

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
(Junio 2010)

**“Control glucémico y prevalencia de complicaciones a los 20 años de evolución en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sometidos a terapia intensiva desde el debut”**

Departamento de Medicina Del Hospital de La Santa Creu i  
Sant Pau / Universidad Autónoma de Barcelona  
Autor: Cristina Colom Comi.  
Directores: Antonio Pérez, Ana Chico, Alberto de Leiva.

## ÍNDICE

Resumen.....	3
Introducción.....	4-5
Pacientes y métodos.....	6
Resultados.....	7-8
Discusión.....	9-11
Conclusiones.....	12
Bibliografía.....	13-15
Figuras.....	16-20

Control glucémico y prevalencia de complicaciones a los 20 años de evolución en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sometidos a terapia intensiva desde el debut.

## Resumen

**Objetivos:** evaluar en una muestra de pacientes con DM1 seguidos desde el debut, el grado control glucémico a largo plazo, la existencia de factores predictores del control a largo plazo y la prevalencia de complicaciones tardías. **Material y métodos:** se seleccionaron 147 pacientes con DM1 diagnosticados entre 1985-1994 y seguidos durante más de 10 años. Se revisaron datos registrados al debut y anualmente sobre tratamiento, control glucémico, riesgo cardiovascular y complicaciones tardías. Para el análisis estadístico se utilizó la Chi cuadrado, y el índice de correlación de Pearson, considerando significativa  $p < 0,05$ . **Resultados:** La mayoría de los pacientes fueron tratados inicialmente con múltiples dosis de insulina rápida preprandial e insulina intermedia nocturna. A partir de los 10 años aumentaron las pautas bolus-basal con análogos (62,5%) y BICI (25%). Los requerimientos de insulina incrementaron hasta 0,7UI/Kg/d a los 10 años. La HbA1c descendió de  $10,3 \pm 2,5\%$  a  $6,5 \pm 1,6\%$  al año del debut. La HbA1c media (HbA1cm) durante los 20 años de seguimiento fue  $7,3 \pm 1,2\%$ , siendo  $< 7\%$  ( $6,3 \pm 0,43\%$ ) en el 45% de pacientes y  $> 7\%$  ( $8,1 \pm 0,99\%$ ) en el 55%. La HbA1cm durante el seguimiento se correlacionó con la HbA1cm al año del debut. El 15% de los pacientes desarrollaron retinopatía, el 9,6% polineuropatía y el 7,5% microalbuminuria. Seis pacientes desarrollaron macroangiopatía.

**Conclusiones:** la insulino terapia intensiva permite mantener un control glucémico adecuado, el grado de control al año del diagnóstico predice el control posterior. La prevalencia de complicaciones fue inferior a la descrita previamente.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 1, control glucémico, terapia intensiva

## Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad de origen auto inmune<sup>1</sup>, que se caracteriza por la destrucción de las células beta del páncreas productoras de insulina<sup>2</sup>, lo cual implica la necesidad de la administración de insulina exógena. Hasta finales de los años 80 la pauta de insulina más habitual consistía en la administración de dos dosis de insulina intermedia. A raíz de los resultados del estudio *Diabetes complications and control trial* (DCCT)<sup>3</sup> publicados en 1993, las terapias intensivas con pautas más fisiológicas de insulina, mostraron su gran eficacia tanto en términos de control glucémico, como en el desarrollo de complicaciones microvasculares<sup>4</sup> y macrovasculares<sup>5</sup> a largo plazo, por lo que se establecieron como el tratamiento a indicar en los pacientes con diabetes tipo 1. Ello unido a los avances en el desarrollo de nuevos tipos de insulina (análogos ultralentos: glargina y detemir, y análogos ultrarrápidos: aspart, lispro y glulisina), en las estrategias de administración de insulina (plumas<sup>6</sup> y bombas de infusión continua de insulina) y en los sistemas de monitorización del tratamiento y control de glucosa (glucómetros, sensores de insulina y telemedicina) debería permitir mejorar y mantener el control glucémico de los pacientes con diabetes tipo 1 durante todo el desarrollo de su enfermedad. Sin embargo, los datos disponibles sobre el control en esta población son variables<sup>7,8,9,10</sup> y, en nuestro conocimiento, no hay información procedente de poblaciones tratadas con terapia intensiva desde debut de la enfermedad en nuestro medio. También existen por otro lado, múltiples estudios que avalan que la hiperglucemia mantenida tiene efectos deletéreos y es la principal causa del desarrollo de las complicaciones a largo plazo<sup>11</sup>, sin embargo, la información sobre la prevalencia de dichas complicaciones proviene de estudios que incluyen pacientes con tratamientos diversos y en los que la valoración del control glucémico corresponde a diferentes tiempos de evolución de la enfermedad por lo que no son del todo representativos de la situación actual<sup>12,13</sup>.

