

EFEECTO DE LA HEMOGLOBINA

GLICOSILADA SOBRE LAS

COMPLICACIONES MICROVASCULARES

EN LA DM TIPO1 EN LA POBLACIÓN DE

TENERIFE SUR

TRABAJO FINAL DE GRADO

CAROLINA ABREU GARCÍA

SEPTIEMBRE, 2019



Universidad
de La Laguna

Nota aclaratoria

Este trabajo ha sido desarrollado junto a Elsa Delgado Lorenzo y Sandra Luis Mesa bajo la tutorización de Ignacio Llorente y Bruno García y presentado en el XXIII Congreso de Estudiantes de la Salud.

Se adjunta Documento de Conformidad para la presentación de la memoria y defensa como Trabajo Fin de Grado firmado por ambos tutores.

CAROLINA ABREU GARCÍA
SEPTIEMBRE, 2019

ÍNDICE

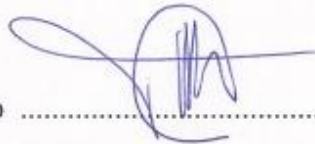
Conformidad para la presentación de la memoria y defensa	3
Introducción	5
Definición.....	5
Epidemiología	5
Clasificación	6
Etiología y fisiopatología.....	7
Presentación clínica.....	10
Diagnóstico	14
Tratamiento.....	15
Justificación	18
Objetivos	19
Material y métodos	19
Resultados	20
Análisis descriptivo de la población.....	22
Comparación de medias de HbA1c según presentan o no complicaciones.....	24
Análisis individual de las complicaciones	25
¿Influye la HbA1c en la aparición de complicaciones?.....	28
¿Influye en qué momento está alterada la HbA1C?.....	29
Discusión	31
Conclusiones	35
Bibliografía	36

**Congreso de estudiantes de Ciencias de la Salud
Conformidad para la presentación de la memoria y defensa**

Dr/Drs Ignacio Llorente Gómez de Segura y Bruno Francisco García Bray, tutor/tutores del trabajo titulado "EFECTO DE LA HbA1c SOBRE LAS COMPLICACIONES MICROVASCULARES EN LA DM-1 EN LA POBLACIÓN DE TENERIFE SUR" realizado por los alumnos Carolina Abreu García, Elsa Delgado Lorenzo y Sandra Luis Mesa, damos nuestra aprobación para la presentación de la memoria y a su defensa en el XXIII Congreso de Estudiantes de Ciencias de la Salud, actividad evaluable para el Trabajo de Fin de Grado.

La Laguna, 9 de MARZO de 2015.

Firmado



Firmado



EFECTO DE LA HBA1C SOBRE LAS COMPLICACIONES MICROVASCULARES EN LA DM 1 EN LA POBLACIÓN DE TENERIFE SUR

Autores:

Carolina Abreu García
Elsa Delgado Lorenzo.
Sandra Luis Mesa.

Nombre del tutor del trabajo:

Ignacio Llorente Gómez de Segura
Bruno Francisco García Bray

INTRODUCCIÓN

Definición:

La Diabetes Mellitus (DM) es un conjunto heterogéneo de enfermedades metabólicas crónicas que se caracterizan fundamentalmente por la hiperglucemia. Los procesos patogénicos involucrados en su desarrollo van desde la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas, hasta la resistencia periférica a la acción de la insulina, aunque la base no es otra que la deficiencia en la acción de la insulina en sus tejidos diana, lo que dará lugar a anomalías en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas. [1][3]

El trastorno metabólico es resultado de un déficit relativo o absoluto de secreción de insulina, o de alteraciones en su mecanismo de acción o de ambos factores a la vez. Es característico el desarrollo de complicaciones crónicas, macro y microvasculares a largo plazo, debidas a la hiperglucemia crónica: daño, disfunción o fallo de varios órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. [2]

Epidemiología

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica cuya incidencia está en aumento, siendo la enfermedad endocrinológica más frecuente y, además, una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo occidental debido a las complicaciones sistémicas que se producen a lo largo de su evolución.

Es difícil estimar la verdadera prevalencia de la DM. En España, la prevalencia global conocida se sitúa en torno al 6%, siendo superior al 12% a partir de los 55 años en ambos sexos. Algunos estudios estiman la prevalencia total (suma de diabetes conocida junto con ignorada o no diagnosticada) en aproximadamente el doble de la DM conocida. [1]

La forma más frecuente de DM es la tipo 2, que representa aproximadamente el 80-90% del total de casos, siendo en gran medida consecuencia de una serie de factores entre los que encontramos una mayor longevidad de la población, el progresivo incremento de la obesidad, el sedentarismo y el tabaquismo (factor importante por su contribución a la producción de insulinoresistencia). Un 5-10% se corresponde con los casos de DM tipo 1. La edad es un factor condicionante en su aparición, siendo el pico más acusado alrededor de los 12 a los 14 años de edad, aunque parece haber aumentado su aparición a partir de los 20 años en numerosos países, entre ellos España. El resto se debe a otras causas (tabla de clasificación). [1] [3]

Se calcula que la incidencia mundial de diabetes se doblará en el año 2030 respecto a la del año 2000, estimándose en España un incremento aproximado de un 40% en el mismo periodo de tiempo. Hay que destacar que el 50% de los individuos con DM2 no han sido diagnosticados debido al carácter silente de la enfermedad y el 20% de los pacientes recientemente diagnosticados presentan datos de complicaciones crónicas en el momento del diagnóstico. [1]

Clasificación:

1. *Diabetes Mellitus tipo 1*: se origina por la destrucción de las células beta pancreáticas, que conduce a deficiencia absoluta de insulina y propensión a la cetoacidosis, pudiéndose diferenciar:
 - *Tipo 1A*: mediada inmunológicamente.
 - *Tipo 1B*: Idiopática.
2. *Diabetes Mellitus tipo 2*: se origina por asociación de insulinoresistencia y secreción deficiente de insulina, pudiendo predominar la insulinoresistencia o el déficit secretor relativo, aunque el déficit de insulina es condición indispensable para su aparición.
3. *Otros tipos específicos*:
 - a) **Defectos genéticos en la función de la célula beta**: se caracterizan por comenzar en edades tempranas y, entre ellas, encontramos la diabetes tipo MODY (*maturity onset diabetes of the Young*) o diabetes del adulto en el joven y la diabetes mitocondrial.
 - b) **Defectos genéticos en la acción de la insulina**: resistencia insulínica tipo A, leprechaunismo, el síndrome de Rabson-Mendenhall y la diabetes lipoatrófica.
 - c) **Enfermedades del páncreas exocrino**: pancreatitis, pancreatectomía, tumores, fibrosis quística y hemocromatosis.
 - d) **Asociada a endocrinopatías**: acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostinoma y aldosteronoma.
 - e) **Diabetes inducida por sustancias químicas** (vacor, pentamidina, glucocorticoides, tiazidas, alfa-interferón, etc).
 - f) **Infecciones** (rubéola congénita, citomegalovirus, etc)
 - g) **Formas poco comunes de diabetes mediada por mecanismo inmunitario.**
 - h) **Otros síndromes genéticos asociados a diabetes mellitus**: Síndrome de Down, Klinefelter, Síndrome de Turner, Síndrome de Wolfram, etc.
4. *Diabetes gestacional*: es aquella diabetes que se diagnostica o inicia durante la gestación.

