



## EDITORIAL

### Tratamiento de la diabetes tipo 1: viejas limitaciones y nuevos retos

### Treatment of type I diabetes: old limitations and new challenges

Desde los años noventa, a raíz de la publicación del estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)<sup>1</sup>, el tratamiento insulínico intensivo (TII) constituye la terapia estándar de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), puesto que reduce de forma significativa las complicaciones microvasculares. Sin embargo, el tratamiento con insulina, especialmente el TII, se asocia a efectos adversos como las hipoglucemias y la ganancia de peso. En el DCCT, el riesgo de hipoglucemia grave se triplicó en el grupo con TII frente al grupo control (0,6 vs 0,2 episodios/paciente/año), de manera que 2/3 de los pacientes con TII presentaron algún episodio documentado de hipoglucemia grave a lo largo del estudio<sup>1</sup>. La presencia de hipoglucemias es el principal factor limitante para optimizar el control glucémico. Además, en pacientes con DM1, las hipoglucemias pueden asociarse a mayor morbimortalidad cardiovascular<sup>2</sup> y a deterioro cognitivo a largo plazo<sup>3</sup>. Por último, se calcula que entre el 2-4% de las muertes en los pacientes con DM1 pueden atribuirse directamente a las hipoglucemias<sup>4</sup>. Por otro lado, el TII induce ganancia de peso, incrementa la adiposidad visceral<sup>5</sup>, empeora el perfil lipídico y la presión arterial<sup>6</sup>, aumenta los marcadores inflamatorios<sup>7</sup> y favorece el desarrollo de síndrome metabólico (SM)<sup>8</sup>. No obstante, los beneficios netos del control glucémico intensivo en la DM1 superan a los riesgos potenciales asociados a la TII, puesto que no solo reduce las complicaciones microvasculares, sino que también se asocia a una menor morbimortalidad cardiovascular (42%) a largo plazo (efecto memoria metabólica), tal como demostró la extensión abierta del estudio DCCT *Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications Trial* (DCCT-EDIC)<sup>8</sup>.

En este número de *Revista Clínica Española*, Chillaón et al.<sup>9</sup> comunican que casi un 40% de los pacientes estudiados con DM1, tras una evolución media de la enfermedad de 15 años, presentaban alguna complicación metadiabética. Esta cifra está muy por encima de la encontrada en otra serie española<sup>10</sup> e indica las limitaciones actuales del tratamiento para prevenir las complicaciones vasculares de la DM1. El 95% de las complicaciones eran microvasculares,

lo que revela las limitaciones de las actuales pautas de TII para alcanzar un adecuado control glucémico a largo plazo. Resulta llamativo que el 13,5% de la población estudiada, con una edad media de 38 años, presentara complicaciones macrovasculares. Además de la duración de la diabetes, la presencia del SM fue el factor más relevante asociado a la presencia de complicaciones crónicas de la DM1, dato que sugiere la importancia de la dislipemia y la hipertensión arterial en el desarrollo de complicaciones diabéticas micro y macrovasculares. La principal limitación de este estudio, tal como resaltan los propios autores, reside en su carácter transversal, lo que impide establecer relaciones de causalidad.

La TII predispone al desarrollo de SM en los pacientes con DM1. En el DCCT, la prevalencia de SM a los 9 años del estudio se incrementó del 15,5 al 27,2% en el grupo con tratamiento insulínico convencional y del 13,7 al 45,4% en el grupo con TII<sup>8</sup>. Los estudios que han analizado si la presencia de SM se asocia a mayor tasa de complicaciones micro y macrovasculares han obtenido resultados dispares<sup>11</sup>. No obstante, es importante resaltar que la resistencia a la insulina, aunque es característica de la diabetes mellitus tipo 2, también puede existir en pacientes con DM1, situación que se ha denominado «diabetes doble»<sup>12</sup>. Es difícil determinar la RI en los pacientes con DM1 porque las técnicas simples como el HOMA (*homeostasis model assessment*) no pueden emplearse en estos pacientes y las técnicas más sofisticadas como el clamp euglucémico hiperinsulinémico no son aplicables en la práctica habitual. Clínicamente, la resistencia a la insulina en la DM1 puede sospecharse cuando se incrementan los requerimientos de insulina<sup>13</sup>. Se ha propuesto que un valor bajo de eGDR (*estimated glucose disposal rate*) sería un buen marcador de resistencia a la insulina y puede ser un mejor predictor de complicaciones micro y macrovasculares en la DM1 que la presencia de SM o la dosis de insulina<sup>11</sup>.