Por otro lado tras la publicación de los resultados del DCCT/ EDIC en el 2005 adquiere relevancia el conocimiento del grado de control glucémico no solo a largo plazo sino ya desde el debut, dadas las evidencias existentes sobre que la hiperglucemia mantenida al inicio de la enfermedad puede cronificar, a pesar de la optimización posterior de la glicemia, varios de los mecanismos responsables del daño celular, por la existencia de la denominada memoria metabólica<sup>5,14,15</sup>. Todo esto sugiere la importancia del desarrollo de terapias que permitan conseguir un adecuado control glucémico y la aplicación de las mismas desde el debut de la diabetes mellitus tipo 1 pues ha sido demostrado que la consecución temprana de los objetivos de control

glucémico mejora el pronóstico de la enfermedad a largo plazo. Un buen control glucémico inicial por tanto reduce la tasa de complicaciones micro y macrovasculares y tiene repercusión sobre el pronóstico de la enfermedad, como se evidenció en el *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)* <sup>5</sup> en pacientes con diabetes tipo 1 (aquellos que desde el inicio habían seguido tratamiento con terapia intensiva logrando mejor control glucémico, presentaron menos complicaciones que los que inicialmente siguieron un régimen de terapia convencional) En el estudio *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* también se demostró la repercusión de un mejor control inicial en los pacientes con DM2 (los pacientes que al diagnóstico presentaban valores de glicemia basal más bajos sufrieron menos complicaciones vasculares a lo largo del tiempo a pesar de presentar índices de aumento de glucemia similares)<sup>16</sup>.

En nuestro centro la terapia intensiva con múltiples dosis de insulina se estableció como el tratamiento de elección para todos los pacientes con diabetes tipo 1 de nuevo diagnóstico a partir de 1985-1986. Todos los pacientes que se diagnosticaron entre 1985 y 1994 fueron seguidos durante el primer año en una clínica específica y posteriormente en la consulta general de diabetes. Anualmente se registraron datos clínicos y analíticos relacionados con el tratamiento y control la enfermedad y los factores de riesgo cardiovascular. Consideramos que esta población constituye el escenario ideal para evaluar la eficacia de la terapia intensiva y la prevalencia de complicaciones. Los objetivos que nos planteamos incluían evaluar en una muestra de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 seguidos desde el debut y durante un periodo de hasta 20 años el grado control glucémico a largo plazo y la existencia de factores predictores, así como la prevalencia de complicaciones tardías y su relación con el control glucémico en diferentes periodos del seguimiento.

## Pacientes y métodos

De los 195 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 diagnosticados en el periodo 1985-1994 y seguidos en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau desde el debut de la enfermedad, se seleccionaron 147 que tenían seguimiento ininterrumpido de más de 10 años en nuestro centro.

La edad media al debut era de  $23,7 \pm 10$  años, el 55,9% eran varones y el 44% mujeres y a todos se les ofreció la máxima posibilidad terapéutica que necesitaban según su situación desde el diagnóstico. La mayoría de pacientes iniciaron el tratamiento con múltiples dosis de insulina con NPH y regular, y posteriormente con la aparición de los análogos de insulina fueron trasladados a éstos, por ajustarse mejor a las necesidades fisiológicas. También se ofreció la posibilidad en los casos indicados de tratamiento con ISCI.

Se trata de un estudio observacional longitudinal en un único centro.

Mediante la revisión de la historia clínica se recogieron las variables antropométricas (Talla (cm), peso (Kg), edad (años)), clínicas (hiperglucemia, cetosis, cetoacidosis) y bioquímicas (equilibrio A-B, glucemia, HbA1c, Péptido C, título de ICA...) en el momento del diagnóstico. Así mismo, se registraron las variables clínicas y bioquímicas recogidas en la visita y analítica anuales realizadas desde el diagnóstico de la diabetes. Las variables registradas anualmente incluyeron el peso (kg), la talla (cm), el IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ), la presión arterial (mmHg), el tipo de pauta de insulina (terapia convencional intensificada con insulina NPH basal y insulina regular preprandial; múltiples dosis de insulina con insulina glargina o detemir basal e insulina aspar, lispro o glulisina preprandial; o infusión subcutánea continua de insulina), la dosis de insulina ( $\text{UI}/\text{Kg}/\text{día}$ ), el valor de HbA1c (%), el perfil lipídico (triglicéridos, colesterol total, colesterol de HDL y colesterol de LDL), el consumo de tabaco ( $n^\circ$  cigarrillos/día) y la actividad física (valorada como ausente, leve (caminar), moderada (2 o más días de ejercicio intenso por semana). También se registraron procesos asociados, otros tratamientos (antihipertensivo, hipolipemiantes, antiagregantes) y el tipo y fecha de diagnóstico de las complicaciones tardías microvasculares (retinopatía, nefropatía, polineuropatía sensitivo motora, neuropatía autonómica (disfunción eréctil, hipoglucemias no sintomáticas, hipotensión ortostática) y macroangiopáticas (cardiopatía isquémica, ictus y enfermedad vascular periférica)

Para realizar el análisis estadístico se utilizó para las variables cualitativas la Chi cuadrado, y para las variables cuantitativas el índice de correlación de Pearson. En ambos casos se consideró significativa una  $p < 0,05$

## Resultados

### **Tipo de tratamiento y requerimientos de insulina.**

La mayoría de los pacientes fueron tratados inicialmente con múltiples dosis de insulina rápida preprandial e insulina intermedia nocturna (Insulina NPH) según sus necesidades (reserva pancreática, periodo de luna de miel...). A partir de los 10 años de seguimiento y coincidiendo con su comercialización se fueron aumentando progresivamente las pautas bolus-basal con análogos y los sistemas de infusión subcutánea de insulina (hasta constituir el 62,5% y el 25% respectivamente) (Figura 1).