DIABETES MELLITUS TIPO 1	A. Mediada inmunológicamente	
	B. Idiopática	
DIABETES MELLITUS TIPO 2		
OTROS TIPOS	A. Defectos genéticos en la función de la célula β	MODY Diabetes mitocondrial
	B. Defectos genéticos en la acción de la insulina	Resistencia insulínica tipo A Leprechaunismo Rabson-Mendenhall Diabetes lipoatrófica
	C. Enfermedades del páncreas exocrino	Pancreatitis Pancreatectomía Tumores Fibrosis quística Hemocromatosis
	D. Asociadas a endocrinopatías	Acromegalia Síndrome de Cushing Glucagonoma Feocromocitoma Hipertiroidismo Somatostatinaoma Aldosteronoma
	E. Diabetes inducida por sustancias químicas (vacor, pentamidina, glucocorticoides, tiazidas, α -interferón, etc)	
	F. Infecciones (rubéola congénita, citomegalovirus, etc)	
	G. Formas poco comunes de diabetes mediada por mecanismo inmunitario	
	H. Otros síndromes genéticos asociados a diabetes mellitus	<ol style="list-style-type: none"> 1. Síndrome de Down 2. Síndrome de Klinefelter 3. Síndrome de Turner 4. Síndrome de Wolfram 5. Ataxia de Friedreich 6. Corea de Huntington 7. Distrofia miotónica 8. Síndrome de Prader Willi
DIABETES GESTACIONAL		

Tabla 1: Clasificación de la diabetes [1][2]

Etiología y fisiopatología de la Diabetes Tipo 1:

Actualmente, la secuencia patogénica más admitida para el desarrollo de DM tipo 1A sería la siguiente: predisposición genética más agresión ambiental que implica una destrucción de las células beta por mecanismo autoinmunitario, que nos lleva a la aparición de DM. Por otra parte, los

individuos que padecen DM tipo 1B (idiopática) carecen de marcadores inmunológicos que indiquen la presencia de un proceso destructivo autoinmunitario de las células β . Sin embargo, desarrollan deficiencia de insulina y son propensos a la cetosis. [1]

Genética de la DM tipo 1A:

Existen muchas formas genéticas de diabetes tipo 1 A, y la mayoría están influidas por las moléculas HLA clase II. Es probable que estén relacionadas con la presencia de alteraciones inmunológicas que fomentan la pérdida de la tolerancia a los autoantígenos. [2]

Muchos de los genes responsables de la susceptibilidad a la diabetes son parecidos en diferentes países, con distinta frecuencia de los alelos específicos de dichos genes [5]. Se pueden identificar actualmente distintas formas monogénicas de diabetes tipo 1 A.

En EEUU, el riesgo de diabetes en la infancia es de alrededor 1/300. Existe un riesgo 15 veces mayor de padecer diabetes en los familiares de primer grado de un paciente con una DM1 pero es unas 150 veces menor que el riesgo que tiene un gemelo univitelino de un paciente con DM1 [6][7]. Aunque la población de riesgo en Japón es unas 15 veces menor que en EEUU, un gemelo univitelino en Japón presenta un riesgo similar al de uno en EEUU [8][9]. Esto sugiere que, cuando existe susceptibilidad genética, el riesgo de diabetes es extremadamente alto independientemente del lugar.

Debe tenerse en cuenta que la mayoría de las personas (>85%) en las que se desarrolla una DM1A no tienen un familiar de primer grado con la enfermedad. La frecuencia de casos esporádicos es el resultado, en parte, del hecho de que casi el 40% de la población general son portadores de alelos de alto riesgo para la DM1A.

La mayor incidencia de DM1A se encuentra en Finlandia y Cerdeña, con una tasa de incidencia anual en Finlandia que se aproxima a 50 de cada 100.000 niños. En las últimas cuatro décadas, la incidencia ha aumentado casi el triple, lo que sugiere la existencia de un importante cambio ambiental (bien sea un aumento de los factores causantes o disminución de los factores protectores).

Los loci más importantes que determinan el riesgo de DM1 se encuentran en el CMH en el cromosoma 6p21, en especial las moléculas HLA clase II (DR, DQ y DP) [10][11]. Además, los loci estándar de clase I (HLA A, B, C) influyen en la enfermedad, y es probable que otros loci del CMH que estén implicados en la función inmunitaria contribuyan al riesgo de diabetes [12]. El 90% de las personas que desarrollan DM tipo 1A portan el haplotipo HLA DR3-DQ2 o DR4-DQ8, o ambos.

Por otro lado, encontramos algunos haplotipos que confieren protección, como: DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602 está presente en el 20% de la población general y en menos del 3% de los pacientes con DM tipo 1 A. Un alelo de DR, DRB1*1401 parece proporcionar también una protección dominante [13]. Hay otros haplotipos de alto riesgo, que no son frecuentes, como

DQA1*0401, DQB1*0402 [14]. Se propuso, como una regla sencilla que la ausencia de ácido aspártico en la posición 57 de la cadena DQ β y la presencia de arginina en DQ α 52 se asocia con riesgo de diabetes [15]. Hay muchas excepciones a esta regla y es esencial el conocimiento de las secuencias completas (alelos), más que la dependencia de esta regla.

Enfermedades autoinmunitarias asociadas:

Dado que la DM1A es una enfermedad de mecanismo inmunitario que se desarrolla en personas genéticamente susceptibles, no es sorprendente encontrar que la mayoría de estos pacientes tengan, por lo menos, una enfermedad autoinmune más, siendo las más frecuentes: Tiroiditis de Hashimoto, Enf. Graves-Basedow, enfermedad celiaca, Enf. de Addison, vitiligo o anemia perniciosa.

ENFERMEDADES	TIPO*	PORCENTAJE*	PREVALENCIA ENFERMEDAD (%)
Enf. Addison	(21-hidroxilasa)	1,5%	0,5%
Enf. Celiaca	(transglutaminasa)	12%	6
Anemia perniciosa	(célula parietal)	21%	2,6%
Tiroiditis o enf. Graves	(peroxidasa o tiroglobulina)	25%	4%

Tabla 2: Enfermedades autoinmunitarias asociadas

**Tipo y porcentaje de autoanticuerpos presentes para cada enfermedad*

Factores ambientales:

La tasa de concordancia de DM tipo 1 en gemelos monocigóticos oscila entre el 30 y 70%, lo que apunta a que existen otros factores implicados, ya que si la enfermedad fuera puramente genética, dicha tasa debería ser aproximadamente del 100%. Además, al incremento experimentado en los últimos años en la incidencia de la DM tipo 1 (del 3%) apoya esta teoría.

Se han señalado numerosos factores ambientales que desencadenarían el proceso autoinmunitario en sujetos genéticamente predispuestos, aunque no está totalmente demostrado.

a) Infecciones

Existen evidencias que relacionan el papel de algunos virus con el desarrollo de la DM tipo 1. Entre los virus relacionados nos encontramos con: la rubéola, el virus de la parotiditis o el enterovirus (Coxsackie B). Estos agentes pueden infectar y destruir las células β pancreáticas mediante un efecto citolítico directo o a través de un daño autoinmune indirecto (mediante

mimetismo molecular: homología molecular entre el virus de la rubéola o la proteína P2-C del Coxsackie B4 e isoformas de la proteína GAB presentes en las células beta). [3]

b) Dieta

Se ha especulado sobre el papel de la proteína de la leche de vaca. Según algunas evidencias epidemiológicas e inmunológicas, tanto en humanos como en modelos animales de diabetes autoinmune, la introducción temprana de proteína de la leche de vaca parece factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 1.

En pacientes celíacos existe un riesgo mayor de desarrollar DM tipo 1. Además, estudios recientes realizados han sugerido la implicación de la exposición temprana (<3 meses) a los cereales con gluten [16][17] así como también la proteína de leche vaca y toxinas ambientales como las nitrosaminas, en la patogenia de la DM1, a través del desarrollo de autoinmunidad frente a islotes pancreáticos. Sin embargo, su verdadero papel en la patogénesis es todavía desconocido.

c) Estrés o condiciones climáticas.

Se ha postulado un gradiente epidemiológico norte-sur en la incidencia de DM tipo 1, que podría relacionarse con la exposición solar y a las concentraciones de vitamina D3 activa. Se ha observado que la vitamina D3 previene el desarrollo de la diabetes y, según estudios recientes, se han descubierto algunos polimorfismos en su receptor que se asocian con riesgo a padecer esta enfermedad.

Presentación clínica de la Diabetes Tipo 1:

La DM tipo 1 suele presentarse antes de los 30 años, siendo la pubertad el momento de mayor incidencia. Sin embargo, debemos tener en cuenta que edades superiores a los 30 años no excluyen la posibilidad de presentarla. Así mismo, aunque los pacientes con DM1 suelen ser delgados o tener un peso normal, el sobrepeso y la obesidad tampoco son criterios de exclusión.

El inicio de los síntomas suele ser brusco, relacionados con una hiperglucemia de días o semanas de evolución. Entre ellos se incluyen: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, astenia, alteraciones de la visión y enuresis (en niños). Debido a que las infecciones en ocasiones precipitan la presentación inicial, puede haber síntomas de infección como fiebre, dolor de garganta, tos o disuria. El inicio de los síntomas en ocasiones es insidioso, especialmente en personas mayores, y puede ocurrir en un periodo de tiempo que transcurre de semanas a varios meses.

