



AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



ARTÍCULO ORIGINAL

Control glucémico y complicaciones crónicas a 20 años del comienzo de la diabetes tipo 1. Resultados de una unidad especializada



Cristina Colom^{a,b,f,*}, Ana Chico^{a,d,f}, Gemma Carreras^{c,f}, Anna Aulinas^{a,f}, Isabel Pujol^a y Antonio Pérez^{a,e,f}

^a Servicio de Endocrinología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^b Centre d'Atenció Integral Dos de Maig, Barcelona, España

^c Servicio de Pediatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^d Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Instituto de Salud Carlos III (CIBER-BBN), Barcelona, España

^e Centro de Investigación Biomédica en Red en Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM), Barcelona, España

^f Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 23 de diciembre de 2014; aceptado el 13 de febrero de 2015

Disponible en Internet el 25 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 1;
Control glucémico;
Complicaciones crónicas

Resumen

Objetivos: Conocer en un grupo de pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) de larga evolución la prevalencia de complicaciones tardías y su relación con el control glucémico desde el diagnóstico, así como la prevalencia y control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

Material y métodos: Pacientes con comienzo de DM1 entre 1985 y 1994, seguidos en nuestro centro. Se recogieron datos antropométricos, de control glucémico, complicaciones crónicas y FRCV al comienzo y anualmente, mediante revisión de la historia clínica. Se realizó además una visita con examen físico y extracción de muestra de sangre.

Resultados: Participaron 77 pacientes (46 varones, edad $47 \pm 8,5$ años, tiempo de evolución $22,4 \pm 2,2$ años). Dieciséis pacientes (20,4%) desarrollaron retinopatía, 8 (10,4%) nefropatía, 12 (15,6%) polineuropatía y 3 (3,9%) macroangiopatía. Presentaban hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad un 28,6, un 46,8 y un 20,8%, respectivamente. El 22,1% de ellos eran sedentarios y el 35,1%, fumadores. La hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) media durante todo el período de seguimiento fue $7,2 \pm 0,8\%$, en los primeros 5 años $6,4 \pm 1,2\%$ y en la visita del estudio $7,6 \pm 1,1\%$. El 70% de los pacientes se mantuvieron dentro de objetivos en los primeros 5 años, el 45% en los 5 años siguientes y alrededor del 25% a partir de los 10 años de evolución. Los pacientes sin complicaciones tenían mejor control glucémico global (HbA_{1c} $7,0 \pm 0,7\%$ vs. $7,6 \pm 0,9\%$; $p=0,003$) y en los primeros 5 años (HbA_{1c} $6,1 \pm 0,9$ vs. $7,0 \pm 1,4\%$; $p=0,001$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Cristina.colomcomi@sanitatintegral.org (C. Colom).

KEYWORDS

Type 1 diabetes;
Glycemic control;
Chronic
complications

Conclusión: La prevalencia de complicaciones a los 20 años en pacientes con DM1 bien controlados desde el diagnóstico es baja y está relacionada con el control glucémico global durante el seguimiento y los primeros años de la enfermedad. La prevalencia de fumadores es elevada. © 2014 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Blood glucose control and complications at 20 years from onset of type 1 diabetes. Results from a specialist unit

Abstract

Objectives: To determine the prevalence of chronic complications in a group of patients with long duration type 1 diabetes (DM1), and their relationship with glycemic control since diagnosis of disease, as well as control and prevalence of cardiovascular risk factors (CVRF).

Material and methods: The study included patients diagnosed in our center between 1985 and 1994 and followed-up until the present. Anthropometric data, glycemic control, chronic complications, and CVRF were collected from medical records at baseline and annually. A visit was made that included a physical examination and complete blood analysis.