Los requerimientos de insulina se incrementaron desde 0,5/Kg/d al debut hasta 0,7UI/Kg/d a los 10 años, manteniéndose después entre 0,65 y 0,71UI/Kg/d (Figura 2).

### **Grado de control y factores predictores del control a largo plazo.**

La HbA1c descendió de  $10,3 \pm 2,5\%$  a  $6,5 \pm 1,6\%$  al año del debut, manteniéndose estable los primeros 5 años entre  $6,2 \pm 1,6\%$  y  $6,5 \pm 1,5\%$ . Posteriormente la HbA1c media anual se situó entre  $7,0 \pm 1,5$  y  $7,4 \pm 1,2\%$  del sexto al onceavo año, y posteriormente entre  $7,4 \pm 1,2\%$  y  $7,9 \pm 1,8\%$  (Figura 3).

La HbA1c media durante los 20 años de seguimiento fue  $7,34 \pm 1,2\%$ , siendo  $< 7\%$  ( $6,3 \pm 0,43\%$ ) en el 45% de los pacientes y  $> 7\%$  ( $8,1 \pm 0,99\%$ ) en el 55% de los pacientes. Los pacientes con HbA1c media durante el seguimiento  $< 7\%$  únicamente diferían de forma significativa ( $p < 0,0001$ ) de los que presentaban durante el seguimiento una HbA1c  $> 7\%$  en la hemoglobina glicada media al año del debut ( $5,7 \pm 1,05$  vs  $7,3 \pm 1,7$ ), a los 5 años ( $5,6 \pm 0,66$  vs  $7,3 \pm 1,4$ ) y a los 10 primeros años tras el debut ( $6,0 \pm 0,55$  vs  $7,8 \pm 1,1$ ).

La HbA1 media a los 12 meses del debut fue de  $6,5 \pm 1,6$ . El 70,9% de los pacientes de que disponemos del dato exacto de HbA1c a los 12 meses (86) presentaba una HbA1c  $< 7\%$  y un 29,1% presentaba una HbA1c  $> 7\%$ . Del 70,9% de pacientes con buen control inicial el 80,3% mantuvieron una HbA1c media por debajo de la media del grupo (7,3%) en los años posteriores. Del 29,1% de pacientes con peor control inicial el 68% mantienen a lo largo del seguimiento una HbA1c por encima de la media grupal (figura 4). Estos datos sugieren que la HbA1c al año del debut puede predecir el control global en los años posteriores de seguimiento.

### **Peso corporal y tratamiento de otros factores de riesgo cardiovascular.**

El IMC medio en el momento del diagnóstico fue  $20,98 \pm 3,64$  kg/m<sup>2</sup>, y se incrementó de forma progresiva hasta  $26,74 \pm 4,59$  Kg/m<sup>2</sup> al final del seguimiento (Figura 5).

Al final del seguimiento también se objetivó que el 30% de los pacientes acabaron recibiendo tratamiento hipolipemiante, el 25% con tratamiento antiagregante y el 21% con tratamiento hipotensor. (Figura 6)

### **Prevalencia de complicaciones tardías y relación con el control glucémico.**

En el periodo de estudio el 15% (n=22) de los pacientes desarrollaron retinopatía entre los 12 y 20 años del seguimiento. Se trataba de retinopatía no proliferativa excepto en dos de ellos que evolucionó a proliferativa (figura 7). El 7,5% (n=11) de los pacientes presentó microalbuminuria entre los 11 y 20 años de seguimiento y una insuficiencia renal a los 19 años de evolución (figura 8). El 9,6% (n= 14) desarrolló polineuropatía clínica entre los 8 y 18 años del seguimiento (figura 9). Finalmente 6 pacientes desarrollaron manifestaciones clínicas de macroangiopatía (Figura 10).

Los pacientes que desarrollaron retinopatía y/o microalbuminuria (n=32) comparados con los que no la presentaban tenían en el momento del diagnóstico mayor edad ( $29,7 \pm 13,3$  vs  $22,0 \pm 7,8$ ;  $p<0,05$ ), tendencia a menos requerimientos de insulina ( $0,39 \pm 0,28$  vs  $0,53 \pm 0,34$ UI/Kg/d;  $p=0,05$ ) y una HbA1c más baja ( $8,5 \pm 1,8$  vs  $10,5 \pm 2,5$ %  $p<0,05$ ).

Durante el seguimiento el 27,2% de los pacientes que presentaron HbA1c>7% desarrollaron retinopatía diabética y/o nefropatía diabética incipiente, mientras que solo el 15% de los que presentaron una HbA1c<7% desarrollaron dichas complicaciones; sin embargo no hubo diferencias significativas en la HbA1c media dentro de un mismo grupo entre los que desarrollaron RTD y/o NTD y los que no.



## Discusión

El presente estudio muestra que la utilización de diferentes pautas de insulinoterapia intensiva desde el debut de la DM1 permite mantener un control glucémico adecuado a largo plazo en una proporción importante de pacientes. Refleja además la relevancia de los valores de hemoglobina glicada alcanzados al año del diagnóstico pues permiten predecir la mejor o peor evolución de la enfermedad en los años siguientes. Por otro lado la prevalencia de complicaciones observadas en esta población es claramente inferior a la descrita en estudios previos<sup>7,17</sup>.