Con frecuencia (alrededor de un 25-30%), el inicio de la DM1 se asocia con cetoacidosis diabética, manifestándose clínicamente como dolor abdominal, náuseas y vómitos. Se pueden observar distintos efectos sobre el estado mental, que oscilan desde un ligero mareo hasta un

profundo letargo e incluso coma si no se trata precozmente. Distintos factores como infecciones, traumatismos, o cirugía.

- *Complicaciones agudas:*

- Cetoacidosis diabética
- Síndrome hiperglucémico hiperosmolar
- Hipoglucemias

- *Complicaciones crónicas:*

1) **Microangiopatía diabética:**

a) **Complicaciones oculares:** el riesgo global de que un paciente con DM tipo 1 pierda completamente la visión se encuentra en torno al 5%. Puede darse:

- **Retinopatía diabética**

La retinopatía diabética es la complicación ocular más importante. Suele aparecer a partir de los 10 años del diagnóstico de la DM tipo 1, encontrándose en un 90% a los 15 años.

Esta complicación suele presentar un curso progresivo, aunque en sus primeras fases algunas lesiones pueden remitir de manera espontánea. La retinopatía simple, de fondo o no proliferativa, presenta microaneurismas, pequeñas hemorragias intrarretinianas y exudados. En esta fase la disminución de la agudeza visual puede ser moderada o nula, salvo cuando afecte a la mácula.

Si la retinopatía avanza, aparece obliteración de vasos con grandes parches acelulares que preceden a la oclusión de arteriolas terminales. También se presentan nidos de microaneurismas y vasos tortuosos denominados anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA), exudado blanco y algodonoso y hemorragias retinianas. En este momento, estaríamos ante una retinopatía preproliferativa o grave.

La velocidad de crecimiento de los neovasos es variable, pudiéndose producir adherencias al vítreo. La contracción del vítreo y las proliferaciones fibrovasculares producen desprendimiento por tracción de áreas de la retina, apareciendo también hemorragias en el vítreo.

Es una de las causas más importantes de pérdida de agudeza visual. El buen control de las glucemias resulta beneficioso. Otros factores de riesgo

para el desarrollo de dicha patología son: factores hormonales, genéticos (HLA-DR4) y la hipertensión arterial diastólica.

Es necesaria a partir de los cinco años del diagnóstico de la DM tipo 1 la valoración de fondo de ojo.

Como medidas terapéuticas se utilizan la fotocoagulación y la vitrectomía

- **Cataratas**
- **Glaucoma**

b) **Nefropatía diabética**

La DM es la tercera causa de insuficiencia renal avanzada. La nefropatía clínica ocurre en el 30%-40% de los casos de DM tipo 1, siendo más frecuente si la enfermedad comenzó antes de los 20 años.

Según su historia evolutiva se divide en cuatro periodos:

- *Nefropatía diabética incipiente*, caracterizada por microalbuminuria e hiperfiltración glomerular.
- *Nefropatía diabética clínica temprana*, con macroproteinuria (superior a 500 mg/24 h) e hipertensión arterial.
- *Nefropatía diabética clínica avanzada*, que junto a lo descrito en las anteriores, presenta una disminución del filtrado glomerular (depuración de creatinina por debajo de 50 mL/min).
- *Nefropatía diabética en etapa de insuficiencia renal avanzada*, siendo el filtrado glomerular inferior a 30 mL/min.

La evolución de la nefropatía conduce a una insuficiencia renal, aunque la velocidad de esta progresión es variable. El control metabólico en los estadios iniciales es un condicionante de dicha evolución, así como un mal control de la hipertensión arterial y la presencia de infecciones urinarias.

c) **Neuropatía diabética**

Diversas evidencias avalan la teoría de que la hiperglucemia *per se* es la principal responsable de esta complicación. Los tipos más relevantes son:

- **Neuropatía sensitiva**

Es la forma más común, pudiendo afectar al 65% a los 25 años de evolución de la DM. Suele ser simétrica e insidiosa y afectar a las extremidades inferiores, con una distribución denominada *en calcetín*. Los

síntomas son parestesias, calambres y dolor (pudiendo ser muy intenso, predominantemente nocturno y acompañado de hiperestesia).

La pérdida de sensibilidad es responsable de las úlceras neuropáticas que se presentan en los puntos de apoyo del pie (mal perforante plantar), así como de la artropatía neuropática (articulación de Charcot), que afecta preferentemente a las articulaciones de los dedos de los pies, las rodillas y las caderas.

○ **Mononeuropatía**

Existe una afección aislada de un par craneal o de un nervio periférico.

○ **Amiotrofia diabética**

Se caracteriza por un déficit motor asimétrico del psoas y del cuádriceps, asociado con dolor muy intenso, atrofia muscular y fasciculaciones.

○ **Neuropatía del sistema nervioso autonómico**

Es una complicación frecuente, aunque no se suele encontrar de forma aislada sino acompañada de manifestaciones de neuropatía sensitiva. Los signos más comunes son:

- Alteraciones de la sudación: presentan crisis de diaforesis profusa, localizada exclusivamente en la cara y la zona supraumbilical del tronco, en particular después de comer.
- Disfunción eréctil: frecuente en diabéticos de larga evolución, en relación con la afección simpática del plexo sacro.
- Vejiqa neurógena
- Gastroparesia diabética: dilatación átona del estómago que puede ser responsable de náuseas, vómitos o digestiones pesadas.
- Enteropatía diabética: consiste en diarreas líquidas, predominantemente nocturnas, que pueden acompañarse de incontinencia fecal. Se produce por una afección del plexo de Auerbach
- Hipotensión ortostática: por fracaso de los barorreceptores controlados por el sistema vegetativo. Puede ser muy grave y provocar caídas.

d) **Complicaciones cutáneas**

- Úlceras isquémicas
- Dermopatía diabética

- Necrobiosis lipoidea
- Bullosis diabeticorum
- Xantomatosis eruptiva
- Escleroderma diabeticorum
- Enfermedad de Dupuytren
- Síndrome del túnel carpiano
- Tendosinovitis flexora o *dedo en gatillo*
- Capsulitis del hombro

2) Macroangiopatía diabética

a) Aterosclerosis

3) Pie diabético

Se trata de una complicación crónica frecuente, estimándose que el 5% de la población diabética desarrollará una lesión de pie diabético. El riesgo acumulativo a lo largo de su vida puede llegar al 25% y entre el 5%-15% requerirá una amputación. En la patogenia se presentan como factores principales la vasculopatía, la neuropatía y un mal control metabólico. A ello se agregan factores ortopédicos e infecciosos.

Diagnóstico de la Diabetes Tipo 1:

Los criterios diagnósticos de la DM utilizados son los enumerados por la asociación americana de diabetes (ADA, 2015), consensuada con expertos de todo el mundo. [1][2]

ADA 2010
1) Glucemia plasmática al azar >200 mg/dl con clínica cardinal o crisis hiperglucémica. 2) Glucemia plasmática en ayunas >126 mg/dl 3) Glucemia plasmática a las 2 h de SOG >200mg/dl. 4) HbA1c >6,5%

Tabla 3: Criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus

*En ausencia de descompensación metabólica estos criterios, salvo 1, deben confirmarse repitiendo el análisis otro día, preferiblemente con la misma prueba diagnóstica.

Tratamiento de la Diabetes Tipo 1:

El tratamiento de la diabetes mellitus persigue los siguientes objetivos globales:

- Corrección del trastorno metabólico.
- Identificación de las situaciones de riesgo por las cuales aparecen complicaciones, para así prevenirlas o retrasarlas.
- Tratamiento de trastornos asociados (dislipemia, hipertensión arterial...)
- Ayuda para la corrección de conductas de riesgo tales como el tabaquismo.
- Contribución a la mejora de la calidad de vida del paciente.

Para que los resultados sean óptimos es preciso que dichos objetivos sean individualizados, de modo que sean consideradas las características específicas de cada paciente para emplear los instrumentos adecuados en cada caso (tipo y dosis de insulina, tipo de alimentación, contenidos educativos, técnicas de autocontrol, etc).

La glucemia debe ser lo más próxima posible a la normalidad y los parámetros de control más eficaces para evaluar este objetivo son la cifra de HbA1c y los registros personales de glucemia capilar. Podríamos decir, por tanto, que la meta es la normogluceemia estricta, que a pesar de ser alcanzable en más ocasiones de las que en principio se cree, su obtención requiere entrenamiento para ajustar continuamente la dosis de insulina e hidratos de carbono de la dieta.