Results: A total of 77 patients were studied (46 males, and mean age 47 ± 8.5 years, duration of follow-up, 22.4 ± 2.2 years). Sixteen patients (20.4%) developed retinopathy, 8 (10.4%) nephropathy, 12 (15.6%) polyneuropathy, and 3 (3.9%) macroangiopathy. Hypertension, dyslipidemia and obesity were found in 28.6%, 46.8% and 20.8%, respectively, and 22.1% were sedentary, and 35.1% were smokers. Mean glycosylated hemoglobin (HbA1c) during the entire follow-up was $7.2 \pm 0.8\%$. In the first five years it was $6.4 \pm 1.2\%$ and at the study visit, it was $7.6 \pm 1.1\%$. More than two-thirds (70%) of patients remained on target in the first five years, with 45% in the next five years, and about 25% from years 10 to 22. Patients with no complications showed better glycemic control during the entire follow-up (HbA1c $7.0 \pm 0.7\%$ vs. $7.6 \pm 0.9\%$; $P=.003$), and also in the first five years (HbA1c 6.1 ± 0.9 vs. $7.0 \pm 1.4\%$; $P=.001$).

Conclusion: Prevalence of complications after 20 years of follow-up in well controlled DM1 since diagnosis is low, and is related to the overall glycemic control during follow-up and in the early years of the disease. The prevalence of smoking is high.

© 2014 Sociedad Española de Diabetes. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El principal mecanismo etiopatogénico reconocido para el desarrollo de complicaciones microvasculares en los pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) es la exposición prolongada a la hiperglucemia, de la misma manera que dicha exposición se considera la causa más importante para la aparición de aterosclerosis precoz y complicaciones macrovasculares^{1,2}. Además, la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con DM1 es la enfermedad cardiovascular^{3,4} y, a pesar de que la hiperglucemia no puede explicar todo el proceso aterosclerótico, sí se ha demostrado que un buen control de la misma reduce el riesgo de eventos cardiovasculares^{2,5}. La terapia intensiva se considera el patrón oro recomendado para conseguir un buen control metabólico y reducir las complicaciones a largo plazo en los pacientes con DM1. Disponemos de datos de cohortes de DM1 seguidos durante períodos prolongados en Europa, Reino Unido y EE. UU.⁶⁻⁸, pero pocos en nuestra área que nos orienten sobre la prevalencia de complicaciones en la actualidad⁹. Por otra parte, muchos de estos estudios incluyen a pacientes tratados durante años con pautas insulínicas no intensivas, sin seguimiento especializado y con objetivos de control glucémico más laxos que los actuales. Tampoco

disponemos de datos actuales sobre la prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados en población con DM1 de nuestro entorno. Por ello, los objetivos de nuestro trabajo fueron, por un lado, determinar la prevalencia de complicaciones crónicas clínicas y su relación con el control glucémico en una cohorte de pacientes con DM1 de nuestra área, seguidos durante más de 20 años en una unidad especializada de Endocrinología, y por otro, conocer la prevalencia de FRCV en estos pacientes, así como la consecución de objetivos terapéuticos.

Material y métodos

Se ofreció participar en el estudio a todos los pacientes que fueron diagnosticados de DM1 entre los años 1985 y 1994 y que habían sido seguidos de forma regular y continuada en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau desde el comienzo de la enfermedad ($n=130$ pacientes). El reclutamiento se realizó mediante una llamada telefónica previo aviso del endocrinólogo de referencia. El periodo de inclusión fue de 12 meses.

El estudio fue aprobado por el comité de ética y todos los participantes firmaron el consentimiento informado. Mediante la revisión de la historia clínica se obtuvieron

los datos anuales de control glucémico (HbA_{1c}), control metabólico (colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicéridos, índice de masa corporal), presencia de FRCV clásicos (hipertensión arterial [HTA], tabaquismo, dislipidemia, sedentarismo) y de complicaciones crónicas (retinopatía, nefropatía, polineuropatía, macroangiopatía) desde el inicio de la enfermedad.