En nuestra muestra de pacientes con diabetes mellitus tipo 1, a los cuales se les ofreció desde el principio una terapia intensiva acorde con sus necesidades, se objetivó una HbA1c media durante los 20 años de seguimiento de  $7,3 \pm 1,2\%$ . Este resultado es acorde con los obtenidos en la rama de tratamiento intensivo del estudio Diabetes Complications and Control Trial (DCCT)<sup>3</sup>. En dicho estudio se compararon dos grupos de pacientes con diabetes mellitus tipo 1, uno tratado con terapia intensiva y otro con terapia convencional durante un periodo de 6,5 años. El control glucémico obtenido en términos de HbA1c fue de 7,3% (en el grupo de terapia intensiva) vs 9,1% (en el grupo de terapia convencional). Posteriormente en el estudio Epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC)<sup>5</sup> esos mismos grupos fueron seguidos durante 7 años más, en esta ocasión ambos bajo régimen de terapia intensiva. En esta prolongación del estudio no se obtuvieron diferencias significativas en la HbA1c media (7,9% vs 8,3%) entre los dos grupos, sin embargo el desarrollo de complicaciones fue mayor en el grupo que procedía de la terapia convencional en el DCCT. Los resultados obtenidos en nuestro centro utilizando los diferentes avances en el tratamiento de la diabetes tipo 1, son equiparables a los obtenidos en el régimen de ensayo clínico y superiores a los publicados en otras poblaciones en situación de atención clínica habitual.

En nuestra muestra de pacientes podríamos diferenciar dos grupos, aquellos que presentaron HbA1c < 7% durante el primer año (HbA1c:  $5,7 \pm 1,05$ ) vs aquellos que tenían una HbA1c > 7% al año del diagnóstico (HbA1c:  $7,3 \pm 1,7\%$ ). Pudimos comprobar cómo los pacientes del primer grupo mantuvieron mejores cifras de HbA1c a lo largo de la evolución de la enfermedad, siendo a los 5 años la HbA1c media de  $5,6 \pm 0,66\%$  vs  $7,3 \pm 1,4\%$ , y a los 10 años de  $6,0 \pm 0,55\%$  vs  $7,8 \pm 1,1\%$ .

Al analizar los factores predictores del grado de control glucémico a lo largo del seguimiento, la HbA1c al año del diagnóstico fue el único predictor. Los factores relacionados con el deterioro de la función de la célula beta (clínica al diagnóstico, valor del péptido C) y el título de ICAS no se relacionaron con el control glucémico. En conjunto todo ello sugiere que probablemente la terapia utilizada y la adhesión a la misma son los factores fundamentales para alcanzar y mantener el control glucémico a largo plazo en DM1. La utilidad clínica de estos hallazgos, por tanto, residiría en la identificación en el primer año de seguimiento de aquellos pacientes con riesgo de mantener peor control a largo plazo y que, en consecuencia, podrían beneficiarse de intervenciones adicionales dirigidas a mejorar el control glucémico

En cuanto al desarrollo de complicaciones en nuestro grupo de estudio destaca la disminución de la prevalencia de complicaciones obtenida con el uso de la terapia intensiva con respecto a las descritas hasta ahora en otros grupos de pacientes con DM 1 de larga evolución. Por ejemplo en el estudio de Wisconsin<sup>7</sup> la prevalencia de retinopatía diabética en una cohorte de 590 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 diagnosticados entre 1987-1992 y seguidos activamente, vemos que a los 10 años de seguimiento fue del 47 % (con un 0,3% de retinopatía proliferativa) y a los 20 años del 86% (con un 8% de retinopatía diabética proliferativa). En nuestro estudio la prevalencia de retinopatía fue de 0% a los 10 años y del 15% a los 20 años (presentando únicamente 2 pacientes retinopatía proliferativa) Probablemente la baja prevalencia de complicaciones microangiopáticas observadas en nuestro estudio esté en relación con el buen control glucémico medio alcanzado en nuestros pacientes desde las fases iniciales de la enfermedad y mantenido a lo largo de la evolución.

La relevancia del control glucémico en la incidencia y prevalencia de las complicaciones microangiopáticas fue claramente demostrada con los resultados del DCCT en donde se comprobó que los pacientes que seguían terapia intensiva presentaban menos complicaciones micro<sup>4,18</sup> y macrovasculares<sup>5,19,20</sup> que el grupo de terapia convencional en relación al mejor control glucémico. En este estudio se disponía de datos de pacientes seguidos durante 6,5 años, en nuestro caso tenemos datos de 147 pacientes con un seguimiento ininterrumpido durante una media de 10 años de los cuales 34 fueron seguidos durante 20 años. En el DCCT/EDIC también se comprobó que la optimización precoz del control de la glicemia suponía una mejor evolución de la enfermedad, no tanto en términos de la HbA1c media (no hubo diferencias significativas en la de los dos grupos en el DCCT/EDIT a largo plazo,

aunque en nuestro grupo sí en los primeros 10 años de seguimiento, posteriormente tampoco) sino en cuanto al desarrollo de complicaciones. Nosotros no hemos hallado diferencias significativas entre el grupo de mejor control y el de control no tan óptimo, probablemente porque no ha dado tiempo a desarrollo de más complicaciones, gracias en parte a los efectos de la terapia intensiva.

