



TESIS DOCTORAL

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, INMUNOLÓGICAS Y GENÉTICAS  
EN EL DEBUT DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN  
ADOLESCENTES Y ADULTOS Y SU INFLUENCIA EN EL CONTROL  
METABÓLICO Y LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA POSTERIORES

**Pilar Isabel Beato Víbora**

Departamento de Fisiología

Facultad de Medicina

2012

© Pilar Isabel Beato VÍbora.  
ISBN: 84-695-3173-5

*A mi familia.*



## **AGRADECIMIENTOS.**

Deseo expresar mi agradecimiento a las personas que han colaborado decisivamente en la realización de esta Tesis Doctoral.

En primer lugar, a los Directores de la misma. A Dña. María Ángeles Tormo García, por su continua disposición y sus acertadas sugerencias relativas a la manera de encauzar este trabajo y por prestarme una valiosa parte de su tiempo para perfilar los aspectos más complejos de esta investigación. A D. Francisco Morales Pérez, porque su esfuerzo para implantar en la práctica clínica las nuevas tecnologías ha permitido trazar este estudio.

Del mismo modo, a todas las personas que integran o han integrado a lo largo de estos años el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital “Infanta Cristina” de Badajoz, así como al personal de Laboratorio, Archivo y Biblioteca del mencionado Hospital. Sin el esfuerzo cotidiano de todos ellos, este trabajo no hubiera sido posible.

A mi familia le agradezco su comprensión y paciencia, así como la importante colaboración que en diferentes aspectos me ha proporcionado. Ellos han sabido transmitirme su apoyo en todo momento.



## **COMUNICACIONES A CONGRESOS DERIVADAS DE ESTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.**

“Glycemic variability in type 1 diabetes and the metabolic characteristics at the time of the diagnosis of diabetes”. Beato-Víbora P, Tormo-García MA, Morales-Pérez F. Presentado como póster en la “5th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes”, celebrado en Barcelona durante los días 8 a 11 de febrero de 2012.

“Cambios temporales en las características clínicas del debut de diabetes mellitus tipo 1 en adolescentes y adultos en el Área de Salud de Badajoz”. Beato-Víbora P, Tormo-García MA, Rasero-Hernández I, Hernández-Cordero V, Tejera-Pérez C, Luengo-Pérez LM, López-Navia A. Presentado como póster en el “54 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición”, celebrado en Oviedo durante los días 23 a 25 de mayo de 2012.

“La variabilidad glucémica: su aplicación en la práctica clínica”. Beato-Víbora P. Presentado como ponencia en el “I Congreso de la Sociedad Extremeña de Diabetes”, celebrado en Cáceres durante los días 9 y 10 de noviembre de 2012.

“Parámetros antropométricos en el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1”. Beato-Víbora P, Tormo-García MA, Hernández-Cordero V, Tejera-Pérez C, López-Navia A. Enviado para su presentación como póster en el “XXIV Congreso de la Sociedad Española de Diabetes”, que se celebrará en Sevilla durante los días 11 a 13 de abril de 2013.

**PUBLICACIONES DERIVADAS DE ESTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.**

“Glycemic control and insulin requirements in type 1 diabetic patients depending on the clinical characteristics at diabetes onset”. Beato-Víbora P, Tormo-García MA. Enviado para su publicación en *Endocrine Research*.







**ÍNDICE.**

<b>1.- INTRODUCCIÓN.</b>	21
<b>1.1.- PATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1.</b>	21
<b>1.2.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1.</b>	24
<b>1.3.- DIFERENCIAS GEOGRÁFICAS Y TEMPORALES EN LA PRESENTACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1.</b>	25
<b>1.4.- DIFERENCIAS ENTRE LA PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN NIÑOS Y EN ADULTOS.</b>	25
<b>1.5.- DIFICULTADES EN LA CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS.</b>	28
<b>1.6.- ASOCIACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 CON OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES.</b>	30
<b>1.7.- FACTORES PREDICTORES DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1.</b>	31
<b>1.8.- LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA COMO PARÁMETRO DE CONTROL METABÓLICO.</b>	32
<b>1.9.- MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA INTERSTICIAL.</b>	39

<b>1.10.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.</b>	<b>41</b>
<b>2.- OBJETIVOS.</b>	<b>47</b>
<b>3.- MATERIAL Y MÉTODOS.</b>	<b>51</b>
<b>3.1.- CARACTERÍSTICAS Y DISEÑO DEL ESTUDIO.</b>	<b>51</b>
<b>3.2.- CRITERIOS DE SELECCIÓN.</b>	<b>53</b>
<b>3.3.- RECOGIDA DE DATOS.</b>	<b>54</b>
<b>3.4.- CONSIDERACIONES ÉTICAS.</b>	<b>66</b>
<b>3.5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.</b>	<b>66</b>
<b>4.- RESULTADOS.</b>	<b>71</b>
<b>4.1.- CARACTERÍSTICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1.</b>	<b>71</b>
4.1.1.- SEXO.	72
4.1.2.- EDAD.	73
4.1.3.- POBLACIÓN DE RESIDENCIA.	74
4.1.4.- PATRÓN ESTACIONAL.	77
4.1.5.- AÑO DE DIAGNÓSTICO.	78
4.1.6.- DESENCADENANTES DEL DEBUT.	79
4.1.7.- HISTORIA FAMILIAR DE DIABETES.	81
4.1.8.- TABAQUISMO.	82

4.1.9.- COEXISTENCIA DE ALERGIAS Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES.	83
4.1.10.- AUTOINMUNIDAD PANCREÁTICA.	86
4.1.11.- TIPAJE HLA.	89
4.1.12.- RESERVA PANCREÁTICA.	95
4.1.13.- SÍNTOMAS PREVIOS AL DIAGNÓSTICO DE DIABETES.	98
4.1.14.- DESCOMPENSACIÓN METABÓLICA.	99
4.1.15.- MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS.	112
4.1.16.- DURACIÓN DEL INGRESO.	123
4.1.17.- DOSIS Y PAUTAS DE INSULINA EN EL ALTA.	124
<b>4.2.- CAMBIOS TEMPORALES EN LAS CARACTERÍSTICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1.</b>	<b>127</b>
<b>4.3.- FACTORES PREDICTORES DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1.</b>	<b>136</b>
4.3.1.- CONTROL GLUCÉMICO Y NECESIDADES DE INSULINA DURANTE LA EVOLUCIÓN.	136
4.3.2.- SEXO, EDAD, AÑO DE DIAGNÓSTICO Y TIPAJE HLA COMO PREDICTORES DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN.	143
4.3.3.- AUTOINMUNIDAD PANCREÁTICA COMO PREDICTOR DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN.	147
4.3.4.- RESERVA PANCREÁTICA COMO PREDICTOR DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN.	149

4.3.5.- DESCOMPENSACIÓN METABÓLICA COMO PREDICTOR DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN.	150
4.3.6.- DURACIÓN DEL INGRESO, DOSIS Y PAUTAS DE INSULINA EN EL ALTA COMO PREDICTORES DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN.	154
<b>4.4.- VARIABILIDAD GLUCÉMICA.</b>	156
<b>5.- DISCUSIÓN.</b>	167
<b>5.1.- CARACTERÍSTICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1.</b>	168
5.1.1.- SEXO.	168
5.1.2.- EDAD.	169
5.1.3.- POBLACIÓN DE RESIDENCIA.	169
5.1.4.- PATRÓN ESTACIONAL.	170
5.1.5.- AÑO DE DIAGNÓSTICO.	170
5.1.6.- DESENCADENANTES DEL DEBUT.	170
5.1.7.- HISTORIA FAMILIAR DE DIABETES.	171
5.1.8.- TABAQUISMO.	171
5.1.9.- COEXISTENCIA DE ALERGIAS Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES.	172
5.1.10.- AUTOINMUNIDAD PANCREÁTICA.	173
5.1.11.- TIPAJE HLA.	175
5.1.12.- RESERVA PANCREÁTICA.	175
5.1.13.- SÍNTOMAS PREVIOS AL DIAGNÓSTICO DE DIABETES.	177
5.1.14.- DESCOMPENSACIÓN METABÓLICA.	177

5.1.15.- MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS.	179
5.1.16.- DURACIÓN DEL INGRESO.	181
5.1.17.- DOSIS Y PAUTAS DE INSULINA EN EL ALTA.	181
<b>5.2.- CAMBIOS TEMPORALES EN LAS CARACTERÍSTICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1.</b>	<b>182</b>
<b>5.3.- FACTORES PREDICTORES DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1.</b>	<b>184</b>
5.3.1.- CONTROL GLUCÉMICO Y NECESIDADES DE INSULINA DURANTE LA EVOLUCIÓN.	184
5.3.2.- SEXO, EDAD, AÑO DE DIAGNÓSTICO Y TIPAJE HLA COMO PREDICTORES DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN.	185
5.3.3.- AUTOINMUNIDAD PANCREÁTICA COMO PREDICTOR DE CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN.	185
5.3.4.- RESERVA PANCREÁTICA COMO PREDICTOR DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN.	186
5.3.5.- DESCOMPENSACIÓN METABÓLICA COMO PREDICTOR DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN.	186
5.3.6.- DURACIÓN DEL INGRESO Y DOSIS Y PAUTAS DE INSULINA EN EL ALTA COMO PREDICTORES DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN.	187

<b>5.4.- VARIABILIDAD GLUCÉMICA.</b>	188
<b>6.- CONCLUSIONES.</b>	195
<b>7.- ABREVIATURAS.</b>	201
<b>8.- ANEXOS.</b>	205
<b>9.- BIBLIOGRAFÍA.</b>	211







## 1.- INTRODUCCIÓN.

### 1.1.- PATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1.

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad autoinmune que se desarrolla como consecuencia de la interacción entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Según el concepto tradicional, en su patogenia intervienen factores ambientales que desencadenan una respuesta inmunitaria contra la célula  $\beta$  de los islotes de Langerhans, en individuos genéticamente susceptibles<sup>1-3</sup>.

La destrucción autoinmune de la célula  $\beta$  de los islotes pancreáticos conduce a una deficiencia absoluta de insulina. La insulina es una hormona anabólica y anticatabólica, por lo que el déficit de insulina induce un menor consumo periférico de glucosa, un estado de excesiva gluconeogénesis renal y hepática, un incremento de la proteólisis en el músculo y de la lipólisis. El aumento de la lipólisis conduce a la formación de cuerpos cetónicos a partir de ácidos grasos libres y, si el paciente no recibe tratamiento con insulina exógena, se desarrolla un cuadro de cetoacidosis diabética (CAD).

Entre los factores ambientales que se han implicado en la patogenia de la diabetes mellitus tipo 1, se incluyen factores de origen dietético tales como la introducción precoz del gluten o de la leche de vaca en la dieta. También se han implicado factores relacionados con infecciones virales, principalmente por Enterovirus<sup>4,5</sup>.

Los factores genéticos contribuyen en un porcentaje aproximado de un 50% a la patogenia de la diabetes tipo 1<sup>6</sup>. No se ha identificado hasta la fecha ninguna variante alélica de ningún gen que pueda inducir por sí sola una diabetes mellitus tipo 1, por lo que hablamos de la diabetes mellitus tipo 1 como de una enfermedad poligénica, con patrón de herencia no conocido.

Aunque más de 50 regiones del genoma humano regulan el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 1, los genes con mayor influencia en la susceptibilidad a diabetes tipo 1 están localizados en el complejo HLA

(*Human Leucocyte Antigen*), situado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21)<sup>7</sup>. Estos genes explican un 45% de la susceptibilidad genética para la enfermedad.

Los genes HLA codifican proteínas relacionadas con el reconocimiento inmune. Las moléculas HLA de clase I (HLA A, B y C) y de clase II (HLA DR, DQ y DP) son glicoproteínas que controlan la respuesta inmune, expresándose en la superficie de las células presentadoras de antígenos.

Estas moléculas HLA se unen a los antígenos y los presentan a los linfocitos T, responsables de la destrucción autoinmune de la célula  $\beta$ <sup>8,9</sup>. Por lo tanto, el reconocimiento de un determinado antígeno y la consiguiente activación del sistema inmune estarán condicionados por las moléculas HLA de cada individuo.

Los genes de la región HLA se transmiten a la descendencia “en bloque” y cada bloque recibe el nombre de haplotipo. Se define un haplotipo como el conjunto de alelos o secuencias de ADN ubicados en *loci* muy próximos entre sí y que se heredan conjuntamente. De este modo, cada individuo hereda un haplotipo HLA paterno y uno materno, que se expresan de forma codominante.

Se denomina tipaje HLA al análisis, llevado a cabo en el laboratorio, que permite conocer los alelos HLA de un determinado individuo.

Numerosos estudios han demostrado que alelos específicos localizados en los *loci* HLA de clase II, DRB1, DQA1 y DQB1, se asocian fuertemente con riesgo aumentado de diabetes tipo 1.

Los alelos que se han relacionado principalmente con aumento de riesgo de diabetes tipo 1 son el HLA DR3-DQA1\*0501-DQB1\*0201 y el HLA DR4-DQA1\*0301-DQB1\*0302, presentes en la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de origen caucásico, mientras que el alelo HLA DR2-DQB1\*0602 tiene un efecto protector<sup>10-13</sup>.

Los anticuerpos frente a la célula  $\beta$  de los islotes pancreáticos están presentes en la circulación como marcadores del proceso destructivo autoinmune mediado por los linfocitos T<sup>14,15</sup>. No existen evidencias de la

participación de dichos anticuerpos en el proceso destructivo dirigido hacia a la célula  $\beta$ .

Los anticuerpos descritos como marcadores de la destrucción autoinmune de la célula  $\beta$  son los ICA (anticuerpos frente a las células de los islotes), anti-GAD (anticuerpos frente a la decarboxilasa del ácido glutámico), anti-IA2 (anticuerpos frente a la tirosín-fosfatasa) y AAI (anticuerpos antiinsulina).

Los ICA reaccionan frente a los islotes pancreáticos de forma inespecífica, puesto que interaccionan con el citoplasma de todas las células de los islotes pancreáticos, tanto de las células  $\beta$ , productoras de insulina, como de las células productoras de glucagón, de somatostatina y de polipéptido pancreático.

Los anti-GAD reaccionan frente a la enzima GAD, presente en los islotes pancreáticos, así como en el sistema nervioso central y en las gónadas. Esta enzima interviene en la síntesis del neurotransmisor inhibitorio GABA a partir del ácido glutámico.

La proteína IA-2, una tirosín-fosfatasa, es una proteína transmembrana del gránulo secretor de insulina. Esta proteína es un importante autoantígeno neuroendocrino y también parece tener un papel en la regulación de la síntesis de insulina.

La insulina, específica y exclusiva de la célula  $\beta$  pancreática, es la diana para los AAI. Los pacientes diabéticos que han recibido insulina exógena pueden desarrollar una respuesta inmune frente a la misma; por ello, se debe realizar la determinación de AAI antes de iniciar la insulinoterapia o en las primeras semanas tras el inicio de la misma.

Recientemente se ha identificado el transportador celular de Zinc 8 (ZnT8) como otro autoantígeno en pacientes con diabetes tipo 1<sup>16,17</sup>.

El ZnT8 es un transportador específico de la célula  $\beta$  que está localizado en la membrana de los gránulos de secreción de la insulina. Pertenece a la familia de los transportadores de zinc (ZnT) y contiene seis dominios transmembrana y un residuo entre los dominios 4 y 5 para la unión del zinc. Este transportador permite el paso de iones de zinc desde el

citoplasma al interior de los gránulos de secreción de insulina. La insulina almacenada en los gránulos de secreción se une a los iones de zinc y son ambos liberados conjuntamente en la exocitosis inducida por glucosa.

La inclusión de la determinación de anticuerpos frente al ZnT8 en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o en pacientes en riesgo de presentarla podría aumentar la capacidad discriminativa del estudio inmunológico de la diabetes, puesto que se han encontrado anticuerpos frente al ZnT8 en un 60-80% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y en menos de un 2% de los controles. Además, dichos anticuerpos se detectan en un 15-20% de pacientes con autoinmunidad ICA, GAD, AAI e IA-2 negativa<sup>17</sup>.

## **1.2.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO**

### **1.**

La incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 oscila entre menos de 1 caso anual por 100.000 habitantes en el grupo de edad de 0 a 14 años en zonas de baja incidencia, como Japón, China, Corea, India y Venezuela y más de 40 casos por 100.000 habitantes y año en las zonas de alta incidencia, como Finlandia y Cerdeña<sup>13,18,19</sup>.

En España, la diabetes mellitus tipo 1 supone un 10% del total de la diabetes y presenta una incidencia ajustada a la edad entre 11 y 20 casos anuales por 100.000 habitantes<sup>20-22</sup>, lo que representa una incidencia intermedia en relación con otros países europeos.

La incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 ha ido en aumento en todo el mundo en las tres últimas décadas, con un incremento anual de un 3%<sup>23-25</sup>. Este aumento es más marcado en los grupos de edad más jóvenes, mientras que en los pacientes con diagnóstico en la edad adulta, la incidencia ha aumentado, permanecido estable o decrecido según los diferentes estudios<sup>26-</sup>

31.

### **1.3.- DIFERENCIAS GEOGRÁFICAS Y TEMPORALES EN LA PRESENTACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1.**

Existen diferencias en la forma y frecuencia de presentación de la diabetes mellitus tipo 1 en los distintos países y zonas geográficas. Dichas diferencias pueden reflejar subgrupos distintos en cuanto a susceptibilidad genética y patrón inmune<sup>32</sup>.