Principales	Dieta
	Ejercicio
	Fármacos
Otros	Grado de reserva pancreática
	Hormonas de contrarregulación
	Variaciones en la absorción de insulina
	Alteraciones en la absorción de alimentos

Tabla 4: Elementos de los que depende el control metabólico

Las consideraciones descritas son importantes a la hora de comprender por qué, a pesar de los esfuerzos del paciente, a veces es difícil conseguir el comportamiento glucémico deseado. En general, un balance entre la ingestión de hidratos de carbono, las dosis de insulina y la actividad física permiten que haya una aproximación exitosa a la situación fisiológica.

Dieta:

Las características de la dieta no difieren sustancialmente de las recomendaciones efectuadas para la población adulta y sana, siempre y cuando exista una distribución adecuada de los hidratos de carbono a lo largo del día y ajustada a los perfiles de acción del tratamiento para su enfermedad. Esto es, la pauta de alimentación que se recomienda, además de la adecuada nutrición del paciente, debe contribuir a la consecución de la normoglucemia, la cual se alcanzará a través de un plan de alimentación que contemple la medición de calorías globales de los hidratos de carbono de cada ingesta. No se trata, en cualquier caso, de que haya alimentos prohibidos en virtud del contenido en hidratos de carbono, sino de controlar las cantidades. [4]

La prescripción dietética debe entenderse desde la perspectiva del trastorno crónico, no del cumplimiento de unas normas durante algunas semanas para perder algunos kilos de exceso. Se debe aplicar un programa a largo término en el que se introduzcan gradualmente los cambios y se establezca una conducta alimentaria adecuada a sus necesidades de cara a mejorar su calidad de vida y obtener un mejor control glucémico.

Existen recomendaciones nutricionales específicas para ciertas situaciones:

- Se recomienda una dieta que incluya hidratos de carbono derivados de la fruta, vegetales, cereales integrales, legumbres y productos lácteos desnatados.
- Tanto las dietas pobres en HC como las pobres en grasas son efectivas a corto plazo para la pérdida de peso (hasta un año de seguimiento). Sin embargo, la seguridad y efectividad de las dietas pobres en HC a largo plazo se desconoce. Los pacientes en tratamiento dietético con dietas pobres en HC necesitan monitorización del perfil lipídico, función renal y ajuste de la medicación hipoglucemiante si es necesario.
- El aporte de grasas saturadas debe ser inferior al 7% del aporte calórico total y se debe reducir al máximo la ingesta de ácidos grasos trans. La ingesta de colesterol debe ser inferior a 200 mg/día.
- Una ingesta proteica del 15-20% del aporte calórico total es apropiada en pacientes diabéticos en ausencia de insuficiencia renal. En estadios tempranos de insuf. renal se recomienda una reducción de la ingesta proteica a 0,8-1 g/kg de peso día, y a 0,8 g/kg peso día en estadios más avanzados puesto que ha demostrado mejorar la función renal.
- La ingesta de fibra diaria debe ser al menos de 14 g por cada 1.000 kcal de ingesta calórica.
- Se aconseja reducir la ingesta de sodio alrededor de 2.300 mg/día.
- No se contraindica el empleo de sacarosa.
- Los edulcorantes no calóricos o alcohólicos son seguros. La ingesta de alcohol debe limitarse a 1 unidad alcohólica/día en mujeres y 2 en varones.

Por otra parte, se concede especial importancia a las dietas ricas en fibras, a las que se atribuye el efecto de disminuir la hiperglucemia posprandial debido a que retrasan la absorción intestinal de los glúcidos, alargando el tiempo de tránsito. Así mismo, la distribución de las calorías a lo largo del día es importante en los diabéticos en tratamiento con insulina para evitar las hipoglucemias.

Ejercicio físico:

La realización de ejercicio físico regular constituye, junto con una dieta equilibrada, uno de los pilares básicos en el tratamiento de la DM. A pesar de que su recomendación por parte de médicos es una práctica muy generalizada, suele ser imprecisa.

Se debe distinguir el efecto del ejercicio agudo en pacientes bien controlados y mal controlados del efecto del ejercicio crónico. En pacientes bien controlados, el ejercicio agudo promoverá la captación celular de glucosa por el músculo, lo que va a repercutir en una disminución progresiva de la glucemia. El mismo ejercicio agudo, pero en situaciones de hiperglucemia y bajas concentraciones de insulina en plasma, provocará el efecto inverso: aumento de cuerpos cetónicos, incremento de las hormonas de contrarregulación, aumento de gluconeogénesis e incapacidad del músculo para retirar glucosa. Es decir, la glucemia aumentaría aún más. [4]

Siempre que sea posible, se debe llevar a cabo el ejercicio en periodo posprandial tardío, alejado de la última dosis de insulina.

Debe realizar, previo al comienzo del ejercicio, autocontroles glucémicos que le informen de la glucemia con la que va a comenzar la actividad física y, si es necesario, tomar alguna medida de precaución o de ajuste del tratamiento (ingesta de carbohidratos previos al comienzo si la glucemia es menor de 100 mg/dl, etc.) Es importante conocer la respuesta individual al ejercicio, que deberá haber sido instaurado de manera gradual.

Contraindicaciones relativas para la realización de ejercicio físico vigoroso o anaeróbico serían retinopatía diabética no proliferativa grave o retinopatía diabética proliferativa y neuropatía periférica grave.

Tratamiento Farmacológico:

El tratamiento con insulina es el indicado en los pacientes con diabetes tipo 1. La forma más fisiológica de administrar la insulina es por vía intraperitoneal, pero en la práctica es difícil salvo mediante diálisis peritoneal. La vía oral no es útil por la degradación digestiva de la insulina. La insulina cristalina por vía intramuscular consigue picos y duración de acción intermedios entre la vía intravenosa y subcutánea pero, a largo plazo, puede producir hematomas, dolor y fibrosis. Las vías de administración intravenosa y subcutánea son, en definitiva, las más utilizadas. Por vía intravenosa sólo es utilizable la insulina cristalina, sea inyectada directamente o bien diluida en

suero salino. Tiene una indicación en situaciones agudas porque su efecto comienza en pocos minutos, alcanzando su máxima acción en 1-2 horas, y desapareciendo a las 3-4 horas. [4]

Para un uso más prolongado, la vía preferida es la subcutánea por su fácil acceso, por permitir un almacén de insulina suficiente en el tejido graso y no plantear complicaciones importantes.

Pautas de insulinoterapia:

En la diabetes tipo 1 se utiliza, salvo contadas excepciones, el tratamiento denominado de intensificación, dados los beneficios que reporta en la evolución de la misma por la reducción que determina en la aparición de complicaciones.

a) Insulinoterapia en múltiples dosis (MDI)

Es una modalidad de tratamiento intensivo que consiste en la administración de insulina de acción corta (regular, lispro, aspártica o glulisina) antes de cada comida para controlar el pico de glucemia posprandial, junto con insulina de efecto prolongado o insulina de acción intermedia en una o varias dosis al día, para mantener la insulinemia basal.

b) Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI)

Modalidad de tratamiento intensivo que consiste en la administración de insulina de acción corta mediante una pequeña bomba conectada a un catéter que se sitúa en el tejido subcutáneo de la pared abdominal. La bomba libera insulina con un ritmo basal continuo a lo largo del día, que se puede programar hora a hora en función de las necesidades de insulina. Junto a esta infusión basal, el paciente debe programar la administración de bolos de insulina inmediatamente antes de cada comida. Los metaanálisis publicados reflejan una ligera mejoría del control glucémico, sin claras diferencias en cuanto a la incidencia de hipoglucemias cuando se compara con la terapia multidosis subcutánea en DM1.

JUSTIFICACIÓN:

La justificación de este estudio se basa en la evidencia de que la DM es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, debido a su prevalencia y al elevado número de muertes prematuras que provoca, al igual que su importante influencia sobre el riesgo cardiovascular. Un adecuado control de la enfermedad mejoraría no sólo la supervivencia, morbimortalidad y la calidad de vida del paciente sino que también reduciría los costes de las complicaciones crónicas.

Por tanto, este estudio nos permite conocer las características que presentan los pacientes con DM tipo 1 en Tenerife, valorando a través de la HbA1c glicosilada si presentan un adecuado

control metabólico y poder sacar conclusiones propias sobre su influencia en la aparición de complicaciones a largo plazo.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

El objetivo principal de este estudio es evaluar la relación existente entre los niveles de hemoglobina glicosilada y la aparición de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 de una muestra de población estudiada en las Consultas Externas del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria.