Al hecho demostrado de que el control glucémico inicial tiene efectos a largo plazo se le ha denominado “memoria metabólica”<sup>21</sup> Los mecanismos implicados en esta “memoria metabólica” están relacionados con el efecto de la glicemia sobre la glicación no enzimática de proteínas y lípidos celulares, y el exceso de especies moleculares de nitrógeno y oxígeno reactivas celulares, en especial las originadas en las proteínas mitocondriales glicadas. La hiperglucemia intracelular aguda da lugar al exceso de producción de superóxido a nivel mitocondrial, este sería el mecanismo inicial básico en la activación de todas las demás vías que intervienen en la patogenia de las complicaciones diabéticas<sup>22</sup> (como el flujo de la vía del poliol, el aumento de formación de AGE, la activación de la proteincinasa C y el NF-KB y el aumento de flujo de la vía de la hexosamina). La hiperglucemia crónica da lugar a una glicación de las proteínas mitocondriales, por lo que aunque la glucemia se normalice posteriormente, las mitocondrias glicadas continúan produciendo un exceso de superóxido activando las mismas vías que la hiperglucemia aguda que intervienen en la generación de las complicaciones diabéticas. Por tanto el daño endotelial debido al mal control glucémico en los pacientes con diabetes tipo 1 se podría explicar por dos vías: hiperglucemia aguda genera radicales libres durante la utilización de la glucosa en las mitocondrias y la hiperglicemia crónica mediante la glicación no enzimática de las mitocondrias perpetua la generación de superóxido y otras especies reactivas de celulares favoreciendo la aparición de complicaciones vasculares.

## Conclusiones

- 1- La utilización de diferentes pautas de insulino terapia intensiva desde el debut de la DM1 permite mantener un buen control glucémico a largo plazo.
- 2- Un valor de HbA1c  $>7\%$  al año de debut se asocia con peor control posterior.
- 3- La baja prevalencia de complicaciones tardías probablemente esta relacionada con el mantenimiento de un buen control glucémico desde las fases iniciales de la enfermedad.
- 4- La ausencia de relación significativa de las complicaciones con el control glucémico puede deberse a la baja prevalencia de complicaciones y buen control medio de la población estudiada.

## Bibliografía

- 1- Grieco FA, Vendrame F, Spagnuolo I, Dotta F. Innate immunity and the pathogenesis of type 1 diabetes. *Semin Immunopathol.* 2010; 10.
- 2- Miura J, Uchigata Y. Latest overview of type 1 diabetes mellitus. *Nippon Rinsho.* 2008;66:1397-1404
- 3- 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;329:977-986.
- 4- Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA.* 2004;287: 2563-2569
- 5- 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;353:2643-2653
- 6- McCoy EK, Wright BM. A review of insulin pen devices. *Postgrad Med.* 2010; 122:81-88.
- 7- Palta M, LeCaire T. Managing type 1 diabetes: trends and outcomes over 20 years in the Wisconsin Diabetes Registry cohort. *WMJ.* 2009; 108:231-235.
- 8- Bell RA, Mayer-Davis EJ, Beyer JW, D'Agostino RB Jr, Lawrence JM, Linder B, Liu LL, Marcovina SM, Rodriguez BL, Williams D, Dabelea D; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Diabetes in non-Hispanic white youth: prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care.* 2009; 32 Suppl 2:S102-111.

- 9- Lawrence JM, Mayer-Davis EJ, Reynolds K, Beyer J, Pettitt DJ, D'Agostino RB Jr, Marcovina SM, Imperatore G, Hamman RF; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Diabetes in Hispanic American youth: prevalence, incidence, demographics, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2009 ; 32 Suppl 2: S123-132.
- 10- Marília B. Gomes, Simone H. Castro, Tatiana Garfinkel, Luis Maurício P. Fernandes, Edna F. Cunha, Vagner I. Lobão. Glicemic control in prepubertal and pubertal patients with diabetes type 1 – a one year ambulatory follow-up . *J Pediatr (Rio J)* 2001; 77: 41-44
- 11- Moore DJ, Gregory JM, Kumah-Crystal YA, Simmons JH. Mitigating micro-and macro-vascular complications of diabetes beginning in adolescence. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5: 1015-1031. Review
- 12- Rodrigues TC, Pecis M, Canani LH, Schreiner L, Kramer CK, Biavatti K, Macedo B, Esteves JF, Azevedo MJ. [Characterization of patients with type 1 diabetes mellitus in southern Brazil: chronic complications and associated factors. *Rev Assoc Med Bras*. 2010; 56: 67-73.
- 13- Olsen BS, Johannesen J, Sjølie AK, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Thorsteinsson B, Pramming S, Marinelli K, Mortensen HB. Metabolic control and prevalence of microvascular complications in young Danish patients with Type 1 diabetes mellitus. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *Diabet Med*. 1999; 16:79-85.
- 14- 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: 410–415.
- 15- 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: 1143–1152
- 16- Mooradian AD, Chehade J. Implications of the UK prospective diabetes study: questions answered and issues remaining. *Drugs Aging*. 2000; 16:159-164. Review.