Además, la presentación clínica de la diabetes mellitus tipo 1 no es estable en cada región geográfica, sino que se producen cambios temporales en la forma de presentación clínica de la enfermedad. Estos cambios temporales pueden reflejar variaciones en la influencia de determinados factores ambientales en el desarrollo de la enfermedad.

En este sentido, es interesante estudiar las características que presentan los pacientes, en el momento del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, en los diferentes países y en las diferentes regiones.

### **1.4.- DIFERENCIAS ENTRE LA PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN NIÑOS Y EN ADULTOS.**

La diabetes mellitus tipo 1 representa una entidad heterogénea. Dependiendo de la gravedad del proceso autoinmune, el debut clínico de la diabetes puede oscilar desde el inicio agudo, con CAD, al inicio lentamente progresivo, con hiperglucemia leve y persistencia de función residual de la célula  $\beta$  durante años<sup>33,34</sup>.

Clásicamente, la diabetes mellitus tipo 1 ha sido considerada una enfermedad infantil, puesto que los picos máximos de incidencia se encuentran entre los 4 y los 6 años y entre los 10 y los 14 años. La mayoría de los estudios que describen las características presentes en el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 se han realizado en el grupo de edad pediátrico.

No obstante, la diabetes tipo 1 puede presentarse en cualquier edad, incluso en la octava y novena décadas de la vida y más de la mitad de los

casos de diabetes tipo 1 se diagnostican en la edad adulta. Pese a ello, la diabetes tipo 1 de inicio en el adulto ha sido poco estudiada en comparación con la forma infantil<sup>20,35-39</sup>.

La intensidad del proceso autoinmune frente a la célula  $\beta$  se refleja principalmente en la edad en el momento del diagnóstico<sup>40</sup>. Por ello, se ha especulado con que la diabetes mellitus tipo 1 de inicio en la edad adulta podría representar una forma particular de diabetes, diferente de la diabetes clásica de inicio en la infancia. La diabetes tipo 1 de inicio en adultos se caracteriza, a menudo, por un proceso autoinmune de progresión lenta, con un fenotipo más similar al de la diabetes tipo 2 que a la forma infantil de diabetes tipo 1 y con mayor frecuencia de formas de presentación atípicas<sup>41</sup>.

La presentación clínica de la diabetes tipo 1 es diferente según el inicio se produzca en la infancia o en la edad adulta. Los niños presentan una mayor frecuencia de infecciones antes del diagnóstico, una menor duración y una mayor intensidad de los síntomas atribuibles al inicio de diabetes y una descompensación metabólica más grave<sup>36,39,42</sup>. En cambio, los adultos presentan menos síntomas agudos y desarrollan cetoacidosis con menor frecuencia.

Asimismo, los factores genéticos, inmunológicos y ambientales tienen un peso diferente en el inicio de la diabetes tipo 1 dependiendo de la edad en el diagnóstico<sup>8</sup>.

La susceptibilidad genética tiene un efecto marcado en la diabetes de inicio en la infancia, aunque su efecto es relativamente limitado en los pacientes con diabetes de inicio en la edad adulta, en la que tienen un mayor peso los factores ambientales<sup>8,43,44</sup>.

Además, en los adultos se encuentran ausentes los marcadores de autoinmunidad con mayor frecuencia que en los niños, ya que éstos presentan una respuesta inmune más intensa<sup>36</sup>. Los adultos con diagnóstico de diabetes tipo 1 tienen, también, un patrón de anticuerpos pancreáticos diferente al de los niños. Los adultos muestran un menor porcentaje de ICA, AAI y anti-IA2 frente a un mayor porcentaje de anti-GAD, en comparación con los niños<sup>35,45-47</sup>.



La diabetes tipo 1 es consecuencia de la destrucción de la célula  $\beta$  y el estado resultante de deficiencia insulínica puede medirse en términos de péptido C circulante. El péptido C es el péptido que une las dos cadenas de la molécula de insulina para formar proinsulina. Por acción de enzimas proteolíticas, la proinsulina genera cantidades equimolares de insulina y péptido C. La degradación del péptido C es más regular y más lenta que la de la insulina. Por ello, el nivel circulante de péptido C, tanto en situación basal como tras ser estimulado con glucagón, es un marcador de la síntesis y secreción de insulina más fiable que la insulinemia<sup>48</sup>.

En este sentido, los niveles más bajos de péptido C en el momento del diagnóstico identificarían a sujetos con una pérdida avanzada de células  $\beta$ .

Se ha descrito que los niveles de péptido C en el momento del diagnóstico son mayores en adultos que en niños<sup>49,50</sup>. Muchos pacientes con diabetes tipo 1 con diagnóstico en la edad adulta tienen una función  $\beta$  preservada en el momento del inicio clínico de la enfermedad, a diferencia de lo que ocurre en niños. De hecho, en pacientes adultos con diagnóstico precoz, el nivel de péptido C en el inicio es similar al de los controles sanos<sup>51</sup>. Además, en adultos el ritmo de destrucción de la célula  $\beta$  tras el debut puede ser lento y es posible encontrar una reserva pancreática mantenida, en pacientes con diabetes tipo 1, muchos años tras el diagnóstico<sup>39,52,53</sup>.

Dadas las mencionadas diferencias entre la diabetes tipo 1 de presentación en la infancia y la forma de diagnóstico en el adulto, no deben extrapolarse a los adultos los conceptos clínicos, inmunológicos y genéticos derivados de estudios en niños<sup>54</sup>.

La Figura 1 representa la diabetes autoinmune como un espectro continuo, desde la diabetes tipo 1 infantil a la diabetes mellitus tipo LADA (diabetes autoinmune latente del adulto).

Se define la diabetes tipo LADA como una diabetes de inicio en la edad adulta, con autoinmunidad pancreática positiva y que desarrolla fracaso a los antidiabéticos orales a partir de los 6 meses del diagnóstico.

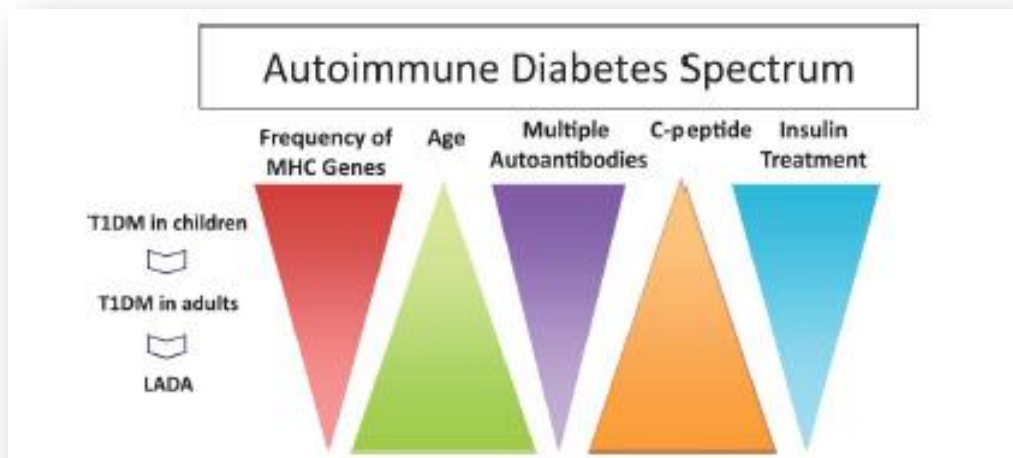


Figura 1. Espectro clínico de la diabetes autoinmune en función de la edad en el diagnóstico (Reproducido de De Leslie *et al.*<sup>55</sup>). LADA: diabetes autoinmune latente del adulto; MCH: complejo mayor de histocompatibilidad.

En este espectro de la diabetes autoinmune, la diabetes mellitus tipo 1 de inicio en la edad adulta se sitúa entre la diabetes tipo 1 de inicio infantil y la diabetes tipo LADA

Es, por todo ello, interesante profundizar específicamente en el estudio de la forma de presentación de la diabetes mellitus tipo 1 en el adulto.

### 1.5.- DIFICULTADES EN LA CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS.

Del mismo modo que la diabetes mellitus autoinmune comprende un espectro continuo, la separación entre la diabetes autoinmune y otras formas de diabetes no autoinmunes tampoco es clara.

Clásicamente, la diabetes mellitus tipo 1 se ha identificado como una diabetes de inicio abrupto, en pacientes jóvenes y delgados que presentan dependencia insulínica desde el inicio. En contraposición, la diabetes mellitus tipo 2 se desarrolla más lentamente y principalmente en adultos y ancianos, habitualmente con sobrepeso y obesidad, y puede ser tratada inicialmente con dieta y antidiabéticos orales<sup>56</sup>.

La gran mayoría de los casos de diabetes pueden incluirse en una de estas dos categorías. No obstante, hay muchos individuos con diabetes que no pueden ser asignados claramente a ninguna de ellas<sup>57</sup>.

La incidencia de la diabetes tipo 1 ha ido aumentando progresivamente en las últimas décadas y se diagnostica de diabetes mellitus tipo 1 cada vez con más frecuencia a individuos sin haplotipos HLA de riesgo, que en el pasado no habrían desarrollado diabetes<sup>8,58</sup>.

Los cambios observados recientemente en la incidencia de la diabetes tipo 1 son demasiado rápidos para ser atribuidos exclusivamente a factores genéticos y deben relacionarse principalmente con cambios ambientales y/o interacciones entre los genes y los factores ambientales<sup>59,60</sup>.

En las últimas décadas ha aumentado la prevalencia de obesidad en niños y adultos, en relación con un mayor sedentarismo y con cambios en los hábitos dietéticos.

Se ha demostrado una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños con diabetes tipo 1, en comparación con sujetos sin diabetes. Se ha descrito también un aumento de riesgo de diabetes tipo 1 en los niños que presentan mayor obesidad y crecimiento lineal en los primeros años de la vida<sup>61-63</sup>.

En este contexto, se ha propuesto la “hipótesis del acelerador”, según la cual el exceso de peso, al aumentar las necesidades de insulina, puede actuar como disparador de la destrucción autoinmune de célula  $\beta$ <sup>64-69</sup>.

En base a la hipótesis del “acelerador”, la diabetes mellitus tipo 1 y la diabetes mellitus tipo 2 serían una misma entidad y sólo se diferenciarían en la tasa de pérdida de las células  $\beta$  y en los aceleradores que la desencadenan.

Se ha descrito también la “doble diabetes”<sup>70,71</sup>, que es el resultado del solapamiento del fenotipo de obesidad y sobrepeso y la autoinmunidad frente a la célula  $\beta$  pancreática. Existen incluso casos en la literatura en los que se ha constatado la existencia de una “triple diabetes” en un mismo individuo, puesto que coexisten características de diabetes tipo 1, tipo 2 y diabetes monogénica<sup>72</sup>. También, en estudios en animales, se ha demostrado que una restricción dietética en ratas no obesas disminuía el inicio de diabetes<sup>73</sup>.

Para algunos autores<sup>74</sup>, la diabetes tipo LADA es una variante de la diabetes tipo 1 con progresión lenta, que se encuentra en la frontera entre la diabetes mellitus tipo 1 y la diabetes mellitus tipo 2 y que ejemplifica la dificultad que tenemos para clasificar la diabetes.

Quiere todo ello decir que la separación entre diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 está difuminándose, tanto clínicamente como etiológicamente, por lo que la clasificación de la diabetes como tipo 1 y 2 se considera cada vez más inadecuada<sup>75,76</sup>. No disponemos de un “*gold standard*” para clasificar exactamente cada tipo de diabetes. De hecho, se ha propuesto que la diabetes debería ser desclasificada y considerada como un espectro continuo entre dos extremos, unidos por un amplio rango de fenotipos superpuestos<sup>77</sup>.

En este sentido, resulta de especial interés el estudio del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en el paciente no pediátrico, pues presenta un tipo de diabetes en cierto modo límite entre la forma clásica infantil de diabetes tipo 1 y la diabetes mellitus tipo 2 con franca resistencia a la insulina<sup>19</sup>.

El conocimiento de las similitudes y diferencias entre los distintos patrones de presentación de la diabetes mellitus tipo 1 nos puede ayudar a entender mejor la patogenia de la diabetes en su conjunto.

## **1.6.- ASOCIACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 CON OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES.**

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tienen un riesgo aumentado de presentar otras enfermedades autoinmunes asociadas a la diabetes.

La enfermedad tiroidea autoinmune es la enfermedad autoinmune más prevalente en pacientes con diabetes tipo 1<sup>78</sup>. Dicha enfermedad se debe a una respuesta inmune dirigida contra la glándula tiroidea y se caracteriza por la presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (antiTPO) y antitiroglobulina. Estos anticuerpos están presentes en un 10-40% de los pacientes con diabetes tipo 1<sup>79</sup>.

También la enfermedad celíaca coexiste con la diabetes mellitus tipo 1. La prevalencia de enfermedad celíaca es 10 veces mayor en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que en la población general. Según las series, se encuentran anticuerpos antitransglutaminasa positivos hasta en un 16% de los pacientes con diabetes tipo 1. No obstante, la mayoría de los pacientes diabéticos diagnosticados de enfermedad celíaca al realizar el despistaje de dicha enfermedad se encuentran asintomáticos<sup>80,81</sup>.

Es importante el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes asociadas a la diabetes mellitus tipo 1 ya desde el comienzo de la misma, pues dichas enfermedades pueden a su vez condicionar el curso clínico de la diabetes mellitus. La enfermedad tiroidea autoinmune puede derivar en un hipotiroidismo o un hipertiroidismo y ambos pueden alterar el control glucémico. La enfermedad celíaca puede cursar con diarrea y malabsorción, que a su vez pueden influir en los valores de glucemia.

### **1.7.- FACTORES PREDICTORES DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1.**

El adecuado control metabólico de la diabetes durante el curso de la misma es crucial para prevenir el desarrollo de complicaciones crónicas derivadas de la hiperglucemia.

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) es el parámetro que mejor refleja el control glucémico. El nivel de HbA1c se relaciona directamente con el riesgo de presentar complicaciones crónicas secundarias a la diabetes<sup>82</sup>.

Los requerimientos diarios de insulina son, a su vez, un factor predictor de control glucémico, de modo que los pacientes con mayores necesidades de insulina tienen un riesgo mayor de presentar un control metabólico malo<sup>83</sup>.

El control metabólico de la diabetes a largo plazo depende de muchos factores.

En primer lugar, condicionan de forma crucial el curso clínico de la diabetes los factores psicológicos, que influyen en el grado de adherencia al tratamiento por parte del paciente, así como el nivel socioeconómico del paciente y su familia<sup>84,85</sup>.

En segundo lugar, el control metabólico del paciente durante el curso de la diabetes depende del tipo, dosis y pauta de insulina recomendados, así como de la asistencia médica y la educación diabetológica que recibe.

No obstante, existen también factores objetivos, algunos presentes ya desde el momento del diagnóstico de diabetes, que pueden predecir el comportamiento posterior de la enfermedad, independientemente de la actitud del paciente respecto a su diabetes y del grado de cumplimiento terapéutico.

Según algunos autores, el control glucémico al año del diagnóstico puede predecirse por factores objetivos presentes en el diagnóstico, como la edad, el grado de descompensación metabólica en el momento del diagnóstico y la respuesta inmune<sup>86</sup>.

La presencia de CAD en el diagnóstico influye también en el pronóstico posterior, probablemente porque refleja una destrucción de célula  $\beta$  más avanzada, con una peor recuperación y un peor control metabólico tras el inicio del tratamiento con insulina<sup>87-89</sup>.

La presencia de un episodio infeccioso previo al diagnóstico se ha relacionado también con un menor índice de remisión parcial tras el mismo<sup>90</sup>.

La identificación de otros posibles factores predictores de un curso más inestable de la enfermedad permitiría seleccionar a los sujetos candidatos a someterse a un control más estricto y un tratamiento más intensivo durante el transcurso de la misma.

## **1.8.- LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA COMO PARÁMETRO DE CONTROL METABÓLICO.**

La HbA1c se considera el marcador de referencia en la evaluación del control glucémico en los pacientes con diabetes. La HbA1c refleja la

glucemia media global, tanto preprandial como postprandial, en los 2 a 3 meses previos a su determinación, pero no describe las oscilaciones glucémicas por encima y por debajo del rango normal, que ocurren a diario. Estas fluctuaciones agudas de la glucosa plasmática constituyen lo que entendemos como la variabilidad glucémica<sup>91</sup>.

El concepto de variabilidad glucémica se refiere, por tanto, a las excursiones de la glucosa plasmática desde la normoglicemia hasta los “picos hiperglucémicos” o hasta los “valles hipoglucémicos”.

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, cierto grado de variabilidad glucémica es la norma, a diferencia de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que en general presentan unas glucemias más estables a lo largo del día. En algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 1, la variabilidad glucémica llega a ser extrema.

Las múltiples fluctuaciones de glucemia pueden ser tanto o más perjudiciales que la hiperglicemia estable, tanto *in vitro* como *in vivo*. El mecanismo exacto por el que las oscilaciones de glucemia pueden inducir mayor daño que la hiperglicemia constante no ha sido completamente aclarado<sup>92,93</sup>.