En la visita del estudio se reinterrogó sobre los FRCV; se completó la información que no constaba o era dudosa en la historia clínica, se registraron la presión arterial y los datos antropométricos (peso, talla, perímetro de cintura) y se realizó la exploración vascular y neurológica. Se tomaron muestras de sangre, tras al menos 8 h de ayuno, y de orina para las determinaciones analíticas.

Se consideró la presencia de retinopatía diabética (RTD) si había informes oftalmológicos que lo confirmasen, o bien antecedente de fotocoagulación con láser o de vitrectomía, y la de nefropatía diabética (NTD) la detección de albuminuria en al menos 2 analíticas realizadas con una separación de 3-6 meses (NTD incipiente si albuminuria entre 30-300 mg/24 h, NTD establecida si albuminuria > 300 mg/24 h y NTD avanzada si además existía deterioro de la función renal). Se catalogó como polineuropatía diabética (PND) la presencia de disminución de la sensibilidad vibratoria explorada con diapasón de 128 Hz y/o de la sensibilidad a la presión explorada con monofilamento de 5,07 de Semmes-Weinstein con o sin clínica. Se valoró como cardiopatía isquémica el antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM), cirugía de revascularización coronaria o bien la presencia de un electrocardiograma de reposo indicativo de isquemia, como enfermedad vascular cerebral la historia previa de accidente isquémico transitorio o accidente vascular cerebral (AVC), y como enfermedad vascular periférica la existencia de claudicación intermitente, dolor en reposo o úlcera y estudio eco-Doppler positivo, o antecedente de amputación o cirugía de revascularización. Se definió HTA como la presencia de 3 o más cifras de presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o diastólica ≥ 90 mmHg o la toma de tratamiento antihipertensivo, y dislipidemia como la presencia de unos niveles de colesterol-LDL $\geq 4,2$ mmol/l y/o triglicéridos $\geq 2,3$ mmol/l o la toma de tratamiento hipolipidemiante. Se consideró al paciente sedentario si no realizaba ejercicio aeróbico ≥ 2 días por semana o bien caminaba < 60 min/día y fumador si consumía tabaco diariamente.

En las muestras de sangre y orina obtenidas en la visita del estudio se determinaron marcadores del metabolismo hidrocarbonado (glucemia y HbA_{1c}), perfil lipídico (colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos) y albuminuria. La HbA_{1c} se determinó por HPLC (valores de referencia: 4,6-5,8%). Las determinaciones realizadas en los primeros años del seguimiento se realizaron por otro método, por lo que los valores se expresaron como desviaciones estándar alrededor de la media en torno al método utilizado y transformándolos en porcentaje para compararlos con el método actual. El colesterol y los triglicéridos se determinaron por métodos enzimáticos estandarizados; el colesterol-HDL, por un método directo utilizando enzimas modificadas con polietilenglicol y el colesterol-LDL se calculó con la fórmula de Friedewald (triglicéridos < 3,36 mmol/l) o se midió por ultracentrifugación según el

Tabla 1 Características de los pacientes en la visita del estudio

Hombre/mujer	46/31
Edad	47 \pm 8,5 años
Evolución de la diabetes	22,4 \pm 2,2 años
Tratamiento con pauta basal-bolo/BICI	66/11
IMC	26,9 \pm 4,5 kg/m ²
Hipertensión arterial	28,6%
Dislipidemia	46,8%
Tabaquismo activo	35,1%
Obesidad	20,8%
Sedentarismo	22,1%
Retinopatía	20,4%
Nefropatía	10,4%
Polineuropatía	15,6%
Macroangiopatía	3,9%
HbA_{1c}	7,6 \pm 1,1%
Colesterol-total	4,75 \pm 0,72 mmol/l
Colesterol-LDL	2,8 \pm 0,47 mmol/l
Triglicéridos	1,02 \pm 0,88 mmol/l

Las variables cuantitativas se expresan como la media \pm desviación estándar y las variables cualitativas como porcentaje.

BICI: bomba de infusión continua de insulina; IMC: índice de masa corporal.

método recomendado por las Lipids Research Clinics (triglicéridos > 3,36 mmol/l).

