86 (29,6)
Presión arterial (mm Hg)	124,2/72,1 ± 21,1/8,9
Tratamiento antihipertensivo, <i>n</i> (%)	74 (25,4)
Tratamiento antiagregante, <i>n</i> (%)	73 (25,1)
Tabaquismo, <i>n</i> (%)	
Sí	110 (37,8)
No	143 (49,1)
Exfumadores	38 (13,1)
Síndrome metabólico, <i>n</i> (%)	78 (26,8)
Nefropatía, <i>n</i> (%)	
Microalbuminuria	46 (15,8)
Macroalbuminuria	13 (4,5)
Retinopatía, <i>n</i> (%)	76 (26,1)
Polineuropatía, <i>n</i> (%)	31 (10,7)
Enfermedad cardiovascular <i>n</i> (%)	22 (7,6%)
Cardiopatía isquémica, <i>n</i> (%)	11 (3,8)
Ictus, <i>n</i> (%)	1 (0,3)
Arteriopatía periférica, <i>n</i> (%)	11 (3,8)

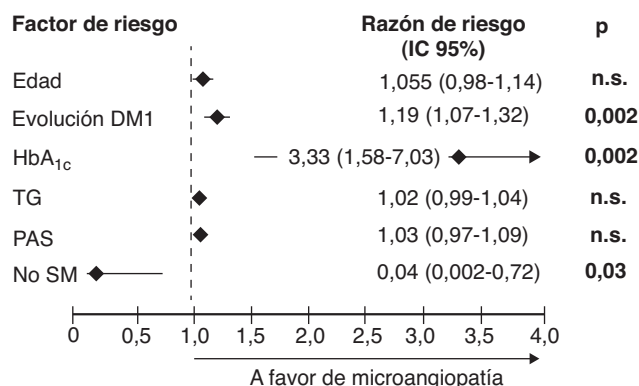
Las variables cuantitativas se expresan como media ± DE.

DM1: diabetes mellitus tipo 1; EUA: excreción urinaria de albúmina; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HDL, lipoproteínas de alta densidad; IMC, índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Macroalbuminuria: EUA > 300 mg/24 h; microalbuminuria: EUA 30-300 mg/24 h.

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de la *t* de Student para la comparación de medias y la prueba de la χ^2 para el análisis de las variables categóricas, así como el test de la *U* de Mann-Whitney para aquellas variables que no siguieran una distribución normal, y el coeficiente de correlación de Pearson para establecer relaciones entre variables cuantitativas. Para evaluar los factores asociados con la presencia de complicaciones crónicas (variable dependiente) se aplicó un modelo de

**Figura 1** Razón de riesgo e intervalos de confianza para el desarrollo de microangiopatía según las variables seleccionadas en el análisis de regresión logística.

regresión logística múltiple que incluía como variables independientes aquellas que mostraron un valor de $p < 0,05$ en el análisis univariante. Para el análisis de los resultados se empleó el programa estadístico SPSS, versión 12.0 para Windows.

Resultados

En la [tabla 1](#) se exponen las principales características demográficas, antropométricas y clínicas de los 291 pacientes incluidos con DM1. Ciento veintiséis (43,3%) pacientes presentaban un índice de masa corporal (IMC) entre 25 y 29,9 kg/m², y 27 (9,3%) un IMC ≥ 30 kg/m². De los 110 (37,8%) con una o más complicaciones derivadas de la diabetes, 104 (35,7%) presentaban complicaciones microangiopáticas, 22 (7,6%) macroangiopáticas, y 16 (5,5%) padecían ambos tipos de complicaciones. Todos los pacientes seguían tratamiento con 3 o más dosis de insulina, y ninguno de ellos tomaba biguanidas o tiazolidindionas.