El papel de la variabilidad glucémica en la inducción de estrés oxidativo y de disfunción endotelial y, por tanto, en el desarrollo de las complicaciones crónicas microvasculares y macrovasculares de la diabetes, independientemente de la glucemia media, ha sido objeto de interés en los últimos años. No obstante, los resultados de estos estudios han sido, en muchos casos, contrapuestos<sup>94</sup>.

En relación con el desarrollo de complicaciones crónicas microvasculares de la diabetes, Kilpatrick *et al.*<sup>95,96</sup> encontraron que la variabilidad glucémica no resultó ser un factor adicional a la hiperglicemia crónica en el desarrollo de la retinopatía diabética ni la nefropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

En el análisis de la variabilidad glucémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, Bragd *et al.*<sup>97</sup> concluyeron que la variabilidad glucémica

podía jugar un papel importante en el desarrollo de la neuropatía diabética periférica.

Por el contrario, Siegelaar *et al.*<sup>98</sup> estudiaron la variabilidad glucémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y no encontraron que la variabilidad fuera un factor de riesgo independiente de la glucemia media o de la HbA1c en el desarrollo de neuropatía diabética periférica.

En lo referente a la relación entre la variabilidad glucémica y las complicaciones crónicas macrovasculares de la diabetes, en el trabajo de Gimenez *et al.*<sup>99</sup> la variabilidad glucémica ejerció un impacto negativo en la función vascular y la estructura vascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Además de su posible papel en el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes, la variabilidad glucémica también ha demostrado ser un factor predictor de la aparición de hipoglucemias, independiente de la HbA1c<sup>100</sup>. De igual manera, los pacientes con alta variabilidad glucémica tienen mayor riesgo de presentar CAD e incluso síndrome de muerte súbita nocturna<sup>101</sup>.

Una mayor variabilidad glucémica se ha relacionado también con una menor calidad de vida y con peores estados de ánimo en pacientes con diabetes<sup>102</sup>.

Los factores responsables de la variabilidad glucémica pueden ser múltiples. Algunos de estos factores dependen del cumplimiento, por parte del paciente, de las recomendaciones de dieta, ejercicio y administración de insulina, así como de las circunstancias vitales estresantes de cada paciente. Otros factores posiblemente responsables de la variabilidad glucémica son factores endógenos, como la deficiencia de insulina endógena y la respuesta anómala de las hormonas contrarreguladoras<sup>101</sup>.

Por tanto, independientemente de las controversias que persisten en cuanto al papel de la variabilidad glucémica en el desarrollo de las complicaciones crónicas vasculares, parece claro que la variabilidad glucémica debe ser tomada en cuenta a la hora de abordar el manejo de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1.



En este sentido, los investigadores están desarrollando métodos para cuantificar la variabilidad glucémica desde hace varias décadas. Se han propuesto en la literatura numerosas medidas de la variabilidad glucémica<sup>103-107</sup>.

Las medidas de variabilidad glucémica más recomendadas en la literatura son las siguientes:

-Desviación estándar (DS) de glucosa en torno a la glucosa media.

La DS de glucosa en torno a la glucosa media es el parámetro de variabilidad más extendido, por ser el más sencillo y reproducible en su cálculo. Además, se ha demostrado que el valor de la DS presenta una alta correlación con las demás medidas de variabilidad glucémica. La DS de glucosa es también el parámetro de variabilidad glucémica que ha demostrado tener una mayor correlación con el desarrollo de complicaciones crónicas vasculares y con el riesgo de aparición de hipoglucemias.

-Coeficiente de variación (CV) de la glucosa.

Se define el CV de la glucosa como la DS de glucosa dividida por la glucosa media.

El CV de la glucosa es también un parámetro de variabilidad glucémica muy utilizado, puesto que su cálculo es simple. El CV muestra una interpretación porcentual del grado de variabilidad mejor que la DS.

-Porcentaje de tiempo en hiperglucemia e hipoglucemia.

Se refiere al porcentaje de tiempo, a lo largo de un día, en que el paciente se encuentra por encima o por debajo del límite de normoglucemia, respectivamente.

-Área bajo la curva (AUC) por encima o por debajo de un determinado valor de glucosa.

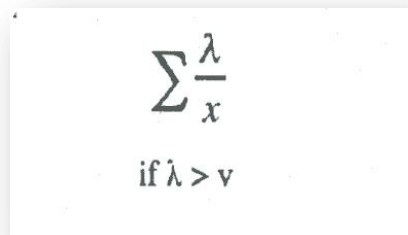
El AUC por encima o por debajo de un determinado valor de glucosa representa la superficie delimitada por la curva de glucosa, por una parte, y

por el rango de normalidad de glucosa, por la otra, en la zona de hiperglucemia o hipoglucemia respectivamente. El resultado se expresa en mg/dl/día.

-MAGE.

Se define el valor MAGE, la amplitud media de las excursiones glucémicas, como la media aritmética de los valores de glucosa, desde los puntos más bajos hasta los picos o viceversa, cuando tanto los segmentos ascendentes como los segmentos descendentes son superiores a una DS de glucosa para un determinado período de 24 horas. Deben medirse las excursiones glucémicas en la dirección pico-nadir o nadir-pico según sea la dirección de la primera excursión de dicho período de 24 horas.

El valor MAGE fue diseñado para cuantificar las excursiones glucémicas principales, excluyendo las excursiones glucémicas menores. Se calcula el valor MAGE según la fórmula presentada en la Figura 2<sup>104</sup>, donde “lambda” corresponde a cada oscilación de glucosa desde un pico a un nadir o viceversa, “x” supone el número de oscilaciones de glucosa consideradas y “v” representa el valor correspondiente a una DS de glucosa en el período de 24 horas estudiado.


$$\sum \frac{\lambda}{x}$$

if  $\lambda > v$

**Figura 2. Fórmula para el cálculo del valor MAGE.**

Aunque el valor MAGE fue descrito por Service *et al.*<sup>108-109</sup> hace años, continúa siendo uno de los marcadores de variabilidad glucémica más utilizados en la actualidad y ha sido propuesto por algunos autores como el “*gold standard*” para la medición de la variabilidad glucémica.

Se ha demostrado una correlación positiva entre el valor MAGE y la excreción urinaria en 24 horas de 8-isoprostaglandina F<sub>2α</sub>, un marcador del estrés oxidativo implicado en la patogénesis de las complicaciones crónicas de la diabetes, en pacientes con diabetes tipo 2<sup>110-111</sup>.

No obstante, este dato no pudo ser confirmado en estudios en pacientes con diabetes tipo 1, a causa del efecto antioxidativo de la insulina que recibían estos pacientes<sup>112-114</sup>.

Aunque es necesaria la realización de una monitorización continua de glucosa intersticial para el cálculo de MAGE, según algunos autores dicha monitorización es la única forma de evaluar con exactitud la relación entre la variabilidad glucémica y el daño vascular<sup>115</sup>.

Algunos autores han destacado ciertas limitaciones del valor MAGE como parámetro de variabilidad glucémica.

Por una parte, el valor MAGE no tiene en consideración la frecuencia de las excursiones glucémicas, sino únicamente la amplitud media de las mismas. Si en un período de 24 horas se produce una única excursión glucémica importante, el resultado del valor MAGE será alto, aunque la glucemia se mantenga estable durante el resto del período de 24 horas.

Además, el valor MAGE no considera si las excursiones glucémicas están fuera o dentro del rango de normoglucemia. Aunque no conocemos qué aspectos de la variabilidad glucémica son más perjudiciales, si la frecuencia, la amplitud o la velocidad de cambio de glucosa, parece probable que las excursiones glucémicas dentro del rango de normalidad sean menos dañinas que las desarrolladas por encima o por debajo del mismo<sup>94</sup>.

Otra de las dificultades a la hora de estandarizar el cálculo del valor MAGE es la complejidad para definir dónde empiezan y dónde terminan cada una de las oscilaciones glucémicas y de establecer cuáles son los valores pico y cuáles son los valores nadir de cada una de ellas.

Por último, otra de las críticas referida en la literatura respecto al valor MAGE como parámetro de variabilidad glucémica es que la elección únicamente de las excursiones glucémicas superiores a una DS de glucosa es arbitraria.

Otras medidas de variabilidad glucémica, aunque menos utilizadas en la práctica clínica y cuyos cálculos son más complejos, son las siguientes<sup>103-107</sup>:

-CONGA (n), *Continuous Overlapping Net Glycemic Action*.

Se calcula como la DS de las diferencias entre una observación determinada y una observación ocurrida (n) horas antes. El valor CONGA permite, por tanto, analizar la variabilidad glucémica dentro de un mismo período de 24 horas.

-Valor M.

El valor M compara las excursiones glucémicas con un valor “ideal” de glucosa de 120 mg/dl. Para ello se realiza una transformación logarítmica de los valores de glucosa.

-Valor J.

Se define como el cuadrado de la suma de la glucosa media más la DS de glucosa, excluyendo las hipoglucemias graves y persistentes.

-MODD, *Mean Of Daily Differences*.

El valor MODD es la media de las diferencias entre los valores de glucosa en la misma hora del día, durante 2 días consecutivos, por lo que sirve para analizar la variabilidad entre días diferentes.

-ADRR, *Average Daily Risk Range*.

-GRADE, *Glycemic Risk Assessment Diabetes Equation*.

Algunas de las medidas de variabilidad glucémica pueden calcularse a partir de los valores de automonitorización de glucemia capilar realizados por el paciente. Otras medidas precisan de la realización de una monitorización continua de glucosa para su cálculo.

## 1.9.- MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA INTERSTICIAL.

La reciente introducción, en la práctica clínica, de la monitorización continua de glucosa intersticial mediante dispositivos mínimamente invasivos y portátiles ha sido una de las innovaciones tecnológicas más importantes en el ámbito de la Diabetología<sup>116</sup>.

Dicha monitorización nos permite estudiar el grado de inestabilidad glucémica que presentan los pacientes diabéticos, con más profundidad que la automonitorización de glucemia capilar.

La FDA aprobó en 1999 el sistema de monitorización continua de glucosa intersticial CGMS (*continuous glucose monitoring system*), diseñado por Medtronic®. Una segunda generación de monitores continuos de glucosa intersticial, denominado CGMS-Gold™, fue comercializada en 2003.

El sistema CGMS consta de un sensor subcutáneo, que se coloca en la pared abdominal, y de un monitor externo. El sensor subcutáneo es un microelectrodo que genera una señal eléctrica proporcional al nivel de glucosa en el líquido intersticial, mediante un sistema electroenzimático de glucosa oxidasa. Esta señal eléctrica se transmite al monitor externo, cuyos datos se descargan en un ordenador para conseguir el registro de glucosa.

El CGMS permite, por tanto, obtener un registro continuo de la glucosa en tejido intersticial cada 5 minutos durante 24 horas al día y 7 días consecutivos, con un rango entre 40 y 400 mg/dl, lo que supone 288 mediciones diarias. Para la calibración del sensor es necesario introducir el resultado de al menos 4 determinaciones de glucemia capilar a lo largo de cada día.

En las Figuras 3 y 4 se muestra el sistema CGMS y un modelo de las gráficas obtenidas tras la descarga de los datos recogidos por el mismo.



Figura 3. Sistema CGMS.

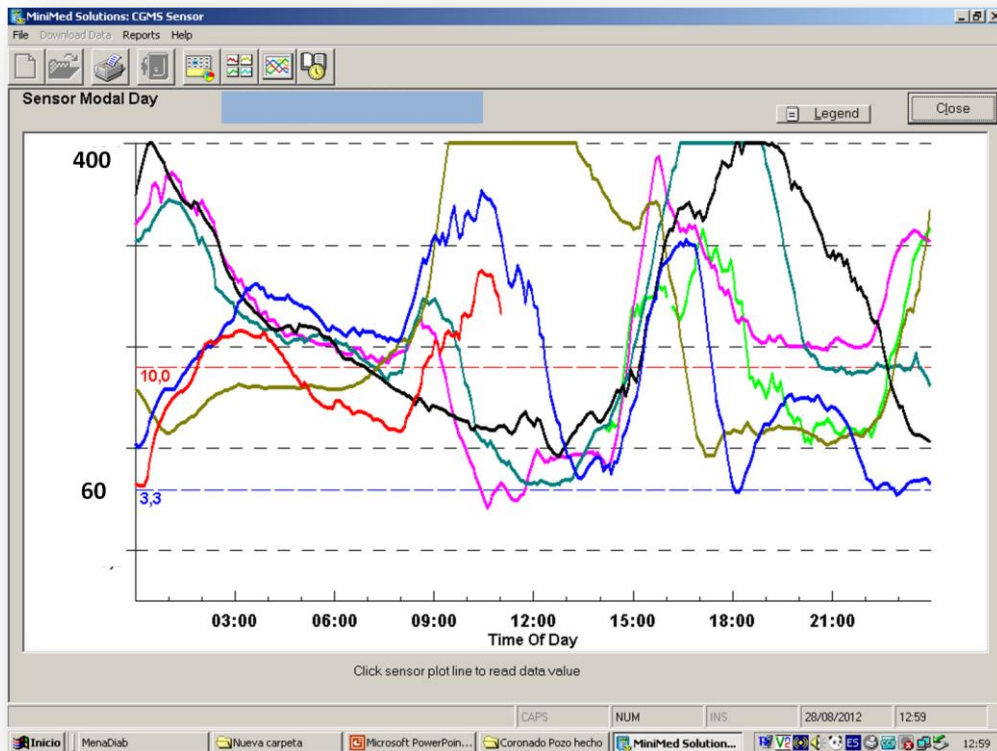


Figura 4. Gráfica obtenida por CGMS.

La Figura 5 destaca la superioridad de la monitorización continua de glucosa intersticial en relación con los autocontroles de glucemia capilar, puesto que la primera detecta todos los eventos hiperglucémicos e hipoglucémicos ocurridos en un período de 24 horas, aportando una información mucho más completa y por tanto, más veraz.

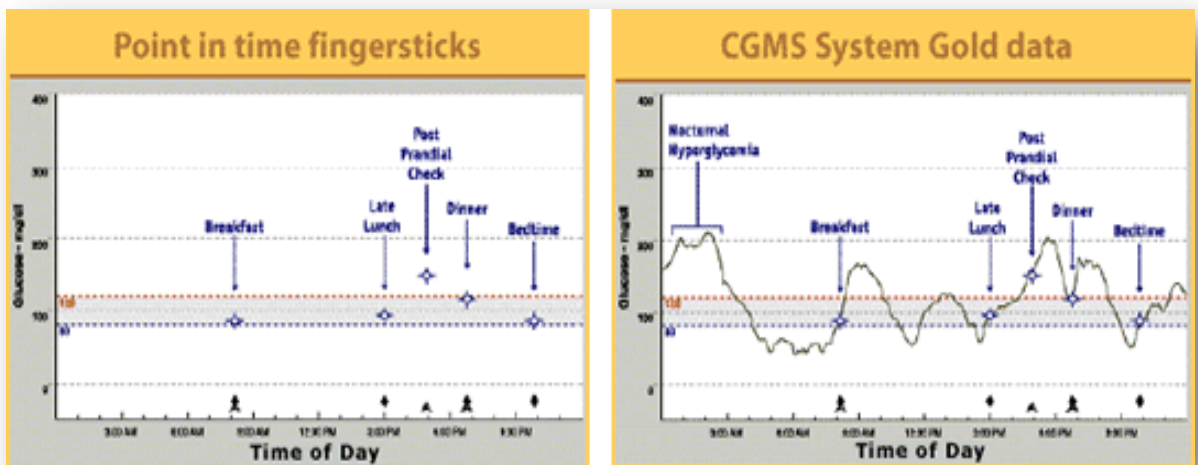


Figura 5. Gráfica obtenida por CGMS en relación con los valores obtenidos por punción capilar en el mismo período. En la Figura de la izquierda se muestran los autocontroles de glucemia capilar. En la Figura de la derecha se muestra el registro obtenido por CGMS. Este último pone de manifiesto picos hiper e hipoglucémicos no detectados en los autocontroles de glucemia capilar.

### 1.10.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Aunque más de la mitad de los casos de diabetes tipo 1 se diagnostican en la edad adulta, la diabetes tipo 1 de inicio en el adulto ha sido poco estudiada en comparación con la forma infantil.

La forma y frecuencia de presentación de la diabetes mellitus tipo 1 no es idéntica en las diferentes zonas geográficas.

No se han publicado, según nuestro conocimiento, datos descriptivos de las características de la presentación de la diabetes mellitus tipo 1 en la población adolescente y adulta en nuestra región, aunque sí hay datos referentes a la población infantil<sup>117</sup>.

Por ello, pretendemos describir las características que presentan los pacientes que se diagnostican de diabetes mellitus tipo 1 en nuestra Área sanitaria.

Las características que pretendemos evaluar incluyen aspectos clínicos, tales como sexo, edad, población de origen, mes y año del diagnóstico, posibles desencadenantes del inicio de la diabetes, sintomatología previa al diagnóstico de diabetes y medidas antropométricas en el momento del mismo. En cuanto a los antecedentes del paciente, se persigue determinar la existencia de historia familiar de diabetes y de alergias o enfermedades autoinmunes que precedan al inicio de la diabetes y puedan condicionar el curso clínico de la misma.

En lo referente a aspectos analíticos relevantes en el momento del diagnóstico de diabetes, pretendemos analizar la autoinmunidad pancreática, la tipificación HLA, la reserva pancreática y el grado de descompensación metabólica.