Para valorar el cumplimiento de los objetivos terapéuticos, se aplicaron las últimas recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes publicadas en enero del 2014¹⁰.

Las variables categóricas se describen mediante frecuencias absolutas y relativas. Para la descripción de las variables continuas, se utiliza la media \pm desviación típica. Para comparar las variables cuantitativas se utilizaron pruebas paramétricas (t de Student o ANOVA) o no paramétricas (Mann-Whitney o Kruskal-Wallis), según las características propias de las variables en estudio. Para las variables cualitativas se realizó la prueba de la chi al cuadrado. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 15.0. La significación se estableció en una p bilateral < 0,05.

Resultados

Aceptaron participar en el estudio un total de 77 pacientes. El resumen de las características de los mismos en el momento del estudio se muestra en la [tabla 1](#). La muestra estaba formada por 46 hombres y 31 mujeres, con una media de edad de 47 \pm 8,6 años y un tiempo medio de evolución de la diabetes de 22,4 \pm 2,2 años. Un 20,4% (n = 16) de los pacientes presentaban RTD (15 no proliferativa y uno proliferativa). Un 10,4% (n = 8) de los pacientes presentaba NTD incipiente y un 15,6% (n = 12) PND. Solo 3 pacientes tenían afectación macroangiopática (3,9%): una mujer con historia de AVC, un varón que había presentado un IAM previo y presentaba arteriopatía obliterante de grado II y otro varón al

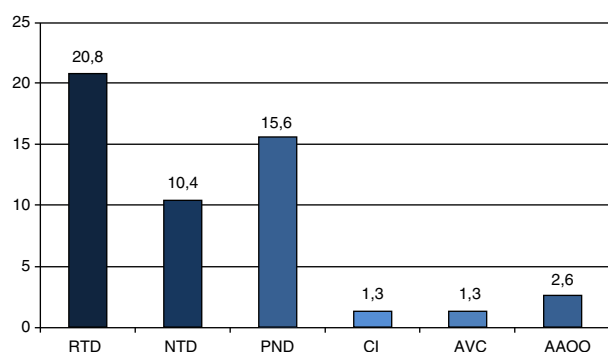


Figura 1 Prevalencia (%) de complicaciones crónicas. AAOO: arteriopatía distal; AVC: accidente vascular cerebral; CI: cardiopatía isquémica; NTD: nefropatía diabética; PND: poli-neuropatía diabética; RTD: retinopatía diabética.

que le habían realizado una amputación transfalángica por arteriopatía ocluyente grado IV (fig. 1).

El 28,6% (n=22) de los pacientes eran hipertensos, el 46,8% (n=36) dislipidémicos y el 20,8% (n=16) obesos. El 22,1% de los pacientes referían vida sedentaria y el 35,1% eran fumadores activos en el momento de la visita del estudio. No hubo diferencias en los FRCV entre los pacientes con y sin complicaciones micro/macroangiopáticas (tabla 2).

El control glucémico medio desde el comienzo, valorado por la HbA_{1c} anual, fue 7,2 ± 0,7% (fig. 2). La HbA_{1c} media de los primeros 5 años de seguimiento fue de 6,4 ± 1,2%, la de los primeros 10 años de 6,8 ± 1,0%, y la HbA_{1c} media en la visita del estudio de 7,6 ± 1,1%. El 32,9% de los pacientes tenían una media de HbA_{1c} ≤ 7% durante todo el seguimiento y el 59,2% HbA_{1c} ≤ 7,5%.

Los pacientes sin complicaciones tardías, comparados con los que desarrollaron complicaciones, presentaron mejor control glucémico en los primeros 5 años (HbA_{1c}: 6,1 ± 0,9 vs. 7,0 ± 1,4%; p = 0,001), así como a lo largo de todo el seguimiento posterior (HbA_{1c}: 7,0 ± 0,7 vs. 7,6 ± 0,9%; p = 0,003) (tabla 2).