Objetivos secundarios:

- Revisión completa de las referencias existentes sobre la hemoglobina glicosilada como parámetro fundamental para el control glucémico (comprender el concepto, su utilidad y sus beneficios).
- Seguimiento de la evolución clínica y terapéutica del grupo de pacientes seleccionado en el HUNSC, desglosando las líneas convencionales de trabajo en el servicio médico y el impacto del control glucémico sobre la aparición de complicaciones.
- Verificar si las cifras de glucemia ajustadas (por ejemplo, HbA1c < 6%) pueden reducir la aparición de complicaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión de las historias clínicas de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 seguidos en las CCEE de Endocrinología del Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria.

Tipo de estudio

El presente estudio se define como un estudio observacional retrospectivo llevado a cabo en las Consultas Externas de Endocrinología del HUNSC (Tenerife), en las condiciones de la práctica clínica habitual. Para su realización, se incluyeron 212 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1.

Características de la muestra

Como características sociodemográficas se escogieron pacientes de ambos sexos, participando 113 hombres y 99 mujeres, con un rango de edad de 18 a 69 años y una media de $35,63 \pm 11,708$ años, pertenecientes al área sur y metropolitana de la provincia de Santa Cruz de

Tenerife, adscrita al Hospital Universitario de Nuestra Señora de la Candelaria. Todos ellos fueron diagnosticados de DM tipo 1 con un rango de evolución de la enfermedad de 1 a 54 años, media de $19,79 \pm 11,679$ años, existiendo 19 pacientes con un tiempo de evolución de la enfermedad desconocido.

Criterios de inclusión

Se ha incluido a todos aquellos pacientes, hombres y mujeres, que cumplieran los siguientes criterios:

- Edad > 18 años.
- Diagnóstico de DM tipo 1.
- Valor de HbA1c disponible:
 - a) Pacientes con complicaciones: media global de su HbA1c.
*Año de aparición de la complicación, HbA1c en el momento de la complicación, cinco años antes a la aparición de la misma, entre cinco y diez años antes, y diez años previos.
 - b) Pacientes sin complicaciones: media global de su HbA1c.
- Obtención del consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión:

Los criterios de exclusión fueron:

- No cumplir criterios de inclusión.
- Exitus: 1 paciente.
- Diabetes Mellitus tipo 2: 2 pacientes.
- No disponer del valor de HbA1c.

Desarrollo y parámetros del estudio

Para alcanzar el objetivo del estudio, se analizaron diversos parámetros clínicos y analíticos que permitieran caracterizar a la población diabética tipo 1 de Tenerife. Para ello, se obtuvieron datos de:

- Edad.
- Peso, talla e IMC.
- Tiempo de evolución de la enfermedad.
- Presencia de HTA y dislipemia (si $LDL > 100$ mg/dl).
- Hábitos tóxicos (tabaco y alcohol).
- Realización de ejercicio físico.
- Valores de HbA1c.
- Presencia de complicaciones macro y microvasculares (junto con el año de aparición).

- Existencia de hipoglucemias en el mes previo a la consulta.

Estudio estadístico

Para el estudio estadístico se recogieron los datos individuales en tablas de Microsoft Excel® y se procesaron mediante el programa SPSS® de International Business Machine en su versión 17.

Las variables cuantitativas se describen con medidas de centralización y de dispersión (media, mediana...). Las variables cualitativas se describen mediante las frecuencias absolutas (N) y relativas (%). Cuando se presentan dos columnas de porcentajes, estos hacen referencia a:

- **Porcentaje total (%)**: porcentaje sobre la suma de las respuestas válidas más los valores perdidos, es decir, sobre el total de la muestra en estudio.
- **Porcentaje válido (% válido)**: porcentaje sobre el total de respuestas válidas, es decir, con dato en la variable.

Cuando no hay valores perdidos, ambos porcentajes coinciden, por lo que sólo se muestra uno.

Estos test se han realizado en todos los casos bilaterales y con un nivel de significación estadística del 0,05. En los casos en los que aparece un p-valor inferior a 0,05, éste hace referencia a la existencia de significación estadística.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		Hba_Sanos	Hba_Compl	Hba_Todos
N		61	47	108
Parámetros normales ^{a,b}	Media	7,7461	9,1355	8,3507
	Desviación típica	1,37084	1,50273	1,58225
Diferencias más extremas	Absoluta	,151	,089	,089
	Positiva	,151	,089	,089
	Negativa	-,069	-,069	-,048
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,177	,611	,920
Sig. asintót. (bilateral)		,125	,850	,365

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Tabla 5: Prueba de Kolmogorov-Smirnov

Para conocer si aquellas variables cuantitativas con $n > 30$ seguían una distribución normal se realizó la Prueba de Kolmogórov-Smirnov. De esta manera se observó que, tanto la HbA1c de los pacientes sanos, sin complicaciones conocidas, como la de aquellos con complicaciones como la global siguen una distribución normal. No se han incluido en el test las medias por separado de arteriopatía, ACV y nefropatía porque su “n” es menor de 30 y, por tanto, hay que usar tests no paramétricos.

Posteriormente, con el objetivo de comparar las medias de HbA1c de pacientes con/sin complicaciones se usó la prueba T de student para muestras independientes (vemos la Hba1c media y la desviación estándar según si los pacientes presentan o no complicaciones). Se realiza el test de “U de Mann Whitney” para complicaciones tanto macrovasculares como microvasculares para muestras independientes, así como para cada complicación por separado: arteriopatía, ACV, cardiopatía, nefropatía, retinopatía y neuropatía.

Para la aparición de complicaciones macrovasculares y microvasculares obtenemos el exponencial B.

RESULTADOS

Análisis descriptivo de la población:

Datos demográficos: el 53,3% de la población estudiada son hombres (N 113), mientras que el 46,7% son mujeres (N 99). La edad media de los pacientes es de $35,63 \pm 11,708$ años, con un mínimo de 18 y un máximo de 69.

Peso e IMC: los pacientes de la muestra estudiada presentan un peso medio de $70,65 \pm 14,02$ kg, con un peso mínimo de 42 y un máximo de 118. En cuanto al Índice de Masa Corporal, presentan una media de $25,03 \pm 4,34$, con un mínimo de 17,34 y un máximo de 40,40.

Años de evolución: el tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de $19,79 \pm 11,678$ años con un mínimo de 1 y un máximo de 54. Este dato se pudo obtener en 189 pacientes, estando 19 pacientes con un tiempo de evolución desconocido.

HTA y dislipemia: con respecto a la HTA, el 17,5% (N 37) de la muestra es considerada hipertensa, si bien de 5 pacientes no pudieron obtenerse datos. La dislipemia se presenta en un 47,6% (N 101), tomándose como referencia un valor de $LDL > 100$ mg/dl. Únicamente no se obtuvo datos de 2 pacientes.

Hábitos tóxicos: en cuanto al tabaco, un 23,6% total (N 50) de los pacientes es fumador, no obteniéndose datos de 11 pacientes. Respecto al alcohol, sólo 4 pacientes indicaron beber moderadamente, lo que se corresponde con un 1,9% del total de la población estudiada. Hubo 12 pacientes en los no pudo obtenerse dato sobre hábito alcohólico.

Ejercicio físico: un 31,6% total (N 67) afirma no realizar habitualmente ejercicio físico. No se pudo obtener datos sobre realización de ejercicio físico en 16 pacientes. Un 60,8% total (N 129) afirma realizar de manera habitual ejercicio físico, siendo en la mayoría de los casos un ejercicio

aeróbico suave (caminar 30 min-1 hora durante 3 o 4 días a la semana). No se pudieron obtener datos de 16 pacientes.

Hipoglucemias: en el 59,4% total de la muestra estudiada (N 126) se objetivó la presencia de hipoglucemias en el mes previo a acudir a consulta, mientras que el 32,1% total (N 68) no las presentó. No se recopilaron datos sobre hipoglucemias en 18 pacientes. Las hipoglucemias en su mayoría fueron sintomáticas leves y guardaban relación con la realización de ejercicio físico o se presentaban de madrugada.

Complicaciones globales: un 33,5 % de los pacientes (N 71) presenta complicaciones frente a un 66,5% (N 141)

Complicaciones macrovasculares: tan solo un 7,5% (N 16) presenta complicaciones macrovasculares, siendo la más frecuente la arteriopatía periférica con un 3,8% (N 8) respecto al total de la muestra estudiada. En segundo lugar, encontramos la enfermedad cerebrovascular con un 2,8% (N 6) total y, por último, la cardiopatía isquémica con un 2,4% (N 5) total. El 92,6% (N 189) no presenta complicaciones macrovasculares.