Las características clínicas que presentan los pacientes en el momento del debut experimentan cambios a lo largo del tiempo. El conocimiento de estos cambios temporales puede permitir estudiar más a fondo la patogenia de la enfermedad y planificar las medidas asistenciales más apropiadas para cada momento.

En el curso clínico de la diabetes mellitus tipo 1 a lo largo del tiempo influyen múltiples factores, tanto factores psicológicos y socioeconómicos como factores objetivos.

Es interesante conocer aquellos parámetros objetivos, desde el punto de vista clínico o analítico, presentes ya en el diagnóstico de la enfermedad, que puedan predecir un control glucémico peor y unos mayores requerimientos de insulina a lo largo del curso de la diabetes.

La identificación de aquellos pacientes con mayores posibilidades de tener un mal control metabólico es ventajosa, pues nos permitiría someterlos a un control más estricto y utilizar precozmente pautas de tratamiento más intensivas.



En este mismo sentido, la variabilidad glucémica que desarrollan los pacientes durante el curso de la enfermedad puede tener múltiples causas. Intentamos encontrar una posible relación entre la variabilidad glucémica en un momento dado de la evolución de la diabetes y las características clínicas presentes en el diagnóstico de la misma.







## 2.- OBJETIVOS.

### Objetivo general.

El propósito de este trabajo es estudiar la forma de presentación de la diabetes mellitus tipo 1 en el adulto en nuestra zona geográfica y los cambios temporales en la misma, así como relacionar el comportamiento de la diabetes en su curso posterior, en términos de control glucémico, requerimientos de insulina y variabilidad glucémica, con las características presentes en el momento del diagnóstico.

### Objetivos específicos.

El **primer objetivo** del presente estudio es analizar las características que presentan los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de inicio en edad no pediátrica, en el momento de su diagnóstico, en nuestra Área sanitaria de referencia.

El **segundo objetivo** es evaluar los posibles cambios temporales a lo largo de los años en las características presentes en el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1 en adultos.

El **tercer objetivo** de este estudio es relacionar los datos hallados en el comienzo de la diabetes con la evolución posterior de la enfermedad, en cuanto al grado de control glucémico y a las necesidades de insulina que presentan los pacientes durante el curso de la misma.

Como **cuarto objetivo**, pretendemos evaluar diferentes parámetros de variabilidad glucémica, obtenidos de la monitorización continua de glucosa intersticial, en un momento determinado de la evolución de la diabetes, así como relacionar dichos parámetros de variabilidad con las características presentes en el momento del diagnóstico y en la evolución de la diabetes.









### **3.- MATERIAL Y MÉTODOS.**

#### **3.1.- CARACTERÍSTICAS Y DISEÑO DEL ESTUDIO.**

El Área de Salud de Badajoz es una de las Áreas que integran el Servicio Extremeño de Salud, está situada en el suroeste de la Comunidad Autónoma de Extremadura y comprende una población total de 270.000 habitantes.

En dicha Área de Salud, los ingresos por diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en edad no pediátrica se realizan en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital “Infanta Cristina” de Badajoz. Asimismo, en dicho Hospital se reciben, en menor medida, pacientes de otras Áreas de Salud, principalmente para aportarles atención de cuidados intensivos no disponible en dichas Áreas.

El fin del ingreso hospitalario es instaurar el tratamiento con insulina para estabilizar la glucemia. Además, durante el ingreso hospitalario, los pacientes reciben una educación diabetológica completa, incluyendo aspectos sobre recuento de hidratos de carbono y ajuste de dosis de insulina en función de los autocontroles de glucemia capilar.

Tras el ingreso hospitalario, los pacientes son remitidos a Consultas Externas de Endocrinología del Hospital “Infanta Cristina” para el seguimiento de su diabetes.

Se analizaron para el presente estudio, de forma retrospectiva, los datos referentes al ingreso de todos los pacientes hospitalizados en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital “Infanta Cristina” de Badajoz por diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 durante 18 años, desde marzo de 1993 hasta febrero de 2011, ambos inclusive.

En los pacientes que continuaron el seguimiento en Consultas Externas, se analizó el comportamiento de la diabetes a lo largo de los años de evolución posteriores al diagnóstico, desde el inicio de la diabetes hasta el momento de la finalización del estudio, en febrero de 2011. Para ello se

evaluaron el grado de control glucémico, mediante la HbA1c, y las necesidades de insulina que presentaban los pacientes a lo largo de las visitas clínicas realizadas durante el seguimiento.

En un subgrupo de los pacientes incluidos en el estudio, se indicó la realización de una monitorización continua de glucosa intersticial en un momento dado de la evolución. Se analizaron los datos derivados de dicha monitorización y se calcularon diferentes parámetros de variabilidad glucémica.

El **diseño del estudio** corresponde, por tanto, a un estudio descriptivo retrospectivo longitudinal que incluye:

**Primero.-** Evaluación de las características que presentan los pacientes en un momento inicial, el momento del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 y el ingreso hospitalario motivado por dicho diagnóstico.

**Segundo.-** Análisis de los cambios experimentados a lo largo del tiempo, desde marzo de 1993 hasta febrero de 2011, en las características presentes en el momento del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1.

**Tercero.-** Recogida de datos referentes al control glucémico y a los requerimientos de insulina en cada uno de los pacientes incluidos en el estudio, en las visitas clínicas realizadas a lo largo de los años de evolución de la enfermedad (1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 y 16 años de evolución). Análisis de la relación entre los datos de control glucémico y las necesidades de insulina durante el seguimiento y las características presentes en el momento del diagnóstico de diabetes.

**Cuarto.-** Evaluación, en un subgrupo de pacientes, de diferentes parámetros de variabilidad glucémica derivados de los datos de la monitorización continua de glucosa intersticial, realizada en algún momento de la evolución de la diabetes. Análisis de la relación entre los parámetros de

variabilidad glucémica evaluados y las características presentes en el diagnóstico de diabetes, así como entre los parámetros de variabilidad glucémica y los datos de control glucémico y de requerimientos de insulina de los pacientes durante la evolución.

El siguiente gráfico esquematiza el diseño del estudio (Figura 6).

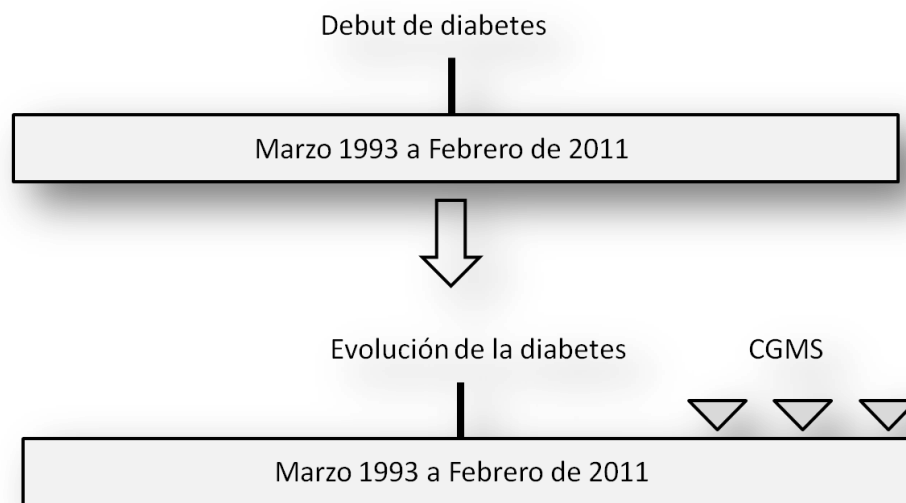


Figura 6. Esquema del diseño del estudio.

### 3.2.- CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Igual que en otros estudios, se usó una definición clínica y bioquímica de la diabetes mellitus tipo 1<sup>118,119</sup>. Se consideró que presentaban una diabetes mellitus tipo 1 de inicio los pacientes que acudían al hospital por hiperglucemia franca de reciente diagnóstico, que hacía necesario el ingreso hospitalario y el tratamiento con insulina durante el mismo, además de cualquiera de los siguientes criterios: i) edad inferior a 40 años; ii) presencia de cetosis; iii) clínica cardinal marcada de inicio agudo o subagudo, con polidipsia, poliuria o pérdida de peso<sup>120,121</sup>.

### 3.3.- RECOGIDA DE DATOS.

Los pacientes cuyos datos fueron analizados se seleccionaron a partir de la base de datos de ingresos del Servicio de Endocrinología.

Las variables estudiadas fueron las siguientes:

**Primero: Variables relacionadas con las características clínicas y analíticas presentes en el momento del diagnóstico de diabetes.**

Las variables clínicas se obtuvieron de la anamnesis realizada a los pacientes en el momento del ingreso, reflejada en el informe de alta hospitalaria.

Los resultados de las variables analíticas se recogieron del informe de alta hospitalaria o de las historias clínicas de los pacientes, en el caso de que no estuvieran reflejados en el informe de alta. Estos resultados analíticos fueron, a su vez, contrastados con los resultados disponibles en las bases de datos de los laboratorios de Bioquímica, Inmunología y Genética. Todos los resultados analíticos se derivaron de extracciones de sangre y orina realizadas en la primera semana de ingreso hospitalario.

Las variables analizadas se incluyeron en los siguientes grupos:

1.- Sexo.

2.- Edad.

3.- Población de residencia.

Se anotaron la población en la que residía habitualmente el paciente y el Área de Salud a la que pertenecía dicha población.

4.- Mes de ingreso.

5.- Año de ingreso.

6.- Desencadenantes del debut diabético.

Se recogió, de la anamnesis realizada al paciente en el momento del ingreso, si se había producido algún evento previo al diagnóstico que pudiera considerarse como un desencadenante del mismo.

7.- Historia familiar de diabetes.

Se recogió, de la anamnesis realizada al paciente, si éste tenía familiares de primer o segundo grado que hubieran sido diagnosticados de diabetes mellitus.

8.- Hábito tabáquico.

Se recuperó, de la anamnesis realizada al paciente, el hábito tabáquico, etiquetado como fumador actual, exfumador o no fumador.

9.- Coexistencia de alergias y enfermedades autoinmunes.

Se evaluó si entre los antecedentes personales del paciente constaba el diagnóstico de algún proceso alérgico o autoinmune previo al inicio de la diabetes.

Los resultados analíticos relacionados con la existencia de enfermedades autoinmunes fueron los siguientes:

-Anticuerpos antitiroideos, tanto antiTPO como antitiroglobulina, analizados por inmunoensayo. Los resultados se registraron como positivos o negativos, en relación con el límite de positividad propuesto por el método.

-TSH y T4 libre, analizados por quimioluminiscencia. El resultado de función tiroidea se registró como normal, hipotiroidismo clínico, hipotiroidismo subclínico, hipertiroidismo clínico o hipertiroidismo subclínico.

-Serología celíaca, incluyendo anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa, previa documentación de niveles adecuados de Ig A. Los resultados se registraron como positivos o negativos, en relación con el límite de positividad propuesto por el método.

#### 10.- Autoinmunidad pancreática.

Se registraron los resultados analíticos de los anticuerpos pancreáticos ICA, AAI, anti-GAD y anti-IA2.

Los ICA fueron analizados mediante técnica de inmunofluorescencia indirecta y el resto de anticuerpos fueron analizados por técnicas de enzimoimmunoanálisis. Los resultados se registraron como positivos o negativos, en relación con el límite de positividad propuesto por el método. Se evitó la determinación de AAI frente a la insulina exógena, puesto que la extracción analítica se realizó de forma precoz tras el inicio de la insulino terapia.

La introducción de la determinación de los distintos anticuerpos fue progresiva en nuestro hospital. Desde el inicio del período estudiado se determinaban tanto ICA como AAI. En 1999 se introdujo la determinación de anti-GAD y en 2002 se introdujo la determinación de anti-IA2.

La determinación de otros anticuerpos más recientemente descritos, tales como anticuerpos frente al transportador de Zinc 8 (ZnT8), hasta el momento no se ha incorporado a la práctica clínica habitual en nuestro medio.

#### 11.- Tipaje HLA.

Se registró si estaban presentes los haplotipos principalmente relacionados con mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 1. Hasta el año 1999, el tipaje HLA se realizaba por técnicas de serología, por lo que el resultado se expresaba únicamente como positivo para DR4, DR3 o ambos. A partir de dicho año, se empezó a realizar el tipaje HLA de alta resolución, mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa con ampliación específica de alelo (PCR-SSO y/o PCR-SSP). En este último caso, se indicaba el resultado

como positivo para DQA1\*0501-DQB1\*0201, asociado a DR3, para DQA1\*0301-DQB1\*0302, asociado a DR4, o para ambos.

#### 12.- Reserva pancreática.

Como parámetros de reserva pancreática, se determinaron el péptido C, en situación basal y a los 6 minutos de la administración de 1 mg de glucagón intravenoso, previa comprobación de una glucemia inferior a 200 mg/dl. Se determinó el nivel de péptido C mediante quimioluminiscencia. El rango de normalidad de péptido C era 1,1-5 ng/ml.

#### 13.- Duración de los síntomas atribuibles al diagnóstico de diabetes antes del ingreso.

Se extrajo, de la anamnesis realizada al paciente, el tiempo, en meses, durante el cual el paciente había presentado síntomas atribuibles al debut diabético, tales como poliuria, polidipsia, astenia, anorexia o pérdida de peso.

#### 14.- Descompensación metabólica.

Se seleccionaron los resultados de las siguientes variables como marcadores del grado de descompensación metabólica en el momento del ingreso:

- Glucemia venosa, medida por fotometría visible.
- HbA1c (%), analizada por HPLC (cromatografía líquida de alta resolución).
- pH en plasma, medido por electrodo de pH.
- Bicarbonato en plasma, calculado por electrodo de pCO<sub>2</sub>.
- Cuerpos cetónicos en orina, medidos de forma cuantitativa, por fotometría visible, o de forma semicuantitativa, mediante tiras reactivas. La determinación semicuantitativa se transformó en cuantitativa (cetonuria intensa se consideró superior a 150 mg/dl, cetonuria moderada entre 50 y 100 mg/dl, cetonuria leve entre 5 y 50 mg/dl y cetonuria negativa inferior a 5 mg/dl).

Se definió la CAD como la presencia de un bicarbonato igual o inferior a 20 mmol/l o un pH igual o inferior a 7,3, en presencia de glucemia superior a 250 mg/dl y cetonuria superior a 50 mg/dl. Se clasificó la cetoacidosis en cetoacidosis leve si el bicarbonato se encontraba entre 19 y 20 mmol/l, moderada entre 8 mmol/l y 18 mmol/l y grave si el bicarbonato era inferior a 8 mmol/l<sup>86,122,123</sup>.

En la Tabla 1 se muestran los valores de referencia de los parámetros analíticos relacionados con el grado de descompensación metabólica.

**Tabla 1. Valores de referencia de los parámetros de descompensación metabólica.**

<b>Variable</b>	<b>Rango de normalidad</b>	<b>Unidades</b>
<b>Glucemia</b>	65-110	mg/dl
<b>HbA1c</b>	4-7	%
<b>pH</b>	7,35-7,45	-
<b>Bicarbonato</b>	21-28	mmol/l
<b>Cetonuria</b>	0-5	mg/dl

Los resultados analíticos de glucemia, cetonuria, pH y bicarbonato se obtuvieron de la extracción de sangre y orina realizada en el Servicio de Urgencias, a la llegada del paciente al hospital.

La determinación de HbA1c se realizó en una segunda extracción de sangre realizada en los primeros 3-5 días del ingreso hospitalario.

#### 15.- Medidas antropométricas.

De la anamnesis y la exploración física realizada en el ingreso, se registraron los resultados de las siguientes variables antropométricas:

-Pérdida de peso previa al ingreso, tanto en peso absoluto como en porcentaje respecto al peso previo al inicio de los síntomas atribuibles al inicio de la diabetes.



-IMC (índice masa corporal) en el momento del ingreso, expresado en  $\text{kg/m}^2$ , calculado a partir del peso y la talla.

-IMC que presentaban los pacientes antes del inicio de los síntomas, calculado a partir del IMC en el momento del ingreso y la pérdida de peso atribuible al inicio de la diabetes.

#### 16.- Duración del ingreso.

Se valoró el tiempo de ingreso hospitalario, en días, desde la fecha de ingreso en el Servicio de Endocrinología y Nutrición hasta la fecha de alta. No se contabilizaron los días de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

#### 17.- Dosis, tipo de insulina y número de inyecciones de insulina recomendadas en el alta.

Se consideraron las dosis de insulina recomendadas en el informe de alta hospitalaria.

Se anotó el tipo de insulina prescrita: NPH, glargina o detemir como insulinas basales; insulina regular o análogos de insulina de acción rápida como insulinas prandiales.

También se registró el número de inyecciones de insulina recomendadas en el informe de alta hospitalaria.

### **Segundo.- Análisis de los cambios temporales en las variables referidas a las características en el diagnóstico de diabetes.**

A efectos de evaluar los cambios en las variables analizadas a lo largo de los años del estudio, se dividió el período de tiempo estudiado en 3 tramos.

El primer tramo incluyó los años desde 1993 a 1998, el segundo desde 1999 a 2004 y el tercero desde 2005 a 2011.

Se compararon los resultados de cada una de las variables analizadas en cada uno de los tramos, para identificar diferencias significativas en las mismas.