Teniendo en cuenta los objetivos de control recomendados por la American Diabetes Association, durante los 5 primeros años de seguimiento estaban en objetivos de HbA_{1c} el 70% de pacientes, el 45% en los 5 años siguientes y alrededor de un 25% a partir de los 10 años de evolución. El 32,5% de los pacientes tenían niveles de colesterol-LDL < 2,6 mmol/l, El 92,2% de los pacientes mantuvieron

unos triglicéridos < 1,7 mmol/l y el 80% de los hombres y el 100% de las mujeres un colesterol-HDL en objetivos.

Discusión

El curso clínico de la DM1 ha presentado un cambio sustancial en las últimas décadas gracias a la generalización de la terapia intensiva y al desarrollo de la misma, con la incorporación de nuevas insulinas con perfiles más fisiológicos, y de nuevas tecnologías, que permiten una administración de insulina más flexible y adaptada a las necesidades de los pacientes facilitando la monitorización, así como la comunicación y el seguimiento por parte del personal sanitario. Los resultados obtenidos en el presente estudio son un ejemplo de este cambio y muestran que en una proporción importante de pacientes con DM1 se puede mantener un control glucémico adecuado a largo plazo, lo que se asoció a una baja incidencia de complicaciones tardías. El estudio muestra que la relación del control glucémico con el desarrollo de las complicaciones se mantiene en el tiempo aun en pacientes con control aceptable, así como la relevancia del control en las fases iniciales de la enfermedad. Así mismo, los resultados muestran que a los 20 años del diagnóstico de la DM1 la mayoría de los pacientes se mantienen libres de complicaciones y, por tanto, indican que la historia natural de las complicaciones tardías en la población con DM1 en la actualidad difiere claramente de la descrita en la literatura.

Hay pocos estudios donde se haya realizado un seguimiento a largo plazo de una cohorte de pacientes con DM1. Destacamos el estudio realizado por el Grupo de Investigación del DCCT/EDIC (The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) y publicado en el 2009 gracias a más de 350 colaboradores¹¹. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de complicaciones crónicas de pacientes con DM1 de larga evolución. Se analizó a los pacientes pertenecientes, por un lado, a ambas cohortes (terapia convencional/terapia intensiva) del estudio DCCT/EDIC (n=1.441)^{5,12,13}, y por otro, a un subgrupo de pacientes con DM1 del Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study^{14,15}, que cumplieran los criterios de inclusión del estudio DCCT (n=161). La prevalencia de complicaciones a los 18,5 años de seguimiento en la cohorte del grupo de tratamiento intensivo desde el inicio en el DCCT/EDIC (RTD 21%, NTD 9% y enfermedad cardiovascular 9%) resultó ser muy inferior a la del grupo que fue tratado con terapia convencional desde el inicio en el DCCT/EDIC

Tabla 2 Diferencias en la distribución de factores de riesgo cardiovascular y control glucémico en pacientes con y sin complicaciones crónicas

N=77	Sin complicaciones n=51	Con complicaciones n=26	p valor
% tabaquismo	58,8	76,9	0,12
% dislipidemia	43,1	53,8	0,37
% hipertensión	21,6	42,3	0,057
% sedentarios	23,5	19,2	0,67
HbA _{1c} media evolución	7,0 ± 0,7	7,6 ± 0,9	0,003
HbA _{1c} media 1. ^{os} 5 años	6,1 ± 0,9	7,0 ± 1,4	0,001