Complicaciones microvasculares: un 33,5% (N 71) de los pacientes presenta complicaciones microvasculares, siendo la complicación más frecuente la retinopatía en un 28,3% (N 60) respecto al total de la muestra, seguido de la nefropatía con un 11,3% (N 24) total. Por último, la neuropatía está presente en un 9% (N 19) total. El 66,5% de la población no presenta complicaciones microvasculares, lo que equivale a 141 pacientes.

		N	% TOTAL			N	% TOTAL
Complicaciones Macrovasculares	Presenta	16	7,5	Arteriopatía	8	3,8	
	No Presenta	189	92,6	ACV	6	2,6	
Complicaciones Microvasculares	Presenta	71	33,5	Cardiopatía Isquémica	5	2,4	
				Retinopatía	60	28,3	
	No Presenta	141	66,5	Nefropatía	24	11,3	
				Neuropatía	19	9	

Tabla 6: Complicaciones microvasculares y macrovasculares

		N	% TOTAL
Complicaciones Globales	Presenta	71	33,5
	No Presenta	141	66,5

Tabla 7: Complicaciones Globales

Comparación de medias de HbA1c según presentan o no complicaciones:

Complicaciones globales

Se observa la HbA1c media y la desviación estándar según si los pacientes presentan o no complicaciones. En aquellos con complicaciones globales (N 49) la media es de 9,17 y su desviación típica de 1,465. Para los que no presentan complicaciones (N 59), la media es de 7,66 y su desviación típica de 1,341.

Estadísticos de grupo

C.Globales		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Hba_Todos	Si	49	9,1718	1,46525	,20932
	No	59	7,6688	1,34135	,17463

Tabla 8: Estadísticos

En el cuadro inferior figura una significación de $p < 0,001$ con una diferencia de media de 1,50. Esto es, aquellos pacientes con complicaciones tienen una media de HbA1c mayor que aquellos sin complicaciones, con una diferencia estadísticamente significativa.

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior	
Hba_Todos	Se han asumido varianzas iguales	,693	,407	5,559	106	,000	1,50296	,27036	,96693	2,03898
	No se han asumido varianzas iguales			5,513	98,556	,000	1,50296	,27260	,96203	2,04388

Tabla 9

Complicaciones macrovasculares

Para las complicaciones macrovasculares se ha realizado el test de “U de Mann Whitney” para muestras independientes, obteniendo como resultado que los pacientes con complicaciones macrovasculares tienen una HbA1c media superior ($9,44 \pm 1,46$; N8) que aquellos sin complicaciones macrovasculares ($8,26 \pm 1,34$; N100). La significación es de $p = 0,031$.

Estadísticos de grupo

	Macro	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Hba_Todos	Si	8	9,4463	1,42059	,50226
	No	100	8,2631	1,56792	,15679

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de Hba_Todos es la misma entre las categorías de Macro.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,031	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Tabla 10

Complicaciones microvasculares

Respecto a las complicaciones microvasculares, se ha obtenido como resultado que los pacientes con complicaciones microvasculares tienen una HbA1c media superior ($9,17 \pm 1,46$; N 49) a aquellos sin complicaciones microvasculares ($7,66 \pm 1,34$; N 59), con una significación de $p < 0,001$.

Estadísticos de grupo

	Micro	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Hba_Todos	Si	49	9,1718	1,46525	,20932
	No	59	7,6688	1,34135	,17463

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de Hba_Todos es la misma entre las categorías de Micro.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,000	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Tabla 11

Análisis individual de las complicaciones

A continuación, se ha analizado cada complicación por separado, mostrándose los resultados en las siguientes tablas:

*Arteriopatía:***Estadísticos de grupo**

Arteriopatía		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Hba_Todos	Si	5	8,6747	,95313	,42625
	No	103	8,3350	1,60786	,15843

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de Hba_Todos es la misma entre las categorías de Arteriopatía.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,392	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Tabla 12

*ACV:***Estadísticos de grupo**

ACV		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Hba_Todos	Si	4	9,6800	,70655	,35327
	No	104	8,2996	1,58585	,15551

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de Hba_Todos es la misma entre las categorías de ACV.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,044	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Tabla 13

*Cardiopatía:***Estadísticos de grupo**

Cardio		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Hba_Todos	Si	2	9,7000	3,25269	2,30000
	No	106	8,3253	1,55406	,15094

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de Hba_Todos es la misma entre las categorías de Cardio.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,487 ¹	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

¹Se muestra la significancia exacta para esta prueba.

Tabla 14

*Nefropatía:***Estadísticos de grupo**

	Nefro	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Hba_Todos	Si	15	9,2142	1,51219	,39045
	No	93	8,2114	1,55645	,16140

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de Hba_Todos es la misma entre las categorías de Nefro.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,009	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Tabla 15

*Retinopatía:***Estadísticos de grupo**

	Retino	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Hba_Todos	Si	43	9,3501	1,40808	,21473
	No	65	7,6896	1,33022	,16499

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de Hba_Todos es la misma entre las categorías de Retino.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,000	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Tabla 16

Neuropatía:

Estadísticos de grupo

	Neuro	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Hba_Todos	Si	13	9,0295	1,62454	,45057
	No	95	8,2578	1,56217	,16028

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de Hba_Todos es la misma entre las categorías de Neuro.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,107	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Tabla 17

En resumen, son estadísticamente significativas las diferencias de glicosiladas en aquellos pacientes con retinopatía (p=0,001), nefropatía (p=0,009) y ACV (p=0,044).

En cuanto a los pacientes con retinopatía diabética, su HbA1c media es superior (9,35 ± 1,40; N 43) a la de aquellos que no presentan complicaciones (7,68 ± 1,33; N65). Aquellos con nefropatía diabética presentaron una HbA1c media superior (9,21 ± 1,51; N 15) a la de los pacientes sin dicha complicación (8,21 ± 1,55 N93). Por último, los pacientes que sufrieron algún tipo de ACV presentaron una HbA1c media superior (9,68 ± 0,70; N 4) a aquellos que no (8,29 ± 1,58 N 104)

¿Influye la HbA1c en la aparición de complicaciones?

Complicaciones globales

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a Hba_Todos	,712	,179	15,782	1	,000	2,039	1,435	2,897
Constante	-6,217	1,511	16,933	1	,000	,002		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Hba_Todos.

Tabla 18

La p es de (p<0,001).

Complicaciones macrovasculares

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a Hba_Todos	,437	,254	2,957	1	,086	1,547	,941	2,545
Constante	-6,535	2,396	7,440	1	,006	,001		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Hba_Todos.

Tabla 19

En cuanto a las complicaciones macrovasculares, tenemos una $p=0,086$. Tiende a la significación, pero dado el bajo número de casos evaluados la interpretación es difícil.

Complicaciones microvasculares

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a Hba_Todos	,712	,179	15,782	1	,000	2,039	1,435	2,897
Constante	-6,217	1,511	16,933	1	,000	,002		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Hba_Todos.

Tabla 20

La $p < 0.001$.

¿Influye en qué momento está alterada la HbA1C?

De las complicaciones macrovasculares no hay datos suficientes para realizar los cálculos.

Con respecto a las microvasculares hemos utilizado las medias globales de los pacientes sanos y para aquellos que tienen complicaciones, sus medias correspondientes para los 10 años antes de la aparición de la complicación, entre 5 y 10 y los 5 años previos:

Nefropatía diabética

10 años antes:

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a NEF10N	,225	,250	,810	1	,368	1,253	,767	2,047
Constante	-3,916	2,110	3,443	1	,064	,020		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: NEF10N.

5-10 años antes:

VARIABLES EN LA ECUACIÓN

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1ª NEF510N	-,369	,160	5,293	1	,021	,691	,505	,947
Constante	,259	1,091	,056	1	,812	1,296		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: NEF510N.

5 años antes:

VARIABLES EN LA ECUACIÓN

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1ª nef5N	,489	,193	6,416	1	,011	1,630	1,117	2,380
Constante	-6,086	1,805	11,366	1	,001	,002		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: nef5N.

Tabla 21

En la nefropatía diabética existe una relación estadísticamente significativa con la HbA1c los 5 años previos ($p=0,011$) y la de los 5 a 10 años ($p=0,021$); no observándose esta relación con la HbA1c de hace más de 10 años ($p=0,368$).