### **Tercero.- Variables relacionadas con la evolución de la diabetes.**

Se consultó la base de datos de gestión administrativa del Hospital “Infanta Cristina” para verificar cuáles de los pacientes incluidos en el estudio habían acudido a Consultas Externas del Servicio de Endocrinología para el seguimiento de su diabetes tras el diagnóstico.

Se revisó la historia clínica de aquellos pacientes que habían sido seguidos en Consultas Externas con posterioridad al diagnóstico y se analizó de forma retrospectiva, mediante revisión de dichas historias, la evolución clínica de la diabetes en estos pacientes.

Se evaluaron las visitas realizadas al año del diagnóstico, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 y 16 años del diagnóstico.

Las variables evaluadas en cada una de las visitas de seguimiento fueron las siguientes:

#### **-HbA1c.**

Se analizó la HbA1c por HPLC (cromatografía líquida de alta resolución).

#### **-Dosis de insulina pautada.**

Se registró la dosis de insulina recomendada en cada una de las visitas. Se registró el peso del paciente y se calculó la dosis de insulina recomendada por kilogramo de peso.

Se calcularon las variables denominadas “HbA1c en la evolución” e “insulina en la evolución” mediante la media aritmética de los valores de HbA1c y de dosis de insulina de todas las visitas realizadas durante el seguimiento, respectivamente.

Se excluyeron del análisis los datos correspondientes a mujeres gestantes en el seguimiento.

Se evaluaron, mediante búsqueda en la base de datos de ingresos del Servicio de Endocrinología y Nutrición, los reingresos por CAD de los pacientes incluidos en el estudio.

### **Cuarto.- Parámetros de variabilidad glucémica.**

A partir del año 2007, estuvo disponible en nuestro Servicio la realización de la monitorización continua de glucosa intersticial mediante el sistema CGMS-Gold™ (Medtronic®). La indicación del registro de monitorización de glucosa la realizaba el facultativo responsable del paciente. Los posibles criterios para dicha indicación eran la presencia de hipoglucemias frecuentes o inadvertidas, la HbA1c elevada, la constatación de glucemias muy variables, la discrepancia entre la HbA1c y los controles de glucemia capilar aportados por el paciente y, habitualmente, una combinación de varias de dichas razones.

Se recuperaron, para nuestro estudio, los datos de monitorización continua de glucosa intersticial realizada a los pacientes incluidos en el mismo. Dichos datos se recogieron tanto a partir de la historia clínica como a partir de los datos de las descargas de CGMS almacenadas informáticamente.

Se analizaron cada uno de los registros realizados a los pacientes incluidos en el estudio. En los pacientes con varios registros realizados, sólo se valoró el primero de ellos.

Se valoraron para el estudio los días centrales de la monitorización, obviando el primer y último día por ser incompleto el registro de las 24 horas. Sólo se tuvieron en cuenta los días con una medición de, al menos, el 70% del tiempo. Para la calibración del sensor se utilizaron, como mínimo, 4 determinaciones de glucemia capilar a lo largo de cada día. Se usó, como criterio de concordancia entre los valores obtenidos por monitorización continua de glucosa y los valores de glucemia capilar utilizados para la calibración, una diferencia media absoluta menor de 28%<sup>124</sup>.

Se registraron el número de días de monitorización obtenidos en cada paciente. Se contabilizaron los años de evolución de la diabetes en el momento de la realización del registro.

Los parámetros de variabilidad glucémica analizados, a partir de los datos recogidos en la monitorización de glucosa intersticial, fueron:

- Glucosa media (mg/dl).
- DS de glucosa en torno a la glucosa media (mg/dl).
- CV (%), definido como la DS de glucosa dividida por la glucosa media.
- AUC superior a 180 mg/dl (mg/dl/día).
- AUC inferior a 70 mg/dl (mg/dl/día).
- Valor máximo de glucosa (mg/dl).
- Valor mínimo de glucosa (mg/dl).
- Tiempo en hiperglucemia (%).
- Tiempo en hipoglucemia (%).
- Valor MAGE (amplitud media de las excursiones glucémicas) (mg/dl).

El valor MAGE representa la media aritmética de los valores de glucosa, desde los puntos más bajos hasta los picos o viceversa, cuando tanto los segmentos ascendentes como los segmentos descendentes son superiores a una DS de glucosa para un determinado período de 24 horas. Cada una de

las excursiones glucémicas se considera en la dirección pico-nadir o nadir-pico dependiendo de cuál sea la dirección de la primera excursión del período de 24 horas.

Se calculó el valor MAGE para cada uno de los períodos de 24 horas de monitorización tenidos en consideración.

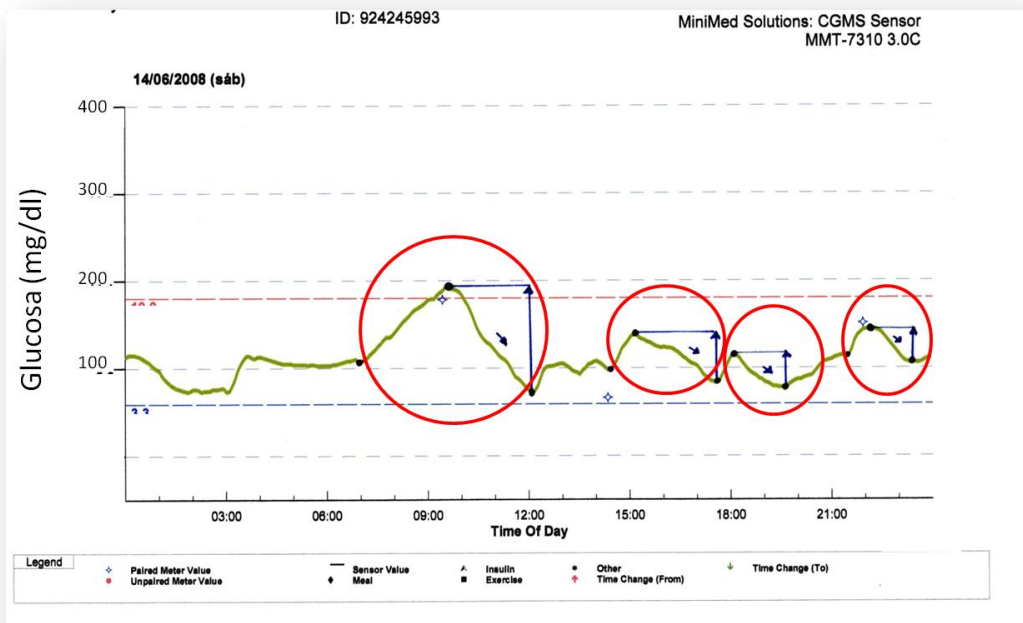
Este cálculo se realizó, en primer lugar, mediante análisis directo de las gráficas derivadas de la monitorización.

Para este análisis se utilizó un papel milimetrado con cada una de las gráficas de 24 horas impresas. En primer lugar, se identificaron en la gráfica cada una de las excursiones glucémicas. Se seleccionaron aquellas excursiones glucémicas en las que tanto los segmentos ascendentes como los segmentos descendentes eran superiores a una DS de glucosa para el período de 24 horas seleccionado.

Posteriormente, para cada una de las excursiones glucémicas seleccionadas, se calculó la diferencia entre el valor máximo y el valor mínimo de glucosa, tomando la dirección, ascendente o descendente, de la primera excursión glucémica del período.

Finalmente, se calculó la media aritmética de todas las diferencias calculadas para ese período de 24 horas.

En la Figura 7 se muestra un ejemplo de dicho cálculo. En este período de 24 horas, la glucosa media era 112 mg/dl y la DS de glucosa en torno a la glucosa media era 27 mg/dl. Se identificaron 4 excursiones glucémicas en las que tanto los segmentos ascendentes como descendentes eran superiores a una DS de glucosa para ese período (señaladas en la Figura con círculos).



**Figura 7. Ejemplo del cálculo del valor MAGE mediante análisis de la gráfica obtenida por CGMS. Se señalan con círculos las 4 excursiones glucémicas superiores a 27 mg/dl.**

Como la primera excursión glucémica del período tiene sentido descendente, se calculó la diferencia de glucosa desde el pico de glucosa intersticial hasta el nadir de glucosa intersticial, en cada una de las 4 excursiones glucémicas.

-Primera excursión glucémica:

pico de glucosa intersticial: 193 mg/dl.

nadir de glucosa intersticial: 70 mg/dl.

diferencia pico-nadir: 123 mg/dl.

-Segunda excursión glucémica:

pico de glucosa intersticial: 138 mg/dl.

nadir de glucosa intersticial: 84 mg/dl.

diferencia pico-nadir: 54 mg/dl.

-Tercera excursión glucémica:

pico de glucosa intersticial: 115 mg/dl.

nadir de glucosa intersticial: 77 mg/dl.

diferencia pico-nadir: 38 mg/dl.

-Cuarta excursión glucémica:

pico de glucosa intersticial: 144 mg/dl.

nadir de glucosa intersticial: 106 mg/dl.

diferencia pico-nadir: 38 mg/dl.

El valor MAGE para ese período de 24 horas fue 63 mg/dl, resultado de calcular la media aritmética de las diferencias pico-nadir de cada una de las excursiones glucémicas, 123 mg/dl, 54 mg/dl, 38 mg/dl y 38 mg/dl.

El procedimiento descrito de análisis directo de las gráficas de monitorización para el cálculo del parámetro MAGE está sujeto a la subjetividad del observador, puesto que la identificación de cada una de las excursiones glucémicas y la selección del pico y del nadir puede variar de unos observadores a otros.

Por ello, cuando posteriormente estuvo disponible el software informático *Glyculator*<sup>125</sup> ([www.pediatria.umed.pl/glyculator](http://www.pediatria.umed.pl/glyculator)), se recalculó el valor MAGE en cada uno de los períodos de 24 horas de monitorización continua de cada uno de los pacientes.

Este software permite importar los datos derivados de la monitorización continua de glucosa intersticial, en una hoja de cálculo, y calcular diferentes parámetros de variabilidad glucémica para cada período de 24 horas.

Se compararon los resultados del valor MAGE calculado mediante el software *Glyculator* con los calculados previamente por análisis directo de las gráficas, con el fin de establecer la validez del análisis inicial.

### **3.4.- CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital “Infanta Cristina” y por la Comisión de Bioética y Seguridad de la Universidad de Extremadura. El estudio se ajustó a los principios de la Declaración de Helsinki y de la Ley de Investigación biomédica 14/2007, de 3 de julio.

### **3.5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico Spss versión 15.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL).

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas y los resultados se expresaron mediante la media aritmética  $\pm$  desviación estándar. Los datos descriptivos de las variables cualitativas se expresaron como porcentajes.

Las variables cualitativas se evaluaron mediante el test de la Chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher.

Se analizó la distribución normal de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables cuantitativas se evaluaron mediante la prueba de la *t* de Student y mediante el test de ANOVA (análisis de la varianza) asociado a la prueba de Bonferroni, cuando las variables seguían una distribución normal. Cuando dichas variables no cumplían el supuesto de normalidad, se evaluaron mediante el test de la U de Mann-Whitney y mediante la prueba de Kruskal-Wallis.

Se utilizaron los test de Pearson y de Spearman para evaluar la correlación entre las diferentes variables cuantitativas, *r* y *r<sub>s</sub>*, respectivamente. Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para evaluar la relación entre una variable dependiente y varias variables independientes.



Se consideraron valores estadísticamente significativos cuando  $p < 0,05$ .







## **4.- RESULTADOS.**

### **4.1.- CARACTERÍSTICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1.**

En este epígrafe se exponen los resultados obtenidos del análisis de las variables relacionadas con las características presentes en el momento del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1.

El número de pacientes incluidos en el estudio fue 301, 187 varones y 114 mujeres, con una edad de  $27 \pm 11$  años.

Algunas variables no pudieron ser analizadas en todos los pacientes. Esta recogida incompleta de datos se debió, principalmente, al extravío de resultados analíticos, fundamentalmente en los pacientes con diagnóstico en los años iniciales del estudio, en los que la informatización de los resultados era parcial.

Además, puesto que el diseño del estudio es retrospectivo, no en todos los pacientes se realizó una anamnesis y una exploración física idénticas ni se solicitaron exactamente las mismas determinaciones analíticas.

La mayor pérdida de datos se produjo en las variables que evaluaban el IMC en el ingreso y el IMC previo a los síntomas, en las variables referidas a la reserva pancreática, tanto el péptido C basal como el péptido C estimulado, y en la variable referida a la serología celíaca.

La Tabla 2 muestra las variables en las que la recogida de datos de los pacientes no fue completa, junto con el número y porcentaje de datos recogidos en cada variable.

Tabla 2. Variables con recogida no completa de datos.

Variable	n (%)
Glucemia	295 (98)
Duración de los síntomas antes del diagnóstico	283 (94)
Autoinmunidad pancreática	267 (89)
Cetonuria	262 (87)
Tipaje HLA	259 (86)
Pérdida de peso previa al diagnóstico	247 (82)
HbA1c	241 (80)
Hormonas tiroideas	234 (78)
pH	231 (77)
Anticuerpos antitiroideos	225 (75)
Bicarbonato	222 (74)
IMC en el ingreso	191 (64)
IMC previo al inicio de los síntomas	159 (53)
Péptido C basal	151 (50)
Serología celíaca	120 (40)
Péptido C estimulado	61 (20)

n número de pacientes.

Los resultados de cada variable se expresan a lo largo del estudio según el porcentaje válido, referido a los datos recogidos en cada variable, excluyendo del cálculo los datos no recuperados.

#### 4.1.1.- SEXO.

De los 301 pacientes que se incluyeron en el estudio, el 62% (n = 187) eran varones y el 38% (n = 114) mujeres, lo que supone una relación varón/mujer de 1,6. Este resultado se representa en la Figura 8.

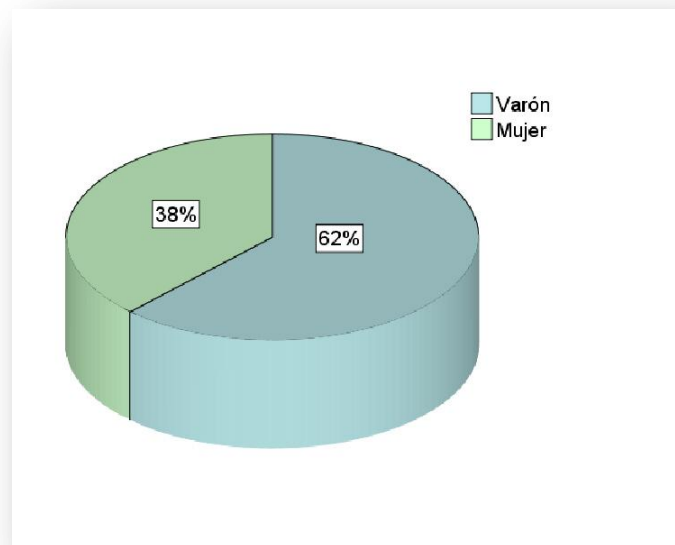


Figura 8. Distribución según sexo. n = 301.

#### 4.1.2.- EDAD EN EL DIAGNÓSTICO.

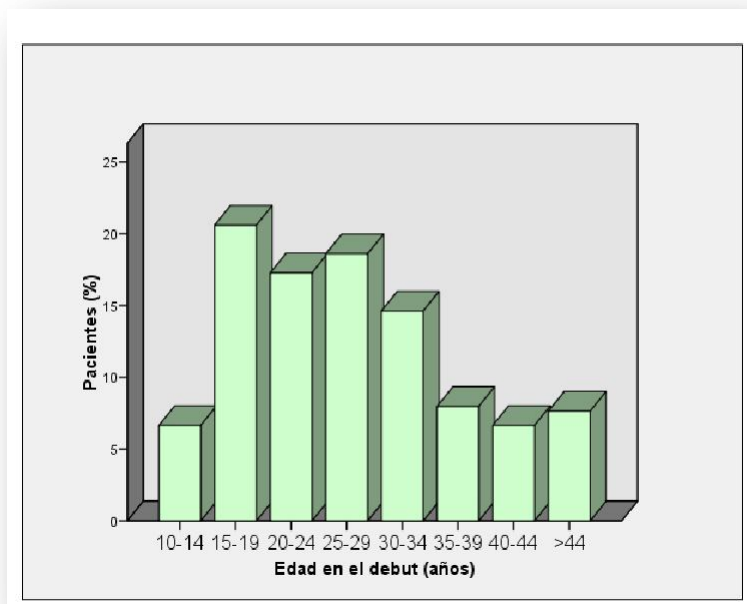
La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue  $27 \pm 11$  años, con un valor mínimo de 10 años y un valor máximo de 66 años. La moda fue la edad de 15 años.

Los grupos de edad más representados fueron el comprendido entre 15 y 19 años, en primer lugar, con 21% (n = 62) de los pacientes, y entre 25 y 29 años, en segundo lugar, con 19% (n = 56) de los pacientes.

Los grupos de edad menos representados fueron el comprendido entre 10 y 14 años y el comprendido entre 40 y 44 años, ambos con 7% (n = 20) de los pacientes cada uno.

Un 8% (n = 23) de los pacientes se encontraban en el grupo de edad comprendido entre 45 y 66 años.

Se muestra en la Figura 9 la distribución de la edad por grupos.