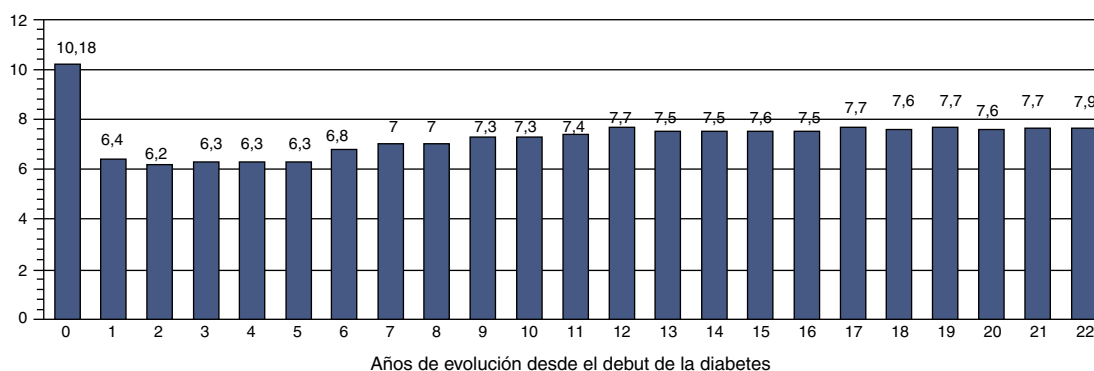


Figura 2 Evolución del control glucémico desde el comienzo de la diabetes (0) hasta los 22 años de seguimiento, expresado como HbA_{1c} media anual (%).

(RTD 50%, NTD 25% y enfermedad cardiovascular 14%), y a la del subgrupo de pacientes del EDC (RTD 47%, NTD 17% y enfermedad cardiovascular 14%). Otro estudio que nos muestra la evolución de la DM1 a largo plazo, concretamente durante 20 años, en una cohorte de pacientes seguidos desde el comienzo es el Wisconsin Diabetes Registry cohort (WDRS)⁸. Se evaluó a 590 pacientes (de los cuales completaron el estudio 442) diagnosticados entre 1987 y 1992, con edad al diagnóstico menor de 30 años (media de 11,4 años). Durante el primer año solo el 14% seguía tratamiento con 3 o más dosis de insulina, porcentaje que alcanzó el 96% al finalizar el estudio. La prevalencia de RTD en esta cohorte fue del 86% (48% leve, 31% moderada-severa y 8% proliferativa) y un 40% de pacientes seguían tratamiento por la albuminuria. Finalmente, en un estudio realizado por una unidad de oftalmología en Reus⁹, donde se siguió durante 20 años a un grupo de 110 pacientes reclutados en 1990 y con un promedio de HbA_{1c} durante el tiempo de seguimiento de 7,82%, se objetivó una incidencia de RTD del 70,91% (NTD incipiente 42,72% y NTD establecida 23,6%). Sin embargo, existe la posibilidad de sesgo al tratarse de un centro de referencia de oftalmología y, por tanto, que se derivaran los pacientes con mayor riesgo de presentar retinopatía. La prevalencia de complicaciones observada en nuestra cohorte tras una media de 22,5 años de seguimiento en cuanto a RTD y NTD parece similar a la observada en el grupo intensivo del DCCT/EDIC. Sin embargo, en el estudio DCCT/EDIC, y en el subgrupo del EDC, se hace referencia a la RTD con repercusión clínica (retinopatía proliferativa, edema macular, fotocoagulación o ceguera) y a la NTD con macroalbuminuria o NTD avanzada, mientras que en nuestro trabajo se refleja cualquier grado de RTD y NTD. Únicamente un paciente presentó retinopatía proliferativa y todos los pacientes con NTD tenían NTD incipiente. En nuestra cohorte, la prevalencia de enfermedad cardiovascular fue del 3,9%, mientras que en el grupo intensivo del DCCT/EDIC fue del 9%. Por tanto, la prevalencia de complicaciones y especialmente la gravedad de las mismas son claramente inferiores en nuestra cohorte. El tiempo de evolución de la diabetes y el grado de control de la hiperglucemia y de los FRCV son los principales factores relacionados con el desarrollo de las complicaciones tardías y las diferencias entre los diferentes estudios deberían explicar las diferencias en la prevalencia de las complicaciones.