Microangiopatía

Los pacientes con alguna complicación microvascular tenían una mayor prevalencia de tabaquismo (el 57% en fumadores y exfumadores respecto al 47,5% en pacientes sin complicaciones; $p < 0,05$), de dislipidemia (el 65,4% respecto al 28,3% en pacientes sin complicaciones; $p < 0,05$), de hipertensión arterial (el 43,3% respecto al 23,5% en pacientes sin complicaciones; $p < 0,05$) y de síndrome metabólico (el 41,3% respecto al 18,7% en pacientes sin complicaciones). Además, tenían mayor edad, más tiempo de evolución de la diabetes, un peor control metabólico, así como una trigliceridemia y una presión arterial sistólica más elevadas ([tabla 2](#)). En el análisis de regresión logística ([fig. 1](#)), la duración de la diabetes, la HbA_{1c} y la presencia de síndrome metabólico mantuvieron una asociación significativa e independiente con la existencia de complicaciones microvasculares. En este sentido, el factor más predictivo fue la HbA_{1c}; así, cada incremento en un punto porcentual implica un aumento de riesgo entre 1,5 y 7 veces de padecer una complicación microvascular.

Tabla 2 Asociación de la edad, el sexo y las características clínicas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y complicaciones microangiopáticas

	Sin microangiopatía n = 187	Con microangiopatía n = 104	p
Sexo (V/M)	103/84	63/41	NS
Edad (años)	35,5 ± 10,8	42,7 ± 12,2	< 0,001
Evolución DM1 (años)	11,0 ± 8,5	22,9 ± 11,8	< 0,001
Tabaquismo, n (%)			
Sí	71 (38,0)	39 (37,5)	NS
No	98 (52,4)	45 (43,3)	< 0,05
Exfumadores	18 (9,6)	20 (19,2)	< 0,05
IMC (kg/m ²)	25,2 ± 3,5	25,8 ± 3,5	NS
Sobrepeso (IMC 25,1-29,9 kg/m ²), n (%)	82 (43,8)	44 (42,3)	NS
Obesidad IMC (> 30 kg/m ²), n (%)	15 (8,0)	12 (11,5)	NS
Perímetro de cintura abdominal (cm)			
Varones	89,3 ± 10,1	91,6 ± 10,9	NS
Mujeres	82,7 ± 11,3	83,5 ± 8,7	NS
HbA _{1c} (%)	7,5 ± 1,4	8,1 ± 1,4	< 0,001
Requerimientos insulina (UI.kg ⁻¹ .d ⁻¹)	0,70 ± 0,3	0,73 ± 0,2	NS
Colesterol total (mg/dl)	173,9 ± 33,1	187,2 ± 34,3	NS
Colesterol LDL (mg/dl)	98,7 ± 29,6	107,0 ± 27,7	NS
Colesterol HDL (mg/dl)			
Varones	55,1 ± 13,4	53,7 ± 13,9	NS
Mujeres	65,8 ± 18,5	62,2 ± 17,6	NS
Triglicéridos (mg/dl)	78,6 ± 29,8	101,3 ± 52,8	< 0,001
Presión arterial (mm Hg)			
Sistólica	122,6 ± 15,8	136,6 ± 18,6	< 0,001
Diastólica	71,4 ± 7,5	74,9 ± 13,2	NS
Hipertensión arterial, n (%)	44 (23,5)	45 (43,3)	< 0,01
Síndrome metabólico, n (%)	35 (18,7)	43 (41,3)	< 0,001
Enfermedad cardiovascular, n (%)	6 (3,2)	16 (15,4)	< 0,001
Tratamiento hipolipemiente, n (%)	36 (19,3)	50 (48,1)	< 0,001
Tratamiento antihipertensivo, n (%)	33 (17,6)	41 (39,4)	< 0,001

DM1: diabetes mellitus tipo 1; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HDL, lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; NS: no significativo.