**Figura 9. Porcentaje de pacientes con diagnóstico en cada grupo de edad. n = 301.**

Se diagnosticaron 20 pacientes con edades entre los 10 y los 14 años, 5 mujeres y 15 varones. Se evaluó el grado de desarrollo puberal en 10 de ellos, mientras que en los otros 10 pacientes no se especificaba en la historia clínica el grado de desarrollo puberal en el momento del diagnóstico. El desarrollo puberal era completo en 4 pacientes, mientras que 6 pacientes, todos varones, aún no habían completado el desarrollo puberal.

#### 4.1.3.- POBLACIÓN DE RESIDENCIA.

En la Tabla 3 se muestran las poblaciones de residencia de los pacientes estudiados, incluyendo sólo aquellas poblaciones con más de un paciente diagnosticado. El 47,5% (n = 143) de los pacientes procedían del núcleo urbano de Badajoz.



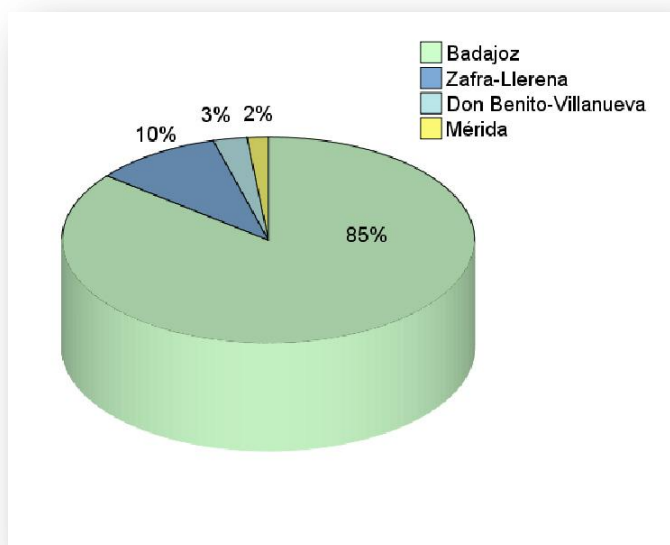
Tabla 3. Número y porcentaje de pacientes procedentes de cada municipio y número de pacientes por 1000 habitantes.

Población de origen	n (%)	n por 1000 habitantes
Badajoz	143 (47,5)	0,9
Montijo	14 (4,7)	0,9
Oliva de la Frontera	10 (3,3)	1,8
Olivenza	10 (3,3)	0,8
Zahínos	8 (2,7)	2,8
Santa Marta	8 (2,7)	1,8
Zafra	8 (2,7)	0,5
Puebla de la Calzada	6 (2)	1
Valdelacalzada	5 (1,7)	1,8
Valdebotoa	4 (1,3)	3,1
Higuera de Vargas	4 (1,3)	1,9
Alburquerque	4 (1,3)	0,7
San Vicente de Alcántara	4 (1,3)	0,7
Talavera la Real	4 (1,3)	0,7
Villanueva de la Serena	4 (1,3)	0,1
Torre de Miguel Sesmero	3 (1)	2,4
Villafranco del Guadiana	3 (1)	1,3
Los Santos de Maimona	3 (1)	0,4
Jerez de los Caballeros	3 (1)	0,3
Barbaño	2 (0,7)	3,3
Feria	2 (0,7)	1,5
Cabeza la Vaca	2 (0,7)	1,4
La Parra	2 (0,7)	1,4
Campillo de Llerena	2 (0,7)	1,3
Gévora	2 (0,7)	0,9
La Codosera	2 (0,7)	0,9
Fuente del Maestre	2 (0,7)	0,3

n número de pacientes.

No encontramos diferencias en el número de casos diagnosticados por 1.000 habitantes en los municipios con agricultura de regadío en comparación con los municipios con agricultura predominantemente de secano ( $1,34 \pm 1,09$  casos por 1.000 habitantes en áreas de regadío vs  $1,26 \pm 0,71$  casos por 1.000 habitantes en áreas de secano;  $p = 0,829$ ).

El 85% ( $n = 258$ ) de los pacientes incluidos en el estudio procedían del Área de Salud de Badajoz. El 15% ( $n = 43$ ) restante procedían de las demás Áreas de Salud de la provincia de Badajoz. Ninguno de los pacientes incluidos procedía de zonas de salud ajenas a la provincia de Badajoz. La Figura 10 representa el porcentaje de pacientes procedentes de cada una de las Áreas de Salud.

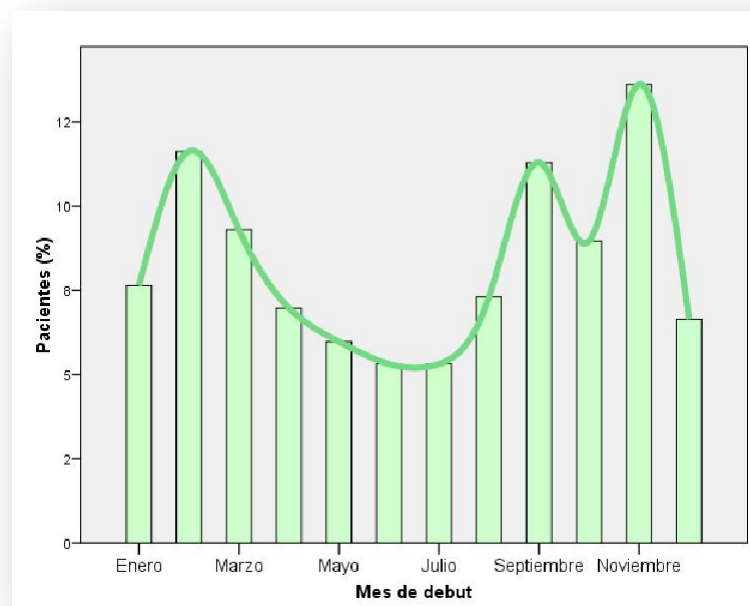


**Figura 10. Distribución según Áreas de Salud.  $n = 301$ .**

Todos los pacientes eran de raza caucásica, excepto 2 pacientes, que tenían origen asiático.

#### 4.1.4.- PATRÓN ESTACIONAL.

La máxima incidencia de casos se produjo en los meses de noviembre, mes en el que se diagnosticaron un 14% ( $n = 41$ ) de los pacientes; febrero, mes en el que se diagnosticaron un 12% ( $n = 35$ ) de los pacientes y septiembre, en que se diagnosticaron un 11% ( $n = 34$ ) de los pacientes. La incidencia fue mínima en los meses de mayo, en que se diagnosticaron un 6% ( $n = 18$ ) de los pacientes, junto con junio y julio, meses en que se diagnosticaron un 5% ( $n = 16$ ) de los pacientes en cada mes. Estos datos están representados en la Figura 11.



**Figura 11. Porcentaje de pacientes con diagnóstico en cada mes del año.  $n = 301$ .**

El 31% ( $n = 94$ ) de los pacientes presentaron el diagnóstico en otoño, el 27% ( $n = 82$ ) en invierno, el 21% ( $n = 62$ ) en primavera y el 21% ( $n = 63$ ) en verano.

El patrón estacional del debut de diabetes en nuestra serie presenta, por tanto, un predominio de diagnósticos en las estaciones más frías y una menor incidencia de casos en las estaciones más cálidas del año. En la

Figura 12 se representa el porcentaje de pacientes con diagnóstico en cada una de las estaciones del año.

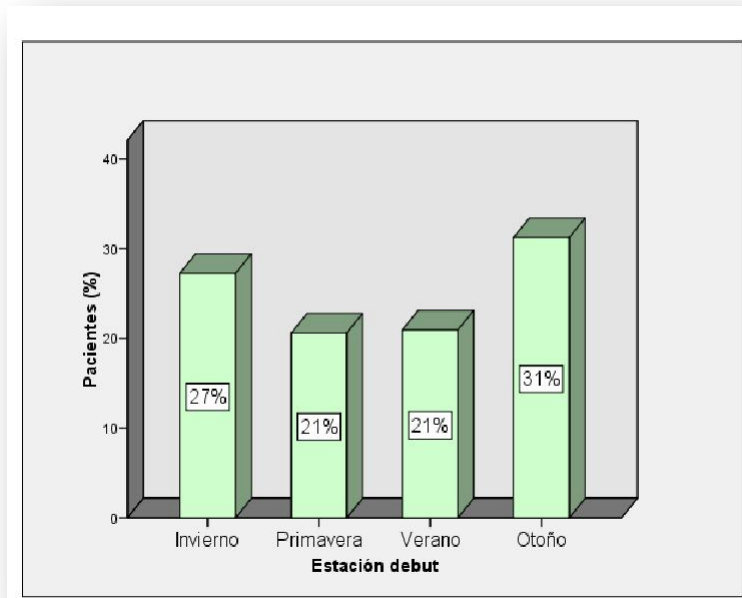
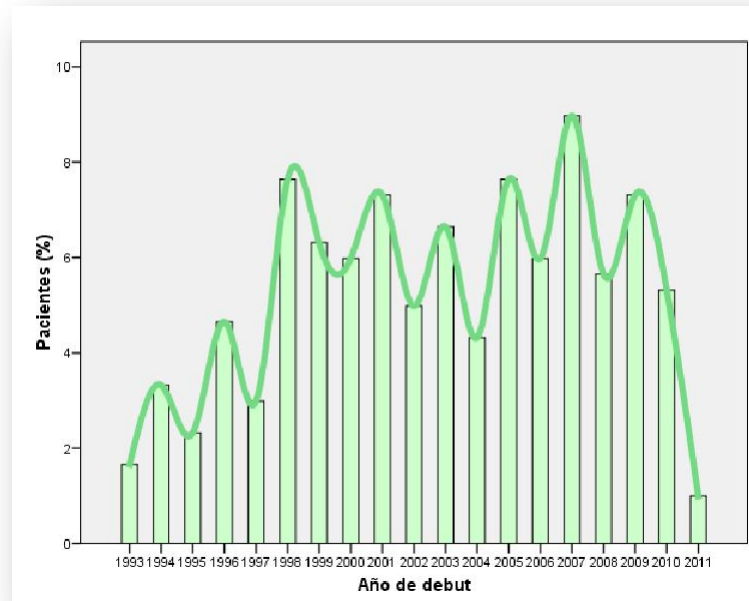


Figura 12. Porcentaje de pacientes con diagnóstico en cada estación del año. n = 301.

#### 4.1.5.- AÑO DE DIAGNÓSTICO.

Excluyendo del análisis el primer y último años del estudio, en los que la recogida de datos no fue completa durante todo el año, el número medio de pacientes diagnosticado en cada año fue 17 pacientes, con una desviación estándar de 6 pacientes, un mínimo de 7 pacientes, en el año 1995 y un máximo de 27 pacientes, en el año 2007.

En la Figura 13 se muestra el porcentaje de pacientes que presentó su diagnóstico en cada uno de los años del período estudiado.



**Figura 13. Porcentaje de pacientes con diagnóstico de en cada año del período estudiado. n = 301.**

#### 4.1.6.- DESENCADENANTES DEL DEBUT.

Un 70,1% (n = 211) de los pacientes incluidos en el estudio no identificaron ningún desencadenante del debut clínico de la diabetes. El 29,9% (n = 90) restante habían presentado un evento previo al diagnóstico que podía considerarse como desencadenante o precipitante del mismo.

Los pacientes refirieron los siguientes eventos como posibles desencadenantes del debut de diabetes:

- episodios infecciosos respiratorios, genitourinarios, dentales, entéricos, cutáneos y fiebre sin foco identificado.

- realización de una dieta hipocalórica, con la intención de perder peso, en los meses previos al diagnóstico de diabetes.

- estrés psicosocial importante, personal, familiar o laboral.

- ingesta de fármacos, tales como interferón o corticoides.

- embarazo en el momento del diagnóstico.

- ingesta etílica aguda importante en los días previos al diagnóstico.

Algunos pacientes identificaron varios de los desencadenantes descritos simultáneamente.

En la Tabla 4 se muestra, en orden descendente, el número y porcentaje de pacientes que refirieron cada uno de los desencadenantes referidos.

**Tabla 4. Desencadenantes del debut.**

<b>Desencadenantes</b>	<b>n (%)</b>
<b>no desencadenante conocido</b>	211 (70,1)
<b>infección respiratoria</b>	19 (6,3)
<b>vulvovaginitis/balanitis</b>	19 (6,3)
<b>infección urinaria</b>	10 (3,3)
<b>dieta hipocalórica</b>	10 (3,3)
<b>estrés psicológico</b>	8 (2,7)
<b>varios desencadenantes simultáneos</b>	6 (2,0)
<b>fiebre sin foco</b>	5 (1,7)
<b>fármacos (interferón, corticoides)</b>	3 (1,0)
<b>infección dental</b>	3 (1,0)
<b>gastroenteritis aguda</b>	2 (0,7)
<b>embarazo</b>	1 (0,3)
<b>ingesta etílica previa aguda</b>	1 (0,3)
<b>absceso cutáneo</b>	1 (0,3)

n número de pacientes.

En un 21% (n = 64) de los pacientes, el desencadenante referido era de carácter infeccioso (Figura 14).

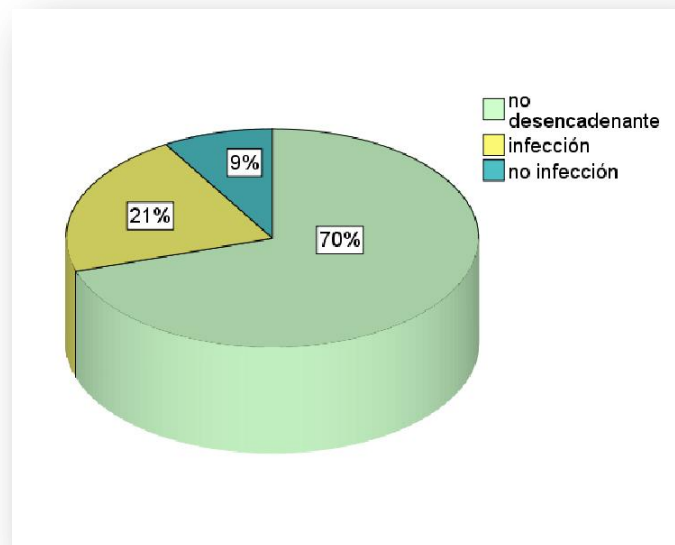


Figura 14. Distribución según el desencadenante del debut diabético. n = 301.

Dos de los 301 pacientes incluidos en el estudio estaban recibiendo tratamiento con interferón, por una hepatitis viral crónica, en el momento del diagnóstico de diabetes. Se trataba de un varón de 42 años y una mujer de 57 años. Una paciente de 50 años presentó el diagnóstico de diabetes tras un tratamiento con corticoides por una urticaria.

Seis de las 114 mujeres incluidas en el estudio habían sido diagnosticadas de diabetes gestacional entre 1 y 10 años antes del diagnóstico de diabetes mellitus que motivó el ingreso hospitalario.

#### 4.1.7.- HISTORIA FAMILIAR DE DIABETES.

Un 62% (n = 185) de los pacientes incluidos en el estudio tenían antecedentes familiares de diabetes, mientras que el resto de los pacientes no tenían conocimiento de la existencia de diabetes en sus familiares próximos.

Entre ellos, un 10% (n = 31) de los pacientes refirieron tener familiares con diabetes mellitus tipo 1, un 39% (n = 117) familiares con diabetes tipo 2, un 6% (n = 17) tenían familia con diabetes tanto tipo 1 como tipo 2 y un 7% (n = 20) referían tener familia con diabetes, aunque no

podían precisar el tipo de la misma. Estos datos están representados en la Figura 15.

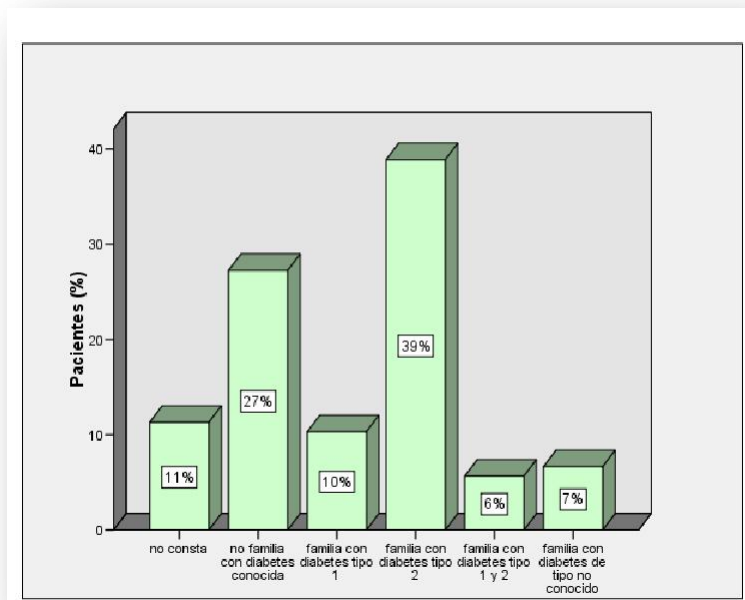


Figura 15. Porcentaje de pacientes con antecedentes familiares de diabetes. n = 301.

#### 4.1.8.- TABAQUISMO.

El estatus de tabaquismo era desconocido en un 55% (n = 166) de los pacientes, puesto que no constaba en el informe de alta hospitalaria. Un 25% (n = 74) de los pacientes eran fumadores en el momento del diagnóstico y un 4% (n = 12) eran exfumadores. El 16% (n = 49) restante no habían sido nunca fumadores (Figura 16).