La duración de la diabetes ($22,4 \pm 2,2$ años) de los pacientes incluidos en nuestro estudio era algo inferior a la de

los incluidos en el DCCT/EDIC (25 ± 5 años en el grupo de terapia intensiva, 24 ± 5 años en el grupo de terapia convencional) y en el EDC (30 ± 2 años). Por el contrario, en el WDRS⁸, los pacientes incluidos eran más jóvenes y la duración de la diabetes inferior (14-20 años). Estas diferencias en el tiempo de evolución de la diabetes no parecen justificar las diferencias en la prevalencia de las complicaciones. Aunque más difícil de comparar, por la no homogeneidad en las diferentes definiciones aplicadas y el grado de control de los mismos, tampoco las diferencias en los FRCV parecen tener un efecto relevante en la justificación de las diferencias en la prevalencia de las complicaciones. Así en nuestro estudio nos sorprendió el elevado número de fumadores (35,1%), que es similar a la de la población general española y obviamente mayor de la esperada tratándose de pacientes con alto riesgo cardiovascular y que reciben consejo para el abandono del hábito tabáquico a lo largo del seguimiento. Esta proporción de fumadores fue claramente superior a la de los pacientes del estudio DCCT/EDIC (12% en terapia convencional/15% en terapia intensiva) y del EDC (15%). Por el contrario, la prevalencia de obesidad fue menor en nuestro grupo (20,8%) que en estudio DCCT/EDIC (28% en terapia convencional/31% en terapia intensiva) y del EDC (27%). En nuestra cohorte, el 46,8% de los pacientes presentaba dislipidemia, definida como la presencia de unos niveles de colesterol-LDL $\geq 4,2$ mmol/l y/o triglicéridos $\geq 2,3$ mmol/l o la toma de tratamiento hipolipemiente, y el 28,6% HTA definida como la presencia de 3 o más cifras de presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o diastólica ≥ 90 mmHg o la toma de tratamiento antihipertensivo, mientras que en DCCT/EDIC y el EDC solo están reflejados aquellos que tomaban estatinas (36%/38% y 32%) e inhibidores del enzima de conversión de angiotensina (45%/42% y 42%) o betabloqueantes.

Los datos más relevantes de este estudio tienen que ver con la relación entre el control glucémico y las complicaciones tardías. El grado de control glucémico de los pacientes incluidos en este estudio y seguidos durante 20 años es muy bueno si tenemos en cuenta que HbA_{1c} media de las determinaciones anuales durante todo el período de seguimiento era de $7,2 \pm 0,7\%$ y que el 32,9% de los pacientes mantuvieron una HbA_{1c} media $\leq 7\%$. Como era de esperar, el valor de la HbA_{1c} aumenta con la mayor duración de la diabetes, observándose un primer incremento a partir de los 5-6 años de evolución y, posteriormente, a partir de los 11-12

años, manteniéndose después estable entre el 7,5 y el 7,9%. Estos resultados son claramente superiores a los obtenidos en los pacientes del estudio DCCT/EDIC asignados inicialmente a terapia convencional, donde la proporción con $HbA_{1c} \leq 7\%$ era del 13,1%, pero también respecto a los asignados a inicialmente a la terapia intensiva en el DCCT/EDIC (18,8%) y también los incluidos en el estudio EDC (16,8%). En la cohorte de pacientes seguidos desde el comienzo en el WDRS⁸, únicamente el 22% de los pacientes presentaron una $HbA_{1c} < 7\%$, en el último corte del estudio a los 14-20 de duración. El estudio, además de confirmar la clara relación del control glucémico con el desarrollo de las complicaciones tardías, ofrece información que apoya esta relación en pacientes que mantienen control global aceptable y la relevancia del control en las fases iniciales de la enfermedad. En este sentido, nuestros datos reflejan la importancia de utilizar los datos de HbA_{1c} del total del seguimiento en la predicción de la evolución y que los valores de HbA_{1c} en diferentes momentos durante el seguimiento no parecen tener la misma importancia para el desarrollo de las complicaciones. Nuestros datos muestran que un alto porcentaje de pacientes se mantuvieron dentro de objetivos durante los 5 primeros años de la enfermedad y que los pacientes que no desarrollaron complicaciones presentaron mejor control glucémico en los primeros 5 años. Este dato está de acuerdo con la teoría de la memoria metabólica^{16,17} y probablemente está en relación con la baja tasa de complicaciones crónicas observada en nuestro estudio. Estos resultados obtenidos en la práctica clínica enfatizan la importancia del seguimiento de la DM1 desde el diagnóstico por personal experto y que facilite la incorporación de los avances en la terapia. La principal limitación del estudio es el potencial sesgo derivado de la inclusión de 77 de los 130 pacientes invitados a participar. Sin embargo, las características de los pacientes fueron similares; el motivo fundamental argumentado para no participar fue disponibilidad de tiempo.