Retinopatía diabética

10 años antes

VARIABLES EN LA ECUACIÓN

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1ª RET10N	,242	,152	2,510	1	,113	1,273	,944	1,717
Constante	-2,969	1,286	5,332	1	,021	,051		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: RET10N.

5-10 años antes:

VARIABLES EN LA ECUACIÓN

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1ª RET510N	,533	,174	9,381	1	,002	1,705	1,212	2,398
Constante	-5,488	1,516	13,109	1	,000	,004		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: RET510N.

5 años antes:

VARIABLES EN LA ECUACIÓN

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1ª RET5N	,733	,202	13,235	1	,000	2,082	1,402	3,090
Constante	-6,925	1,737	15,891	1	,000	,001		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: RET5N.

Tabla 22

En el caso de la retinopatía los valores de significación son:

- 10 años antes: $p=0,113$
- Entre 5-10 años: $p=0,002$
- 5 años antes: $p<0,001$

Neuropatía diabética

10 años antes:

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a NEU10N	,356	,273	1,691	1	,193	1,427	,835	2,439
Constante	-5,135	2,340	4,814	1	,028	,006		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: NEU10N.

5-10 años antes:

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a NEU510N	,329	,343	,919	1	,338	1,389	,709	2,721
Constante	-5,317	2,921	3,314	1	,069	,005		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: NEU510N.

5 años antes:

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a NEU5N	,515	,205	6,331	1	,012	1,673	1,120	2,498
Constante	-6,516	1,896	11,807	1	,001	,001		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: NEU5N.

Tabla 23

En la neuropatía, únicamente la cifra de HbA1c correspondiente a 5 años previos a la aparición de la complicación parece influir ($p=0.012$).

Para el resto obtenemos que:

- >10 años → $p=0.193$
- 5-10 años → $p=0.338$

DISCUSIÓN:

A partir de los datos de la población seleccionada podemos inferir que la población diabética tipo 1 del área metropolitana y sur de Tenerife es normopesa, con un IMC medio de 25,03

rozando el límite inferior del sobrepeso y con una media de 70,65 kg de peso. Presenta un mal control glucémico, con una media de HbA1c de 8,18% y con tan solo un 18,6% de la población estudiada con HbA1c<7%. Un estricto control metabólico puede prevenir el desarrollo de las complicaciones microvasculares crónicas de la diabetes y evitar la progresión de las lesiones preexistentes, tal como ha demostrado el estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial, realizado en DM 1) [18]

En nuestro estudio, un 81,4% (N 166) de la población estudiada presenta HbA1c>7%. En comparación con el resto de población española, se encuentra peor controlada. En un estudio multicéntrico realizado en Castilla La Mancha en una amplia cohorte de pacientes DM 1 (1405 pacientes), el control glucémico fue inadecuado con una media de HbA1c de 7,8% y sólo un 26% de los pacientes con HbA1c<7%. Los factores predictivos para tener un buen control metabólico en este estudio fueron: tratamiento insulínico intensivo, no fumar y tener un nivel educativo alto. El 15% eran obesos, 35% dislipémicos, 23% hipertensos y 26% fumadores [20]. Por otra parte, otro estudio realizado en Cádiz obtuvo un valor medio de HbA1c de 7,36%, con un 27,1% de pacientes con HbA1c media<7%, un 38,7% con HbA1c media>8% y sólo un 35,5% de los pacientes mantenían cifras medias de LDL< 100 mg/dl. A pesar de los buenos datos en los parámetros de control metabólico, la mayoría de los pacientes con DM 1 en Cádiz mantienen un inadecuado control glucémico y lipídico [21]. La población diabética tipo 1 de Tenerife presenta menor número de hipertensos (17,5% total), similar proporción de fumadores y mayor proporción de dislipémicos (47,6% total) en comparación con Castilla La Mancha. A diferencia de Cádiz (64,5% dislipemia), nuestra población presenta menos pacientes dislipémicos. Respecto al control glucémico, presenta un nivel medio de HbA1c superior al resto de estudios comparados.

Respecto a la realización de ejercicio físico, como se ha mencionado anteriormente, aumenta la sensibilidad del organismo a la insulina, por lo que disminuye la glucemia plasmática, siendo lo más recomendado realizar ejercicio aeróbico de manera regular. El 31,6% total de la población estudiada afirmó no practicar ejercicio físico, mientras que el 60,8% restante sí lo realiza. En este segundo caso, el hallazgo más frecuente es la realización de poco ejercicio, equivalente a caminar 30 minutos-1 hora tres o cuatro veces a la semana. De acuerdo a una revisión sobre los efectos de diferentes tipos de ejercicio sobre el control glucémico en pacientes con DM 1, la realización de ejercicio físico aeróbico de manera regular obtuvo reducciones significativas en los niveles de HbA1c, concluyendo que, por lo general, es beneficioso sobre el control glucémico agudo y crónico, no así en el caso de ejercicio anaeróbico. [19]

Los estudios de mayor repercusión en cuanto al control de la diabetes y la aparición de complicaciones hasta el momento son el DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), cuya duración fue de diez años (1982-1993) y, posteriormente, el EDIC durante otros 20 años (1994-2013). Ambos fueron diseñados para determinar si las complicaciones crónicas, a largo plazo, que

afectan a las personas con DM 1 pueden ser prevenidas o frenadas (en caso de que ya existan) con el tratamiento intensivo para mejorar al máximo el control de la glucemia. [18]

El DCCT, cuya duración media de seguimiento fue de 6'5 años, se realizó en Estados Unidos e incluyó a 1.441 diabéticos tipo 1 que fueron divididos aleatoriamente en 2 grupos:

- Grupo 1: pacientes sometidos a tratamiento intensivo, con el objetivo de conseguir unos valores de glucemia lo más cercanos posible a los de la población no diabética. Para ello, los pacientes se administraban insulina rápida antes de cada comida e insulina lenta 1-2 veces al día con jeringa o bolis, o utilizaban infusores continuos de insulina (bombas). Además, estos pacientes realizaban controles de glucemia 3-5 veces/día con ajuste de dosis según ingesta de hidratos de carbono, valor de la glucemia y previsión de actividad física. El valor medio de hemoglobina glicada conseguido en este grupo fue del 7%. El efecto secundario del tratamiento intensivo fue un riesgo 3 veces superior de presentar hipoglucemia grave (se necesita ayuda de otra persona para resolverla), aunque este efecto no se asoció con una disminución de la función cognitiva o de percepción de calidad de vida.
- Grupo 2: pacientes que reciben un tratamiento convencional, habitual en los años 80, dirigido a mantenerlos asintomáticos aunque el control no sea óptimo. El valor medio de hemoglobina glicada en este grupo fue del 9%.

Los resultados del estudio DCCT, tras el seguimiento de 10 años, demostraron la existencia de una clara asociación entre el grado de control y la aparición de complicaciones crónicas en pacientes con diabetes tipo 1. En aquellos que ya presentaban alguna complicación previa, un buen control metabólico permitió frenar la agresividad de la misma. La reducción del riesgo de presentar una complicación crónica microvascular (retinopatía, nefropatía, neuropatía) fue entre un 35% y un 76%.

El estudio EDIC consistió en el seguimiento de todos pacientes que participaron en el estudio DCCT. Dado los beneficios del tratamiento intensivo, se les ofreció a los pacientes que habían seguido tratamiento convencional. Todos fueron seguidos durante los 20 años siguientes (1993- 2013). El valor medio de hemoglobina glicada en ambos grupos fue del 8%. En relación a las complicaciones crónicas, se observó el beneficioso efecto memoria del buen control (memoria metabólica) en aquellos pacientes que durante 10 años habían conseguido un control de hemoglobina glicada inferior al 7%, aunque durante los 20 años posteriores no tuvieran un control tan óptimo. El estudio EDIC demostró el efecto beneficioso del buen control no sólo sobre la aparición o agresividad de las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) sino también un efecto beneficioso sobre el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (ACV).