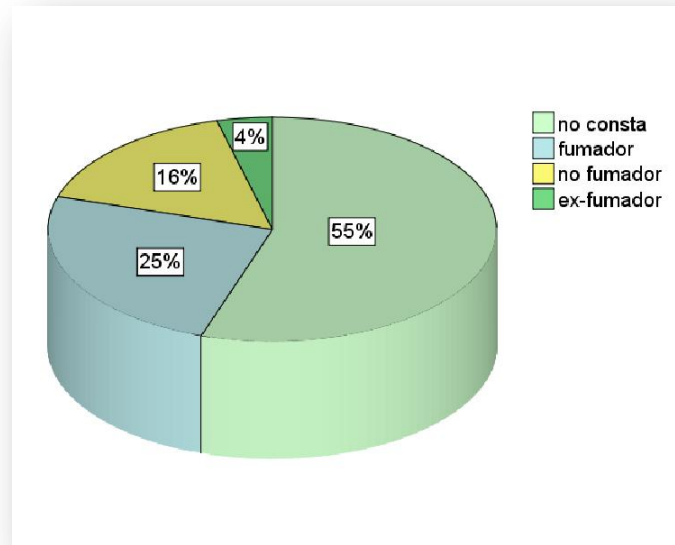


Figura 16. Distribución según el hábito tabáquico. n = 301.

#### 4.1.9.- COEXISTENCIA DE ALERGIAS Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES.

En un 88,7% (n = 267) de los pacientes estudiados no existía historia de alergias o enfermedades autoinmunes previas al diagnóstico de diabetes. El 11,3% (n = 34) de los pacientes habían sido diagnosticados de algún proceso alérgico o autoinmune antes del diagnóstico de diabetes.

Los procesos alérgicos o autoinmunes referidos con más frecuencia fueron el asma bronquial alérgica y la rinoconjuntivitis alérgica. Fueron menos frecuentes los diagnósticos de enfermedad tiroidea autoinmune, vitíligo, psoriasis y enfermedad celíaca antes del diagnóstico de diabetes. La Tabla 5 recoge el número y porcentaje de pacientes que habían sido diagnosticados de las diferentes enfermedades alérgicas y autoinmunes.

Tabla 5. Coexistencia de alergias y enfermedades autoinmunes.

Coexistencia de alergias y enfermedades autoinmunes	n (%)
<b>no antecedentes de alergias o enfermedades autoinmunes</b>	267 (88,7)
<b>rinoconjuntivitis o asma bronquial alérgicos</b>	23 (7,6)
<b>enfermedad tiroidea autoinmune</b>	5 (1,6)
<b>vitíligo</b>	3 (1,0)
<b>psoriasis</b>	2 (0,7)
<b>enfermedad celíaca</b>	1 (0,3)

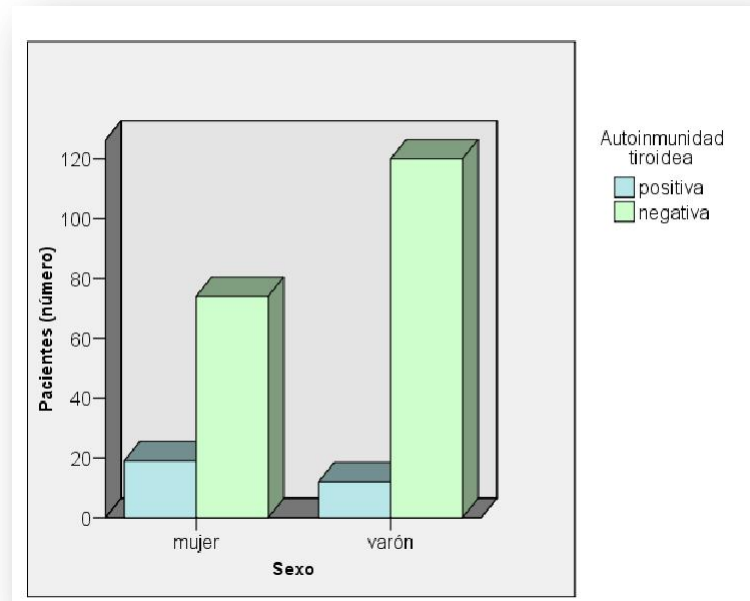
n número de pacientes.

En algunos pacientes, la existencia de una enfermedad tiroidea autoinmune o un enfermedad celíaca no había sido diagnosticada antes del diagnóstico de diabetes, por no haber presentado síntomas. No obstante, en el estudio inmunológico realizado durante el ingreso fueron diagnosticadas dichas enfermedades, como se expone más adelante.

En la analítica realizada en el momento del ingreso, se evaluó la autoinmunidad tiroidea en un 75% (n = 225) de la totalidad de los pacientes.

En dicho grupo de pacientes, se demostró autoinmunidad tiroidea positiva en un 13% (n = 29); se encontraron anticuerpos antiTPO en un 13% (n = 29) de dichos pacientes y anticuerpos antitiroglobulina en un 6% (n = 14).

Los anticuerpos antitiroideos positivos se encontraron con más frecuencia en las mujeres que en los varones. Presentaron autoinmunidad tiroidea positiva un 20% (n = 19) de las mujeres frente a un 9% (n = 12) de los varones, mientras que presentaron autoinmunidad tiroidea negativa un 80% (n = 74) de las mujeres frente a un 91% (n = 120) de los varones (n = 225; p = 0,015). La Figura 17 representa el número de pacientes con autoinmunidad tiroidea positiva en función del sexo.



**Figura 17. Número de pacientes con autoinmunidad tiroidea positiva según el sexo. n = 225; p = 0,015.**

Se analizó la función tiroidea en un 78% (n = 234) de los pacientes incluidos en el estudio.

En dicho grupo, presentaban una función tiroidea normal en el momento del diagnóstico un 97% (n = 227) de los pacientes. En ningún paciente se encontró un hipotiroidismo primario clínico. Se diagnosticó un hipertiroidismo clínico autoinmune, no conocido previamente, en un 1,7% (n = 4) de los pacientes y un hipotiroidismo subclínico en un 1,3% (n = 3) de los pacientes.

La serología celíaca se evaluó en un 40% (n = 120) de los pacientes incluidos en el estudio.

En dicho grupo, un 7% (n = 21) de los pacientes mostraron una serología celíaca positiva. No se registró si algún paciente fue posteriormente diagnosticado de enfermedad celíaca por biopsia intestinal.

#### 4.1.10.- AUTOINMUNIDAD PANCREÁTICA.

Los resultados de la autoinmunidad pancreática fueron analizados en un 89% (n = 267) de los pacientes incluidos en el estudio.

La introducción de la determinación de anticuerpos pancreáticos en nuestra práctica clínica fue progresiva. Desde el inicio del período estudiado eran analizados los anticuerpos ICA y AAI. La determinación de anti-GAD fue introducida en 1999 y la determinación de anti-IA2 en 2002. Por ello, el análisis de los diferentes anticuerpos no es homogéneo en todos los pacientes.

En la Tabla 6 se muestra el número y porcentaje de pacientes en los que se determinaron cada uno de los anticuerpos pancreáticos.

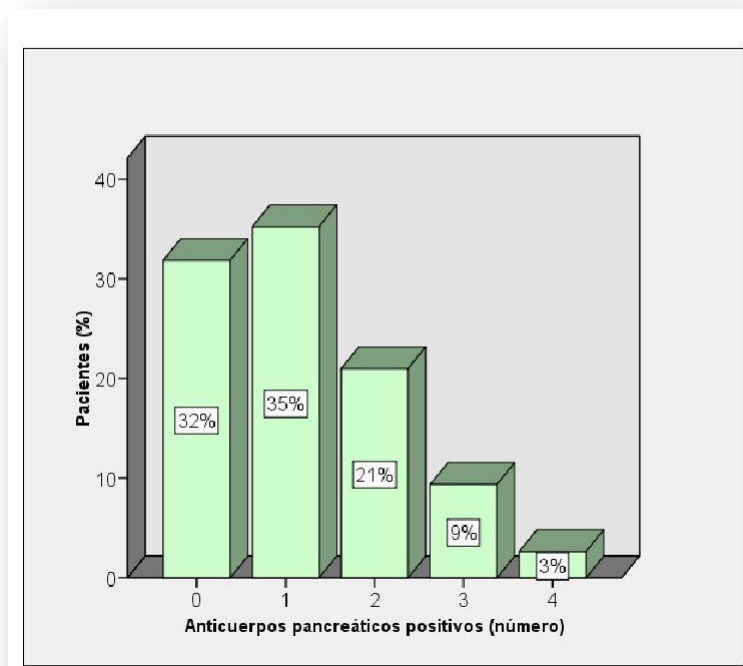
**Tabla 6. Número y porcentaje de pacientes en los que se determinaron los diferentes anticuerpos pancreáticos.**

<b>Autoinmunidad pancreática</b>	<b>n (%)</b>
<b>ICA</b>	254 (84)
<b>AAI</b>	216 (72)
<b>anti-GAD</b>	183 (61)
<b>anti-IA2</b>	99 (33)

n número de pacientes.

En un 32% (n = 85) de los pacientes en los que se obtuvieron datos de autoinmunidad pancreática, no se detectó ningún anticuerpo pancreático positivo, frente a un 68% (n = 182) en los que al menos un anticuerpo pancreático fue positivo.

Como se representa en la Figura 18, en un 35% (n = 94) de los pacientes se detectó únicamente 1 anticuerpo pancreático positivo, en un 21% (n = 56) se detectaron 2 anticuerpos y en un 9% (n = 25) se detectaron 3 anticuerpos positivos. Un 3% (n = 7) de los pacientes mostraron positividad frente a los 4 anticuerpos pancreáticos analizados.



**Figura 18. Porcentaje de pacientes con anticuerpos pancreáticos positivos.**  
n = 267.

Dentro del grupo de pacientes en los que se determinaron cada uno de los anticuerpos pancreáticos, el número y porcentaje en los que se detectó positividad frente a cada uno de ellos, referido al total de anticuerpos analizados en cada grupo, se muestra en la Tabla 7.

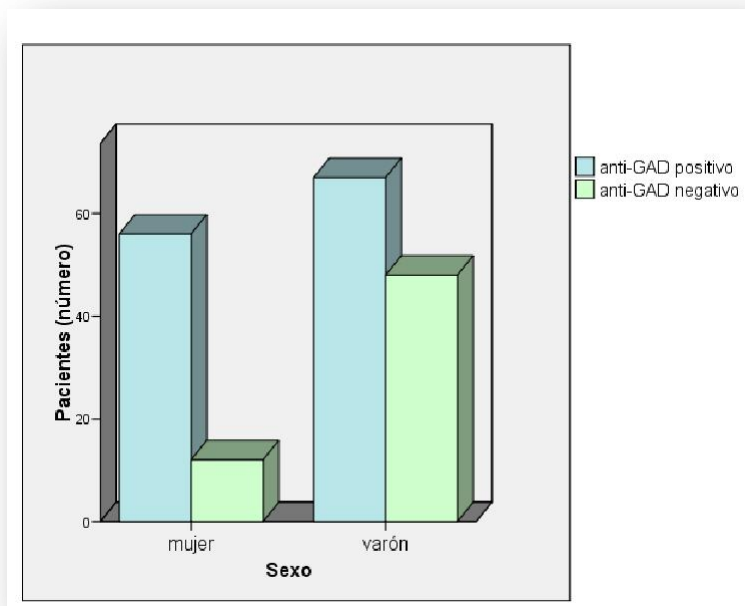
**Tabla 7. Número y porcentaje de pacientes con positividad frente a cada uno de los anticuerpos pancreáticos.**

Anticuerpos pancreáticos	n (%)
anti-GAD	123 (67)
ICA	113 (44)
anti-IA2	37 (37)
AAI	35 (16)

n número de pacientes.

El anticuerpo pancreático encontrado con más frecuencia fue anti-GAD, que fue positivo en un 67% (n = 123) de los pacientes. El AAI se detectó únicamente en un 16% (n = 35) de los pacientes.

Cuando se analizó el porcentaje de pacientes con autoinmunidad pancreática positiva en función del sexo, se encontró que la positividad anti-GAD fue más frecuente en las mujeres que en los varones. Presentaron anti-GAD positivo un 82% (n = 56) de las mujeres frente a un 58% (n = 67) de los varones, mientras que presentaron un anti-GAD negativo un 18% (n = 12) de las mujeres frente a un 42% (n = 48) de los varones (n = 183; p = 0,001). Se representan estos resultados en la Figura 19.



**Figura 19. Número de pacientes con positividad anti-GAD en función del sexo. n = 183; p = 0,001.**

No se encontraron diferencias en la frecuencia de positividad del resto de anticuerpos en cuanto al sexo.

Cuando se evaluó el número de anticuerpos pancreáticos positivos en función del sexo, se encontró que el promedio de autoanticuerpos pancreáticos positivos fue significativamente mayor en las mujeres que en

los varones ( $1,35 \pm 1,01$  anticuerpos positivos en mujeres vs  $1,04 \pm 1,07$  anticuerpos positivos en varones;  $n = 182$ ;  $p = 0,007$ ).

Como se recoge en la Tabla 8, la edad media en el momento del diagnóstico fue menor en los pacientes con autoinmunidad positiva frente a anti-GAD, anti-IA2 e ICA, en comparación con los pacientes que presentaron autoinmunidad negativa frente a dichos anticuerpos. No se encontraron diferencias en la edad en el diagnóstico en los pacientes con autoinmunidad positiva frente a AAI respecto a los pacientes con autoinmunidad negativa frente a AAI.

**Tabla 8. Edad en el diagnóstico de diabetes según la autoinmunidad pancreática.**

Autoinmunidad pancreática	Edad en el diagnóstico (años)		p	n
	Positiva	Negativa		
<b>anti-GAD</b>	$27,11 \pm 9,92$	$30,73 \pm 10,85$	$p = 0,027$	$n = 183$
<b>anti-IA2</b>	$25,43 \pm 8,64$	$31,10 \pm 10,23$	$p = 0,007$	$n = 99$
<b>ICA</b>	$26,19 \pm 10,62$	$28,43 \pm 10,41$	$p = 0,046$	$n = 254$
<b>AAI</b>	$25,94 \pm 11,32$	$27,51 \pm 10,07$	$p = 0,286$	$n = 216$

Los datos se expresan como media  $\pm$  DS; n número de pacientes.

#### 4.1.11.- TIPAJE HLA.

El tipaje HLA fue analizado en un 86% ( $n = 259$ ) de los pacientes incluidos en el estudio. En 84 pacientes el análisis del tipaje HLA se realizó por técnicas de serología. En los 175 pacientes restantes, el tipaje se analizó por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa con ampliación específica de alelo.

En un 78% ( $n = 201$ ) de los pacientes en los que el tipaje HLA fue analizado, se encontró un tipaje HLA de riesgo, mientras que en un 22% ( $n = 58$ ) de los pacientes no se encontró ningún tipaje reconocido como de riesgo.

El tipaje HLA encontrado con más frecuencia fue el DQA1\*0501-DQB1\*0201 aislado, objetivado en un 32% de los pacientes (n = 84). El tipaje HLA DQA1\*0301-DQB1\*0302 aislado se encontró en un 12% (n = 32) de los pacientes. Ambos tipajes asociados se encontraron en un 9% (n = 24) de los pacientes.

El tipaje HLA DR4 aislado se encontró en un 10% (n = 26) de los pacientes. El DR3 aislado se objetivó en un 8% (n = 20) de los pacientes, y ambos asociados en un 6% (n = 15) de los pacientes.

En la Figura 20 se muestra la distribución del tipaje HLA encontrado y en la Figura 21 se muestra el porcentaje y número de pacientes en los que se encontraron los haplotipos de riesgo DQA1\*0501-DQB1\*0201 y DQA1\*0301-DQB1\*0302 o una combinación de ambos, así como DR3 y DR4 o una combinación de ambos.

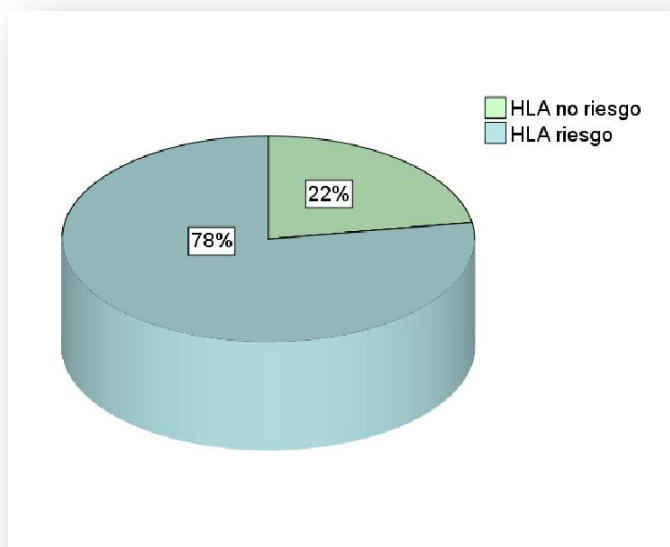


Figura 20. Distribución según el tipaje HLA. n = 259.