En resumen, en esta cohorte de pacientes con DM1 seguidos de forma continuada en un hospital de referencia durante más de 20 años y con un control glucémico global bueno, la prevalencia y la gravedad de las complicaciones crónicas son bajas y están relacionadas con el control glucémico durante todo el seguimiento, pero especialmente con el de los primeros años tras el comienzo de la enfermedad. Es de destacar la elevada prevalencia de fumadores en una población con alto riesgo cardiovascular. Por lo tanto, es importante aplicar todos los esfuerzos necesarios desde el inicio de la enfermedad, dirigidos tanto a la optimización del control glucémico como al abandono del hábito tabáquico.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los

pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

- Sociedad Española de Diabetes por la concesión de la «III Ayuda SED Proyectos de investigación Clínica en diabetes dirigidos por jóvenes investigadores».
- Equipo médico y enfermeras educadoras del Servicio de Endocrinología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; a Jose Luis Sanchez Quesada y a Montserrat Pérez Cuellart, del Servicio de Bioquímica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, y a los pacientes que han participado en el estudio.

Bibliografía

1. 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. *N Engl J Med.* 2005;353:2643-53.
2. Lachin JM, Orchard TJ, Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. Update on cardiovascular outcomes at 30 years of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care.* 2014;37:39-43.
3. Orchard TJ, Stevens LK, Forrest KY, Fuller JH. Cardiovascular disease insulin dependent diabetes mellitus: Similar rates but different risk factors in the US compared with Europe. *Int J Epidemiol.* 1998;27:976-83.
4. Moss SE, Klein R, Klein BE. Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes. *Am J Public Health.* 1991;81:1158-62.
5. 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.
6. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes.* 2006;55:1463-9.
7. Stephenson J, Fuller JH, EUROBIAB IDDM Complications study group. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia.* 1994;37:278-85.
8. Palta M, LeCaire T. Managing type 1 diabetes: Trends and outcomes over 20 years in the Wisconsin Diabetes Registry cohort. *WMJ.* 2009;108:231-5.
9. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Reyes-Torres J, Fernandez-Ballart J, Plana-Gil N, Mendez-Marin I, et al. Relationship between diabetic retinopathy, microalbuminuria and overt nephropathy, and twenty-year incidence follow-up of a sample of type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 2012;26:506-12.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care.* 2014;37:S14-80.
11. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, Miller R, et al., Modern Day Clinical Course of Type 1 Diabetes Mellitus after 30-years Duration. *The Diabetes Control and*

- Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Experience 1983-2005. *Arch Intern Med.* 2009;169:1307-16.
12. The DCCT Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. *Diabetes.* 1986;35:530-45.
 13. 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 cohort. *Diabetes Care.* 1999;22:99-111.
 14. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Ellis D, LaPorte RE, et al. Factors associated with avoidance of severe complications after 25 yr of IDDM. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study I. *Diabetes Care.* 1990;13:741-7.
 15. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration: Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes.* 1990;39:1116-24.
 16. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The metabolic memory: Is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:410-5.
 17. Goh SY, Cooper ME. Clinical review: The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1143-52.