A pesar de los avances en el control glucémico y en el tratamiento de los demás factores de riesgo, las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de mortalidad en los pacientes con DM1. Existen datos que sugieren

que la enfermedad aterosclerótica subclínica puede estar presente en adolescentes con DM1<sup>14</sup>, por lo que resulta esencial identificar adecuadamente los factores de riesgo cardiovascular en esta población. Los pacientes con DM1 presentan mayor riesgo de presentar complicaciones macrovasculares que los pacientes sin diabetes de su mismo sexo y edad<sup>8</sup> y los pacientes con «diabetes doble» presentan un mayor incremento del riesgo vascular que los demás pacientes con DM1.

El artículo de ChillaRón et al.<sup>9</sup> resalta la importancia de fomentar la modificación de los estilos de vida en todos los pacientes con DM1. De especial trascendencia en una población joven es la prevención del tabaquismo, el sedentarismo y la obesidad. Clásicamente, la DM1 ocurre en sujetos con peso corporal normal, pero en este estudio el 52,5% de la población presentaba sobrepeso u obesidad, lo que refleja tanto la epidemia de obesidad que asola a España como los efectos del tratamiento insulínico. Además, la alta tasa de fumadores y exfumadores (superior al 50%) encontrada en esta población joven con DM1 refuerza la necesidad de intensificar las campañas antitabaco en nuestro país. Las elevadas tasas de dislipemia, de hipertensión arterial y de SM en los pacientes con DM1<sup>15</sup> requiere un uso adecuado de las medidas de prevención farmacológica (estatinas, bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, antiagregación), en pacientes de alto riesgo, de acuerdo con las recomendaciones de las actuales guías. Por último, la alta prevalencia de «diabetes doble» entre la población con DM1 abre la puerta a la prescripción de fármacos insulín-sensibilizantes (metformina) o antiobesidad (análogos del GLP-1).

## Bibliografía

1. The Diabetes Control and 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. Giménez M, López JJ, Castell C, Conget I. Hypoglycaemia and cardiovascular disease in Type 1 Diabetes Results from the Catalan National Public Health registry on insulin pump therapy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;96:e23-5.
3. Asvold BO, Sand T, Hestad K, Bjørgaas MR. Cognitive function in type 1 diabetic adults with early exposure to severe hypoglycemia: a 16-year follow-up study. *Diabetes Care.* 2010;33:1945-7.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes.* 1997;46:271-86.
5. Sibley SD, Palmer JP, Hirsch IB, Brunzell JD. Visceral obesity, hepatic lipase activity, and dyslipidemia in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3379-84.
6. Schaumberg DA, Glynn RJ, Jenkins AJ, Lyons TJ, Rifai N, Manson JE, et al. Effect of intensive glycemic control on levels of markers of inflammation in type 1 diabetes mellitus in the Diabetes Control and Complications Trial. *Circulation.* 2005;111:2446-53.
7. Purnell JQ, Hokanson JE, Marconiva SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *JAMA.* 1998;280: 140-6.
8. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al., 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.
9. ChillaRón JJ, Sales MP, Sagarra E, Castells I, Benaiges D, Flores Le-Roux JA, et al. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 1. Estudio de 291 pacientes durante 15 años. *Rev Clin Esp.* 2012;212:375-82.
10. 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.
11. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL, Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes. "Double diabetes" in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 2007;30:707-12.
12. Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for "double diabetes". *Lancet.* 1991;337:361-2.
13. Williams K, Erbey J, Becker D, Arslanian S, Orchard T. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes.* 2000;49:626-32.
14. Snell-Bergeon JK, Nadeau K. Cardiovascular disease risk in young people with type 1 diabetes. *J Cardiovasc Transl Res.* 2012 [Epub ahead of print].
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.

R. Gómez-Huelgas, en nombre del Grupo de Diabetes y Obesidad de la Sociedad Española de Medicina Interna  
Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España  
CIBER Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CB06/003)  
Correo electrónico: ricardogomezhuergas@hotmail.com