- 17- Palta M, LeCaire T. Managing type 1 diabetes: trends and outcomes over 20 years in the Wisconsin Diabetes Registry cohort. *WMJ*. 2009;108:231-235.
- 18- Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA*. 2003;290:2159-2167
- 19- Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial; Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2003; 348:2294- 2303.
- 20- Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes* 2002; 51:2637-2641.
- 21- Antonio Ceriello. La “memoria metabólica” inducida por la hiperglucemia: el nuevo reto en la prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8:12C-18C
- 22- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414:813-820

**FIGURAS:**

FIGURA 1: Evolución del tratamiento:

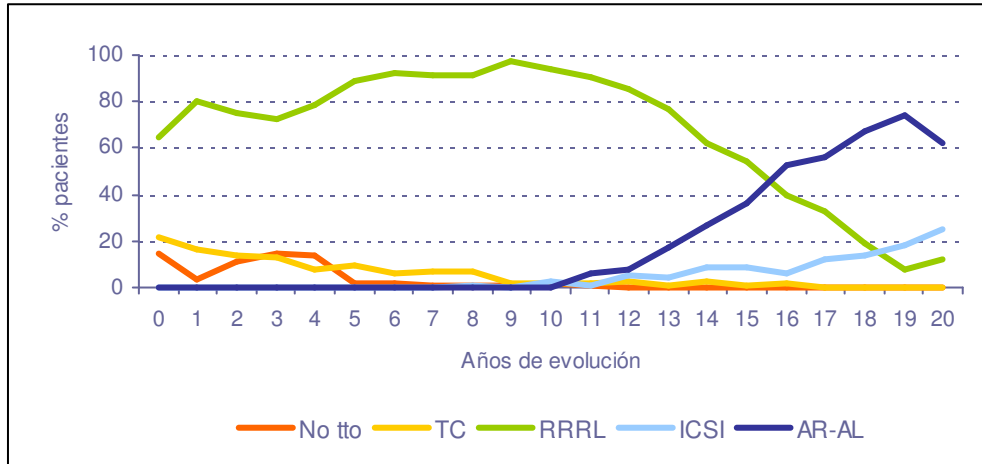


FIGURA 2: Requerimientos de insulina (U/Kg/día) a lo largo del seguimiento:

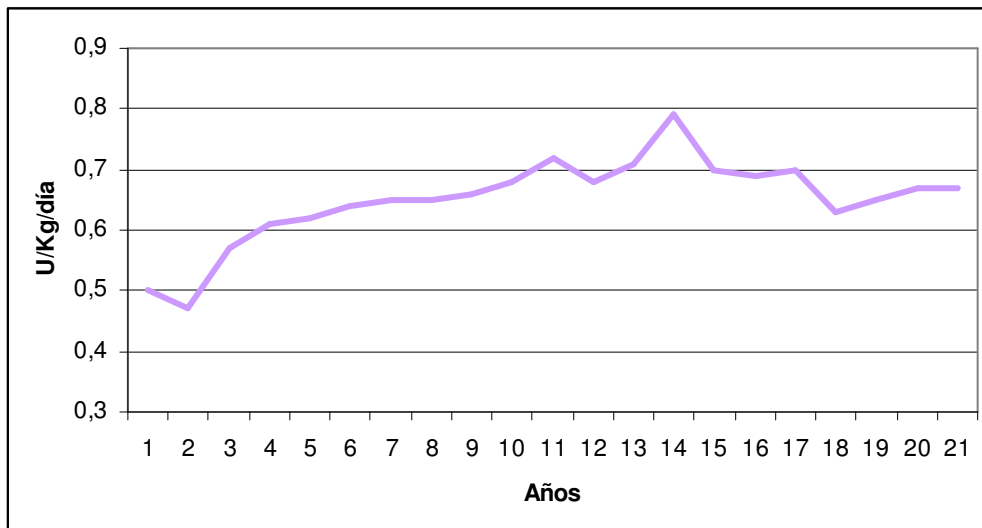




FIGURA 3: Evolución de la HbA1c media anual durante el seguimiento:

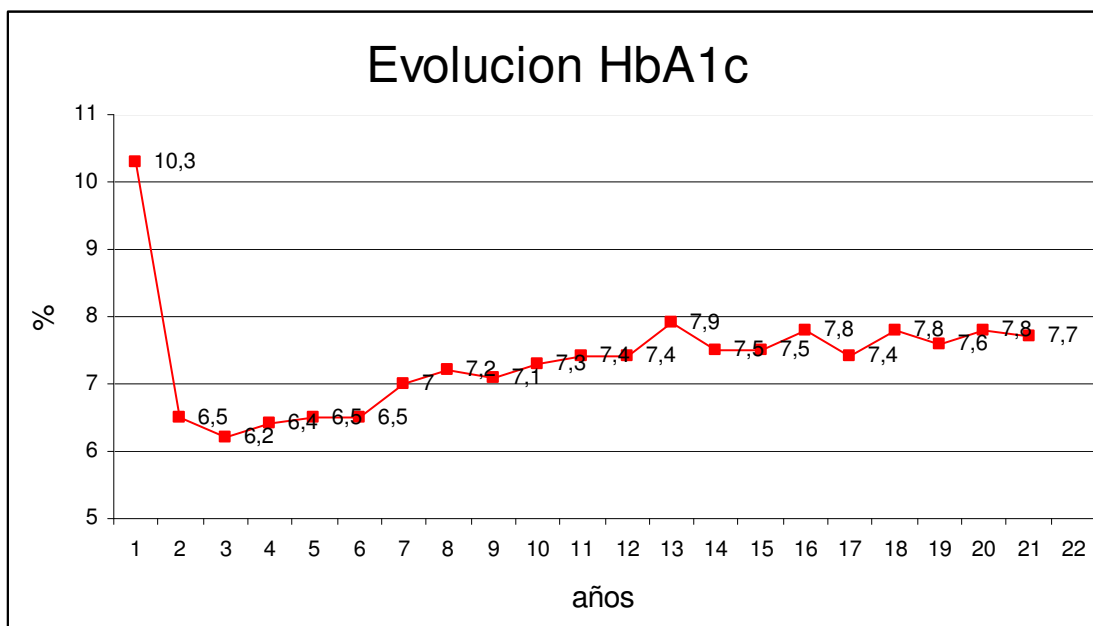


FIGURA 4: Relación entre HbA1c media al año del debut y HbA1c media en los años posteriores de seguimiento.

Total pacientes 86		HbA1c(%) 1-20 años		
		< 7'3	> 7'3	Total
HbA1c(%) en el 1º año	<7	49(57%)	12(14%)	61(70,9%)
	>7	8(9,3%)	17(19,8%)	25(29,1%)
	Total	57(66,3%)	29(33,8%)	100%

FIGURA 5: Evolución del IMC(K/m2) durante el seguimiento

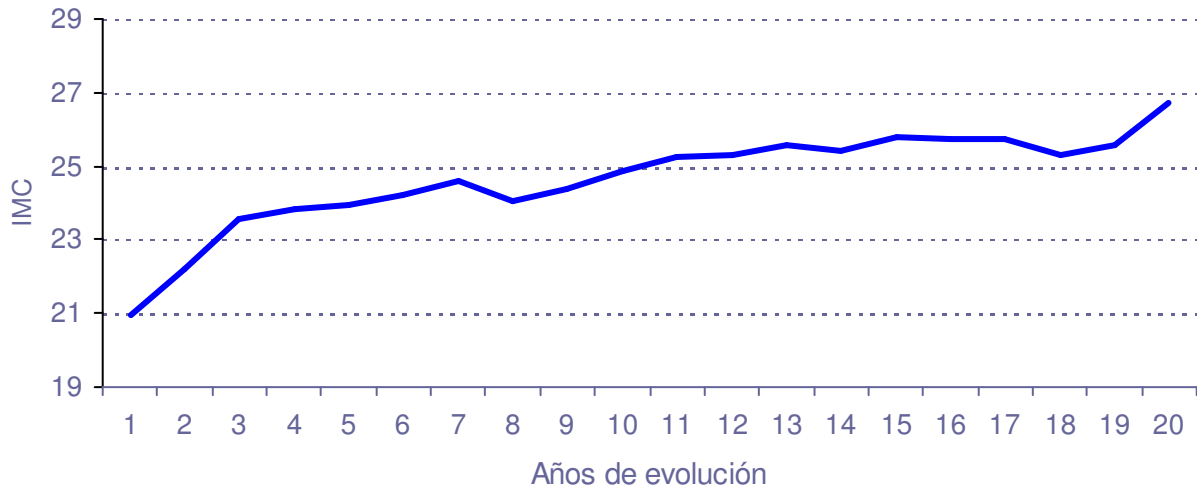


FIGURA 6: Proporción de pacientes con tratamiento hipolipemiante (Hipolip) antiagregante (antiag) e hipotensor (hipota) durante el seguimiento:

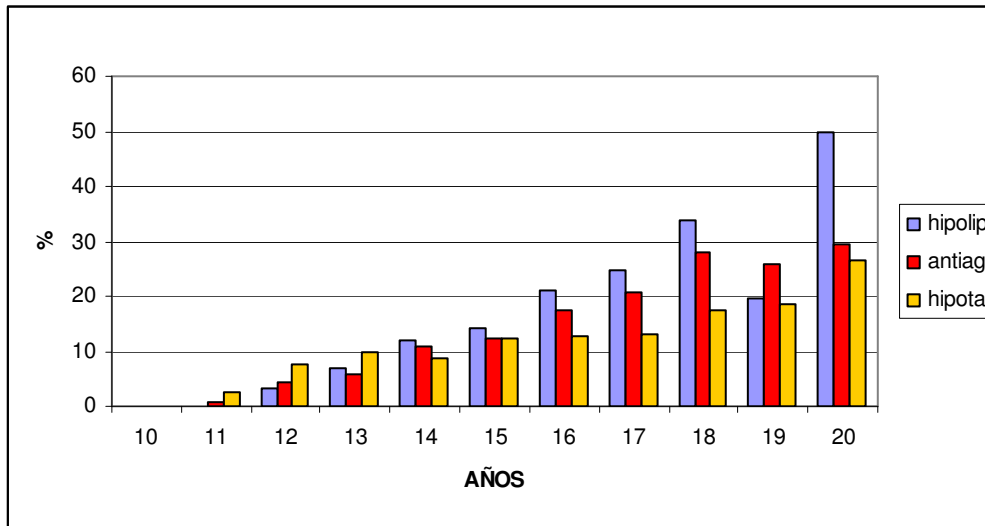


FIGURA 7: Prevalencia de retinopatía por año de seguimiento.