Macroangiopatía

Por lo que concierne a los pacientes con DM1 y complicaciones macroangiopáticas, estos tenían un mayor tiempo de evolución de la diabetes, una mayor prevalencia de síndrome metabólico según los criterios modificados del NCEP-ATP III, y seguían tratamiento hipolipemiente en mayor proporción. No hubo diferencias en la edad, el IMC, las cifras de presión arterial, ni el nivel de HbA_{1c} (tabla 3). En el modelo de regresión múltiple, solo el tiempo de evolución de la diabetes se relacionó de forma significativa e independiente con la presencia de la macroangiopatía (fig. 2).

Discusión

El presente estudio, realizado en pacientes con DM1 con una duración relativamente corta (15,3 ± 11,3 años) y un control metabólico subóptimo (HbA_{1c} 7,7%) en el momento

del estudio, refleja una prevalencia global de complicaciones del 37,8%, de las cuales las más frecuentes fueron las microvasculares. Cabe destacar que la prevalencia de microangiopatía fue superior a la descrita en población española a los 10 años del diagnóstico³, hecho atribuible a un tiempo de evolución de la DM1 más prolongado en nuestra cohorte. La macroangiopatía estuvo presente en el 13,1% de los pacientes, y aunque este porcentaje es relativamente bajo, supone un aumento entre 6 y 8 veces sobre lo esperado por edad y sexo^{9,11}.

Destaca la prevalencia relativamente elevada de sobrepeso y obesidad en un grupo de pacientes que tradicionalmente presentaban un peso normal o bajo. Dicha prevalencia, asociada a un control deficiente de los factores de riesgo cardiovascular conlleva un aumento de la prevalencia de síndrome metabólico, que en el presente estudio fue del 26,8% (criterios modificados NCEP-ATP-III). En población americana con DM1, este porcentaje oscila entre el 8% y el 21% en función de los criterios diagnósticos utilizados¹⁵, y en Europa entre el 30% y el 40%¹³⁻¹⁵.

Tabla 3 Asociación de la edad, el sexo y las características clínicas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y complicaciones macroangiopáticas

	Sin macroangiopatía n = 269	Con macroangiopatía n = 22	p
<i>Sexo (V/M)</i>	155/114	11/11	NS
<i>Edad (años)</i>	37,8 ± 11,8	42,2 ± 12,0	NS
<i>Evolución DM1 (años)</i>	14,7 ± 10,9	23,3 ± 12,6	< 0,001
<i>Tabaquismo, n (%)</i>			
Sí	100 (37,1)	10 (45,5)	NS
No	134 (49,8)	9 (40,9)	NS
Exfumadores	35 (13,0)	3 (13,6)	NS
<i>IMC (kg/m²)</i>	25,3 ± 3,5	26,1 ± 3,6	NS
<i>Sobrepeso (IMC 25,1-29,9 kg/m²), n (%)</i>	118 (44,5)	8 (36,4)	NS
<i>Obesidad (IMC > 30 kg/m²), n (%)</i>	24 (9,1)	3 (13,6)	NS
<i>Perímetro de cintura abdominal (cm)</i>			
Varones	89,8 ± 10,6	95,7 ± 6,9	NS
Mujeres	82,9 ± 10,7	83,4 ± 8,4	NS
<i>HbA_{1c} (%)</i>	7,7 ± 1,4	8,0 ± 1,4	NS
<i>Requerimientos insulina (U.l.kg⁻¹.d⁻¹)</i>	0,71 ± 0,3	0,64 ± 0,2	NS
<i>Colesterol total (mg/dl)</i>	176,4 ± 32,9	183,3 ± 57,2	NS
<i>Colesterol LDL (mg/dl)</i>	100,4 ± 29,3	99,6 ± 34,2	NS
<i>Colesterol HDL (mg/dl)</i>			
Varones	54,3 ± 13,5	58,5 ± 13,6	NS
Mujeres	65,1 ± 18,3	59,7 ± 17,1	NS
<i>Triglicéridos (mg/dl)</i>	86,6 ± 40,9	88,6 ± 43,8	NS
<i>Presión arterial (mm Hg)</i>			
Sistólica	124,8 ± 16,8	140,0 ± 26,5	NS
Diastólica	71,8 ± 8,9	80,0 ± 13,2	NS
<i>Hipertensión arterial, n (%)</i>	80 (29,7)	9 (40,9)	NS
<i>Síndrome metabólico, n (%)</i>	67 (24,9)	11 (50,0)	0,011
<i>Tratamiento hipolipidemiante, n (%)</i>	73 (27,1)	13 (59,1)	0,002
<i>Tratamiento antihipertensivo, n (%)</i>	67 (24,9)	7 (31,8)	NS