Los autores concluyen que los estudios DCCT/EDIC demuestran de forma contundente que el control de la glucemia está directamente relacionado con las complicaciones crónicas de la diabetes. Por tanto, el tratamiento intensivo en las personas con DM 1, que pretende conseguir un control de la glucemia lo más cercano posible al de las personas no diabéticas, permite con mayor seguridad una reducción de riesgo de todas las complicaciones crónicas microvasculares y cardiovasculares. [18]

En cuanto a nuestra muestra de población, está constituida por 212 pacientes, de los cuales un 33,5% (N 71) presentan complicaciones globales. Encontramos un 55,3% de varones y un 46,7% de mujeres, con una media de edad de 35,63 años y un tiempo medio de evolución de la DM 1 de 19,79 años. Dentro de las complicaciones macrovasculares (7,5%), la más frecuente es la arteriopatía periférica con un 3,8% (N 8) respecto al total de la muestra estudiada; en segundo lugar, encontramos la enfermedad cerebrovascular con un 2,8% (N 6) total y, por último, la cardiopatía isquémica con un 2,4% (N 5) total. Con respecto a las microvasculares (33,5%), la complicación más frecuente es la retinopatía con un 28,3% (N 60) respecto al total de la muestra, seguido de la nefropatía con un 11,3% (N 24) total y, por último, la neuropatía está presente en un 9% (N 19) total.

Las cifras medias de HbA1c son mayores en pacientes que presentan tanto complicaciones globales (9,17), como macro (9,44) y microvasculares (9,17), con una significación $p < 0.005$. Siendo más relevante, una vez analizadas individualmente, en la retinopatía, el ACV y la nefropatía. Se objetiva que la influencia de los niveles de HbA1c en la aparición de complicaciones, tanto consideradas globalmente, como si se analizan las micro y las macroangiopáticas por separado, es más frecuentes en los pacientes con peor control glucémico. Dada la limitada cantidad de pacientes con complicaciones macrovasculares cuya cifra de HbA1c está disponible, es preciso que la interpretación de los resultados se lleve a cabo con precaución.

En cuanto a cómo repercute el momento en que está alterada la cifra de HbA1c en la aparición de complicaciones, la muestra relativa a las complicaciones macrovasculares es insuficiente, por lo que no pueden sacarse conclusiones. Respecto a las microvasculares, al analizar el impacto de la HbA1c de los años previos a la aparición de complicaciones, se objetiva que existe una relación claramente significativa entre el control metabólico de los 10 años más recientes que con el existente más allá de los 10 años, concretamente, para nefropatía y retinopatía diabéticas. Para la neuropatía diabética esa relación es importante exclusivamente con el control metabólico en los últimos 5 años.

Esto es, en nuestro estudio, obtenemos como resultado que la HbA1c de los 10 años previos a la aparición de la complicación no es tan relevante y que, para un determinado grupo de complicaciones, es mucho más importante la glicada de los últimos 5 años (retinopatía, nefropatía y neuropatía). Por lo que, en la Diabetes tipo 1 y en la muestra estudiada se objetiva la importancia del control metabólico a corto plazo en la aparición de complicaciones microangiopáticas, que

contrasta con los resultados publicados en los estudios DCCT y EDIC. A pesar de que en la interpretación debe tenerse en cuenta que los datos de HbA1c correspondientes a los diez años previos a la complicación son pobres, lo que conduce a ser precavidos, no dejan de ser datos inesperados e impactantes. De este modo, podría concluirse que es importante que el diabético esté SIEMPRE bien controlado.

CONCLUSIONES:

- La población estudiada, constituida por pacientes diabéticos tipo 1 que acuden a las CCEE de Endocrinología del HUNSC, la conforman un 55,3% de varones y un 46,7% de mujeres, con una media de edad de 35,63 años. El tiempo de evolución medio de la enfermedad es de 19,79 años.
- La población presenta un sobre peso grado 1 (IMC 25.03). Un 17,5% es hipertensa, un 47,6% presenta dislipemia y un 31,6% afirma no realizar habitualmente ejercicio físico. Sólo un 1,9% de la población indica beber alcohol moderadamente y un 23,6% de la misma es fumadora.
- Un 33,5% de los pacientes presenta complicaciones. Sólo un 7,5% presenta complicaciones macrovasculares, siendo la más frecuente la arteriopatía periférica. Por otro lado, un 33,5% de los pacientes presenta complicaciones microvasculares, siendo la complicación más frecuente la retinopatía.
- Respecto a la influencia de los niveles de HbA1c en la aparición de complicaciones, se objetiva que las complicaciones, tanto consideradas globalmente, como si se analizan las micro y las macroangiopáticas por separado, son más frecuentes en los pacientes con peor control glucémico.
- Analizando el impacto de la HbA1c de los años previos a la aparición de complicaciones microangiopáticas, se objetiva, para la población estudiada, que una existe una relación claramente significativa entre el control metabólico de los 10 años más recientes que con el existente más allá de los 10 años, concretamente, para nefropatía y retinopatía diabéticas. Para la neuropatía diabética esa relación es importante exclusivamente con el control metabólico en los últimos 5 años.
- En la Diabetes tipo 1 y en la muestra estudiada se objetiva la importancia del control metabólico a corto plazo en la aparición de complicaciones microangiopáticas.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] World Health Association/International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of WHO/IDF consultation. 2006. En;
- [2] American Diabetes Association. Position statement. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010; 33 (Suppl 1): S11-S61.
- [3] Position Statement American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30:S42-47.
- [4] American Diabetes Association. Standards of Medical Care for patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (suppl. 1): S33-S50.
- [5] Yu J, Shin CH, Yang SW, et al. Analysis of children with type I diabetes in Korea: high prevalence of specific anti-islet autoantibodies, immunogenetic similarities to Western populations with “unique” haplotypes, and lack of discrimination by aspartic acid at position 57 of DBQ. *Clin Immunol* 2004;113 (3): 318-325.
- [6] Redondo MJ, Yu L, Hawa M, et al. Late progression to type 1 diabetes of discordant twins of patients with type 1 diabetes: combined analysis of two twin series (United States and United Kingdom) (abstract). *Diabetes* 1999; 48:780.
- [7] Kyvik KO, Green A, Beck-Nielsen H. Concordance rates of insulin dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins. *BMJ* 1995;311:913-917.
- [8] Committee on Diabetic Twins. Japan Diabetes Society. Diabetes mellitus in twins: a cooperative study in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 1988;5:271-280.
- [9] Ikegami H, Ogihara T. Genetics of insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocr J* 1996;43:605-613.
- [10] Nepom GT, Kwok WW. Perspectives in diabetes: molecular basis for HLA-DQ associations with IDDM. *Diabetes* 1998;47: 1177-1184.
- [11] Eisenbarth GS. Genetic counseling for type 1 diabetes. In Lebovitz H ed. *Therapy for Diabetes Mellitus and related Disorders*. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 2004:000-000-
- [12] Nakanishi K, Kobayashi T, Murase T, et al. Human leukocyte antigen-A24 and –DQA10301 in Japanese insulin-dependent diabetes mellitus_ independent contributions to susceptibility to the disease and additive contributions to acceleration of beta-cell destruction. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84_3721-3725.

- [13] Redondo MJ, Kawasaki E, Mulgrew CL, et al. DR and DQ associated protection from type 1 diabetes: comparison of DRB1*1401 and DQA*10102-DQB*10602. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3793-3797.
- [14] Kawasaki E, Noble J, Erlich H, et al. Transmission of DQ haplotypes to patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 1998;47: 1971-1973.
- [15] Morel PA, Dorman JS, Todd JA, et al. Aspartic acid at position 57 of the HLA-DQ beta chain protects against type 1 diabetes: a family study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85: 8111-8115.
- [16] Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003;290(13):1713-1720.
- [17] Ziegler AG, Schmid S, Huber D, et al. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003; 290 (13): 1721-1728.
- [18] Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. *N Engl J Med* 2005; 353:2643-2653 December 22, 2005 DOI: 10.1056/NEJMoa052187
- [19] Tonoli C, Heyman E, Roelands B, Buyse L, Cheung SS, Berthoin S, Meeusen R. Effects of different types of acute and chronic (training) exercise on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis *Sports Medicine* 2012; 42(12): 1059-1080
- [20] Sastre J1, Pinés PJ, Moreno J, Aguirre M, Blanco B, Calderón D, Herranz S, Roa C, Lopez J; Grupo de estudio DIACAM 1. Metabolic control and treatment patterns in patients with type 1 diabetes in Castilla-La Mancha: the DIABetes tipo 1 in Castilla La Mancha study.
- [21] Gloria Baena, Florentino Carral, María del Mar Roca, Manuel Cayón, José Ortego, Luis Escobar, Isabel Torres, Inmaculada Gavilán, Inmaculada Doménech, Amor García, Cristina Coserria, Cristina López, Manuel Aguilar-Diosdado. Can the metabolic control targets established for patients with type 1 diabetes be achieved in clinical practice?. *Endocrinología y Nutrición*. Volume 55, Issue 10, December 2008, Pages 442–447