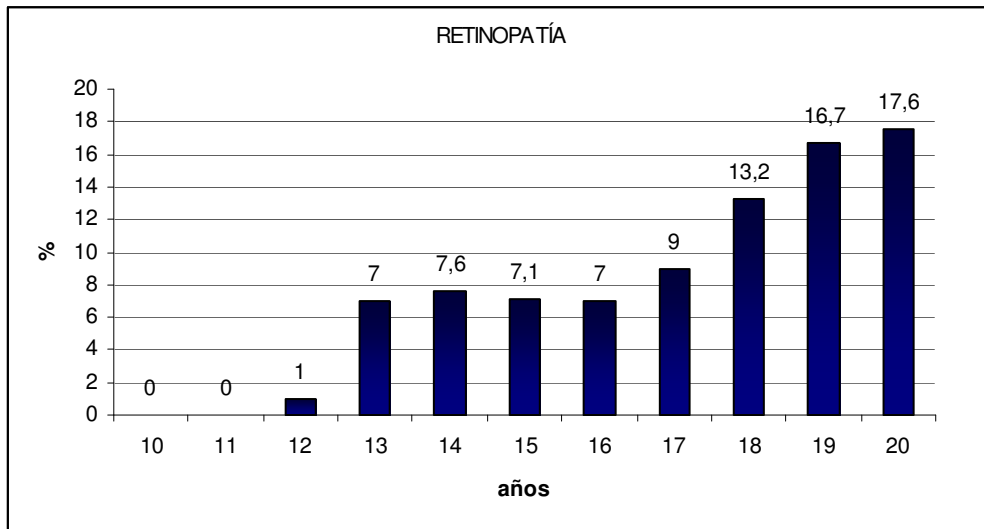


FIGURA 8: Prevalencia de nefropatía incipiente (microalbuminuria) por año de seguimiento:

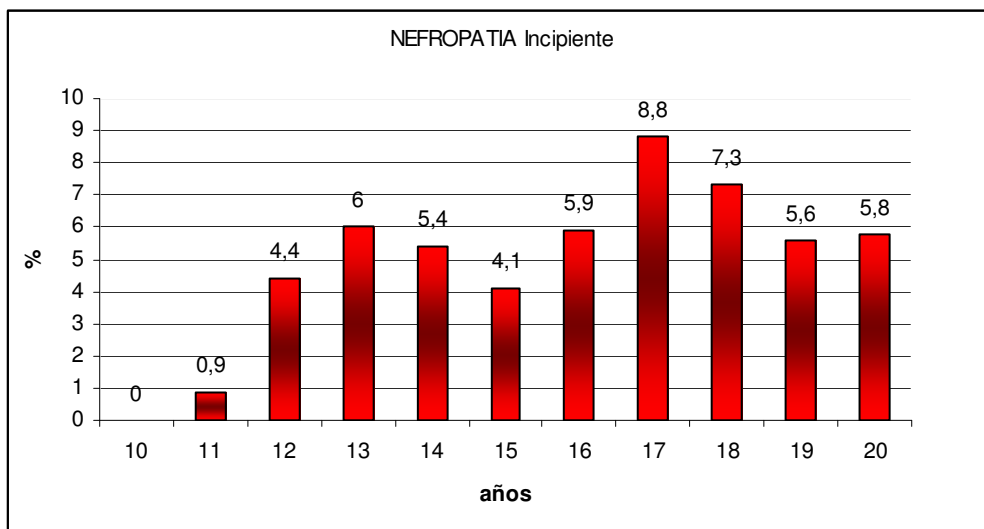


FIGURA 9: Prevalencia de polineuropatía por año de seguimiento:

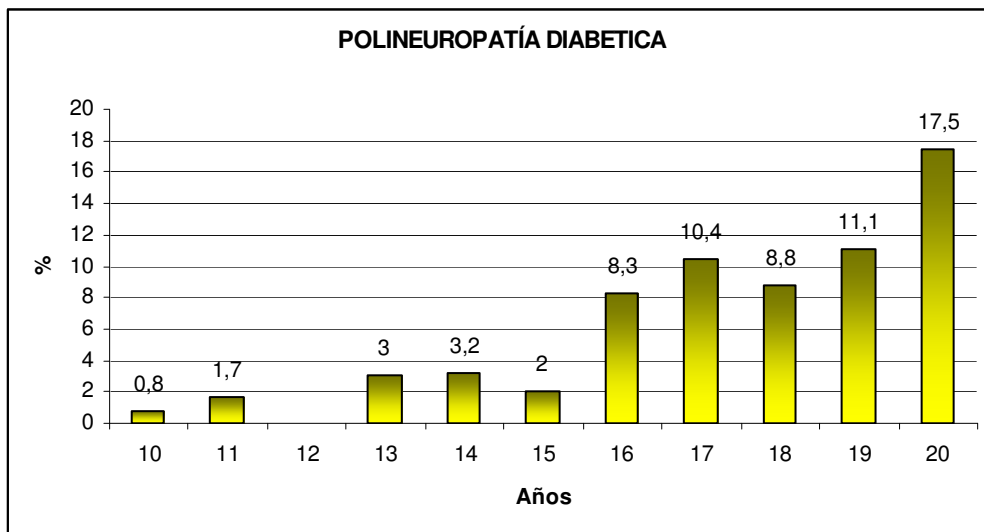


FIGURA 10: Prevalencia de complicaciones macroangiopáticas por año.