DM1: diabetes mellitus tipo 1; HbA_{1c}, hemoglobina glucosilada; HDL, lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

El análisis de los pacientes con complicaciones microvasculares pone de manifiesto su relación con la edad, el tiempo de evolución de la diabetes, la HbA_{1c}, la hipertensión, la concentración de triglicéridos y la presencia de síndrome metabólico. De manera independiente, aunque no de forma consistente en todos los estudios, ya se habían descrito estas asociaciones^{10,12}. Es de destacar que el control de los factores citados es prácticamente óptimo en los pacientes sin complicaciones; incluso en aquellos que sí las presentan los valores no están excesivamente fuera de rango. Un ejemplo es la trigliceridemia, que está dentro del objetivo terapéutico para el grupo de pacientes con DM1, pese a lo cual es significativamente mayor en los pacientes con microangiopatía, hallazgo atribuible a su peor control metabólico.

En cuanto a las cifras de presión arterial, a pesar de que los pacientes con microangiopatía recibían en mayor proporción medicación antihipertensiva, no se conseguía llegar al objetivo de presión arterial sistólica (130 mm Hg).

Finalmente, el grado de control metabólico no es óptimo en los pacientes con complicaciones. La gran mayoría siguen

pautas intensificadas de tratamiento y han recibido una educación diabetológica avanzada que incide en la necesidad de realizar una dieta y actividad física adecuadas. Probablemente sea en estos 2 últimos aspectos del estilo de vida donde haya que hacer más hincapié, ya que más de la mitad de los pacientes presentan obesidad o sobrepeso asociado a la presencia de DM1. Los datos obtenidos en el análisis de regresión logística refuerzan esta hipótesis, ya que refleja que los factores que se asocian a la presencia de

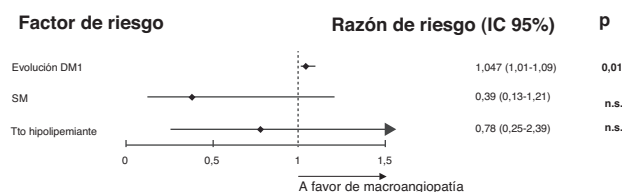


Figura 2 Razón de riesgo e intervalos de confianza para el desarrollo de macroangiopatía según las variables seleccionadas en el análisis de regresión logística.

microangiopatía son la HbA_{1c} y la presencia de síndrome metabólico.

En los pacientes con macroangiopatía los factores asociados con la presencia de complicaciones fueron el tiempo de evolución de la DM1, la presencia de síndrome metabólico y la necesidad de tratamiento hipolipidemiante. Otros factores como la presión arterial o el perfil lipídico no mostraron diferencias entre ambos grupos. En este sentido, la intensidad en el tratamiento con criterios de prevención secundaria de estos 2 factores de riesgo podría ser la explicación. Tampoco el control metabólico influyó en la presencia de macroangiopatía, dado que los valores de HbA_{1c} fueron superiores al 7%, tanto en los pacientes sin complicaciones macroangiopáticas como en los que las tuvieron. Los datos reflejan que no es la edad del paciente, sino la duración de la diabetes, el único factor independiente que se asocia con la macroangiopatía. Por otro lado, a pesar de existir datos controvertidos^{8,9,11,18,19}, en el presente estudio se demuestra la relación existente entre la macroangiopatía y la presencia de síndrome metabólico.

Limitaciones

Las limitaciones del presente estudio se derivan de su diseño transversal, por lo que no debemos olvidar la posible variabilidad temporal que pueden experimentar los parámetros evaluados, y que los hallazgos descritos representan solo asociaciones y no implican causalidad. Por lo que respecta al diagnóstico de las complicaciones crónicas, la retinopatía y la polineuropatía se registraron como variables dicotómicas, sin cuantificar su estadificación mediante escalas u otros métodos. En cuanto a la medicación antihipertensiva e hipolipidemiante, no se registró el tipo, la dosis, ni el número de fármacos prescritos, por lo que dichas variables se analizaron de manera dicotómica y se deben interpretar con cautela. Además, se incluyeron pacientes con DM1 de menos de 5 años de evolución, en los que la prevalencia de microangiopatía es muy baja, hecho que puede infravalorar sus porcentajes. Por último, no se registraron datos sobre actividad física, ni nivel sociocultural, que podrían haber influido en los resultados.

Conclusiones

Uno de cada 3 pacientes con DM1 presenta alguna complicación derivada de su diabetes, mayoritariamente microvascular. La duración de la diabetes y el síndrome metabólico son los 2 principales factores que influyen de manera negativa en el desarrollo de la macro y microangiopatía. Estos datos nos deben hacer reflexionar sobre la importancia de los cambios en el estilo de vida en este grupo de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. The Diabetes Control Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977–86.
2. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643–53.
3. Cantón A, Fernández-Castañer M, Conget I, Carreras G, Castell C, Tresserras R. Type 1 diabetes mellitus in Catalonia: chronic complications and metabolic control ten years after onset. *Med Sci Monit.* 2004;10:CR185–90.
4. Fernández-Vigo J, Sanchez Macho J, Diaz Rey A, Barros J, Tome M, Bueno J. The prevalence of diabetic retinopathy in Northwest Spain, An epidemiological study of diabetic retinopathy in Galicia. I. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1993;71:22–6.
5. Estudio Diamante. Renal involvement in type 1 (IDDM) diabetes in Spain. *Diabetes Res Clin Pract.* 1997;38:129–37.
6. Cabezas-Cerrato J, for the Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). The prevalence of clinical polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia.* 1998;41:1263–9.
7. Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW. Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2006;29:2528–38.
8. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY, Smithline Kinder L, et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10 year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2003;26:1374–9.
9. Soedamah-Mutu SS, Chatuverdi N, Toeller M, Ferris B, Reboldi P, Michel G, et al., for the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care.* 2004;27:530–7.
10. Wagener DK, Sacks JM, LaPorte RE, Macgregor JM. The Pittsburgh Study of insulin-dependent diabetes mellitus, Risk for diabetes among relatives of IDDM. *Diabetes.* 1982;31:136–44.
11. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, et al., Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe: EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care.* 1996;19:689–97.
12. Sibley SD, Thomas W, De Boer I, Brunzell JD, Steffes MW. Gender and elevated albumin excretion in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort: role of the central obesity. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:223–32.
13. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycaemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care.* 2005;28:2019–24.
14. The Metascreen Writing Committee. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: results from Metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. *Diabetes Care.* 2006;29:1701–7.
15. Chillarón JJ, Flores-Le-Roux JA, Goday A, Benaiges D, Carrera MJ, Puig J, et al. Metabolic syndrome and type-1 diabetes mellitus: prevalence and associated factors. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:423–9.
16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care.* 2012;35 Suppl 1:S11–63.
17. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al., American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the

- metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735–52.
18. Pambianco G, Costacou T, Orchard TJ. The prediction of major outcomes of type 1 diabetes: a 12 year prospective evaluation of three separate definitions of the metabolic syndrome, and their components and estimated glucose disposal rate: the Pittsburgh Epidemiology of Complications Study experience. *Diabetes Care*. 2007;30:1248–54.
19. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:707–12.