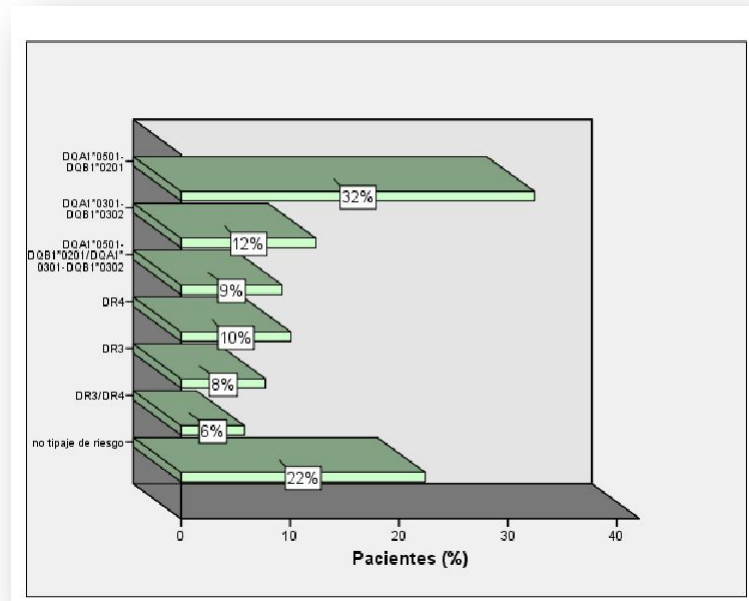
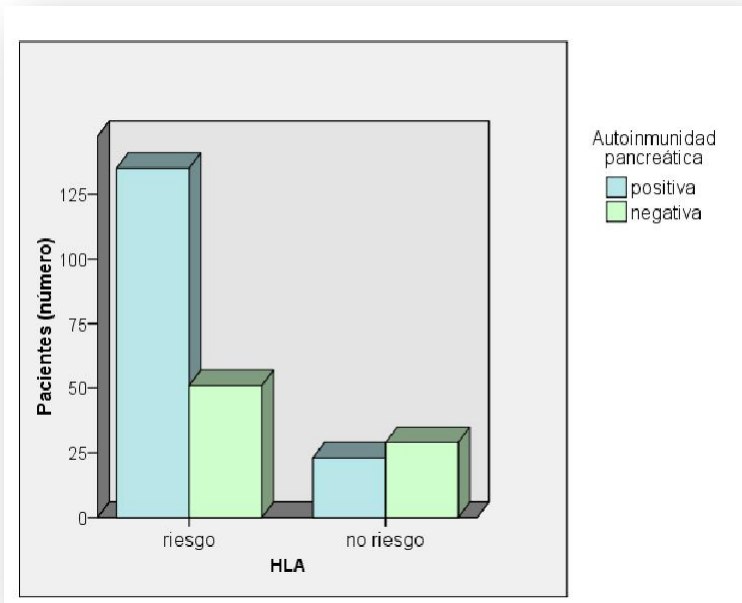


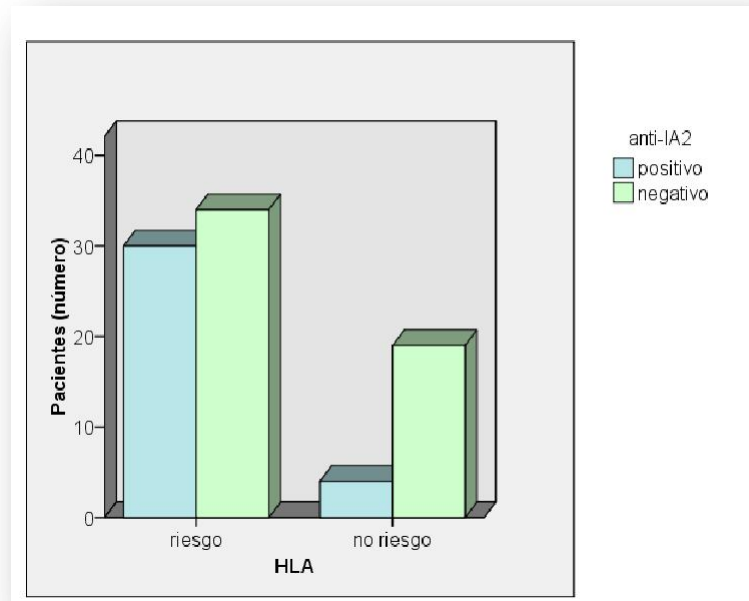
Figura 21. Porcentaje de pacientes con cada tipaje HLA de riesgo. n = 259.

Se analizó si en los pacientes con tipaje HLA de riesgo era más frecuente encontrar autoinmunidad pancreática positiva que en los pacientes sin tipaje HLA de riesgo. Se encontró que los pacientes con un tipaje HLA de riesgo mostraron más frecuentemente autoinmunidad pancreática positiva que los pacientes con ausencia del mismo. Presentaron autoinmunidad pancreática positiva un 73% (n = 135) de los pacientes con marcadores HLA de riesgo, frente a un 44% (n = 23) de los pacientes sin HLA de riesgo (n = 238; p < 0,0005). Estos datos se representan en la Figura 22.



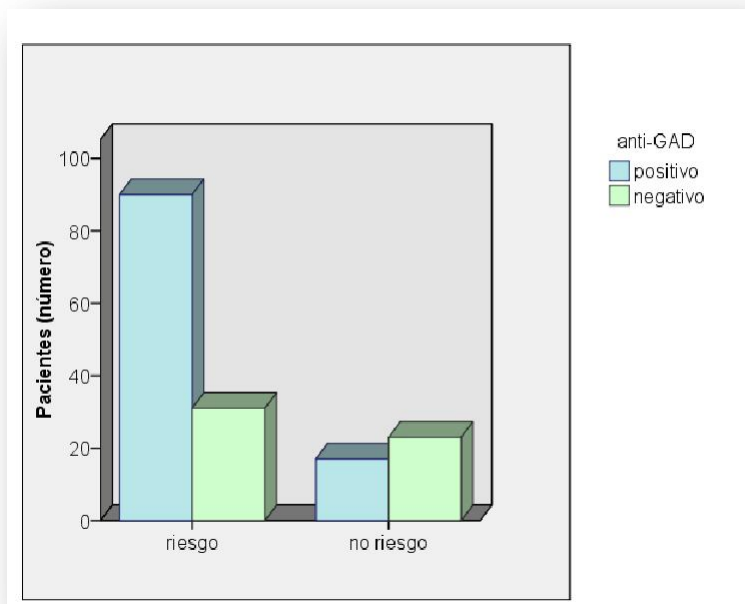
**Figura 22. Número de pacientes con autoinmunidad pancreática positiva según el tipaje HLA. n = 238; p < 0,0005.**

Específicamente, los pacientes con un tipaje HLA de riesgo mostraron autoinmunidad anti-IA2 positiva con mayor frecuencia que los pacientes con ausencia de dicho tipaje. Presentaban anti-IA2 positivo un 47% (n = 30) de los pacientes con tipaje HLA de riesgo, frente a un 17% (n = 4) de los pacientes sin tipaje HLA de riesgo (n = 87; p = 0,013). Estos datos están representados en la Figura 23.



**Figura 23.** Número de pacientes con positividad anti-IA2 según el tipaje HLA. n = 87; p = 0,013.

En este mismo análisis, se encontró también que los pacientes con un tipaje HLA de riesgo mostraron autoinmunidad anti-GAD positiva con mayor frecuencia que los pacientes sin tipaje de riesgo. Presentaban anti-GAD positivo un 74% (n = 90) de los pacientes con tipaje HLA de riesgo, frente a un 42% (n = 17) de los pacientes sin HLA de riesgo (n = 161; p < 0,0005). Estos datos se presentan en la Figura 24.



**Figura 24. Número de pacientes con positividad anti-GAD según el tipaje HLA. n = 161; p < 0,0005.**

No encontramos diferencias en el porcentaje de pacientes con positividad frente a ICA y AAI en función del tipaje HLA.

En relación con el número de anticuerpos pancreáticos positivos, comparamos el número de anticuerpos pancreáticos positivos que presentaron los pacientes con tipaje HLA de riesgo con el número de anticuerpos positivos que presentaron los pacientes sin tipaje de riesgo. Encontramos que los pacientes con tipaje HLA de riesgo presentaron mayor número de anticuerpos pancreáticos positivos ( $1,23 \pm 1,04$  anticuerpos positivos en pacientes con tipaje HLA de riesgo vs  $0,83 \pm 1,15$  anticuerpos positivos en pacientes sin tipaje de riesgo; n = 238; p = 0,003).

La media de edad en el momento del diagnóstico fue significativamente menor en el grupo de pacientes que presentaban un tipaje HLA de riesgo que en los pacientes que no lo presentaban ( $25,96 \pm 9,93$  años en pacientes con HLA de riesgo vs  $29,84 \pm 10,94$  años en pacientes sin HLA de riesgo; n = 259; p = 0,014).

#### 4.1.12.- RESERVA PANCREÁTICA.

El péptido C basal y el péptido C tras estímulo con glucagón fueron analizados en el 50% (n = 151) y el 20% (n = 61) de los pacientes incluidos en el estudio, respectivamente.

El porcentaje de pacientes en los que se determinó el péptido C tras estímulo varió a lo largo del período estudiado, siendo un 34% (n = 23) en los pacientes que se diagnosticaron en el período de 1993 a 1998, un 30% (n = 32) en los pacientes diagnosticados en el período de 1999 a 2004 y sólo un 5% (n = 6) en los diagnosticados en el período de 2005 a 2011.

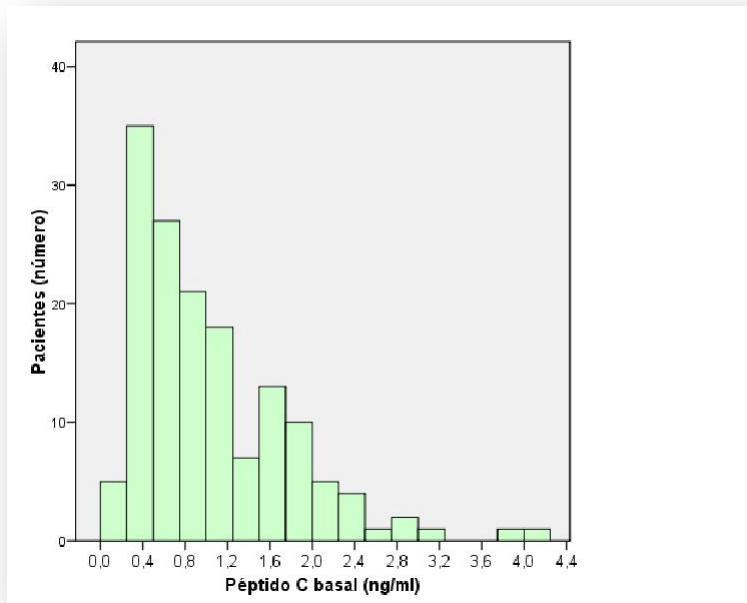
El promedio del valor de péptido C, en situación basal, fue 1,05 ng/ml, con una desviación estándar de 0,73 ng/ml. El valor mínimo de péptido C fue 0,09 ng/ml, el límite inferior de determinación del método. El valor máximo fue 4,19 ng/ml.

Un 49% (n = 74) de los pacientes presentaban un péptido C basal igual o inferior a 0,8 ng/ml y un 36% (n = 54) de los pacientes presentaban un péptido C basal igual o inferior a 0,6 ng/ml. Un 10% (n = 15) presentaban un péptido C basal superior a 2 ng/ml.

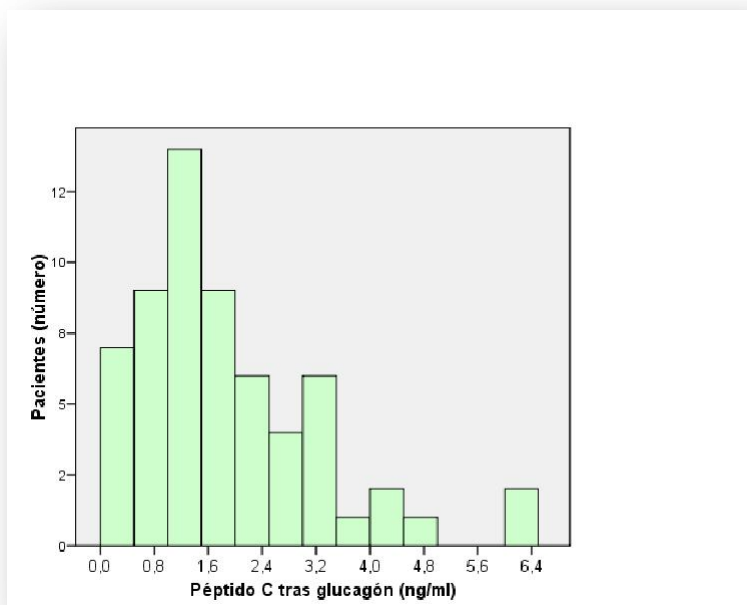
El promedio de péptido C tras estímulo con glucagón fue 1,89 ng/ml, con una desviación estándar de 1,28 ng/ml. Los valores máximos y mínimo de péptido C tras estímulo fueron 0,33 ng/ml y 6,10 ng/ml, respectivamente.

Los resultados referidos a la distribución de los valores de péptido C en el momento del ingreso están representados en la Figura 25.

La Figura 26 representa la distribución de los valores de péptido C estimulado. Esta distribución conserva un patrón de normalidad, con valores aislados superiores a 4,8 ng/ml.



**Figura 25.** Distribución de los valores de péptido C basal en el diagnóstico.  
n = 151.



**Figura 26.** Distribución de los valores de péptido C estimulado en el diagnóstico.  
n = 61.

Se analizó el valor de péptido C basal de forma separada en los pacientes con o sin autoinmunidad pancreática positiva, tanto de forma global como frente a cada uno de los anticuerpos pancreáticos.

Como se refleja en la Tabla 9, encontramos que los pacientes con autoinmunidad pancreática positiva presentaron menores niveles de péptido C basal, es decir, menor reserva pancreática, que los pacientes con autoinmunidad pancreática negativa.

Igualmente los pacientes con autoinmunidad anti-GAD positiva presentaron menores niveles de péptido C basal que los pacientes con autoinmunidad anti-GAD negativa.

**Tabla 9. Niveles de péptido C basal según la autoinmunidad pancreática.**

	Autoinmunidad pancreática		Anti-GAD	
	positiva	negativa	positivo	negativo
<b>Péptido C basal (ng/ml)</b>	0,99 ± 0,71*	1,24 ± 0,78	0,88 ± 0,67 <sup>†</sup>	1,43 ± 0,83

Los datos se expresan como media ± DS; \*p = 0,032 autoinmunidad pancreática positiva vs autoinmunidad pancreática negativa (n = 143); <sup>†</sup>p < 0,0005 anti-GAD positivo vs anti-GAD negativo (n = 104).

No encontramos diferencias entre los niveles de péptido C basal en función de la positividad frente a ICA, anti-IA-2 ni AAI.

Al comparar los valores medios de péptido C basal en el grupo de pacientes con tipaje HLA de riesgo frente a los pacientes sin tipaje HLA de riesgo, no se encontraron diferencias entre ambos grupos (0,97 ± 0,67 ng/ml en pacientes con HLA de riesgo vs 1,12 ± 0,57 ng/ml en pacientes sin HLA de riesgo; n = 131; p = 0,075).

Se encontró una correlación fuertemente positiva entre el péptido C basal y el péptido C estimulado, con un coeficiente de correlación de 0,778. Esta correlación se representa en la Figura 27.

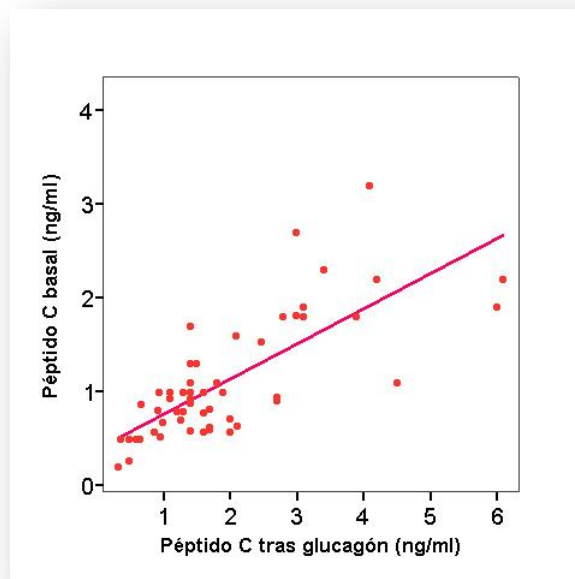


Figura 27. Correlación entre el péptido C basal y el péptido C estimulado.  $r_s = 0,778$ ;  $n = 58$ ;  $p < 0,0005$ .

Se encontró una correlación significativa, pero débil, entre el péptido C basal y la edad en el momento del diagnóstico ( $r_s = 0,192$ ;  $n = 151$ ;  $p = 0,018$ ).

#### 4.1.13.- SÍNTOMAS PREVIOS AL DIAGNÓSTICO DE DIABETES.

La duración de los síntomas previos al diagnóstico de diabetes era conocido en el 94% ( $n = 283$ ) de los pacientes incluidos en el estudio.

La media de meses durante los que los pacientes presentaron síntomas atribuibles al diagnóstico de diabetes, antes de que se produjese el ingreso hospitalario, fue 2,8, con una desviación estándar de 3,7 meses. El valor mínimo fue 0, en 11 pacientes que no habían identificado síntomas atribuibles al debut diabético. El valor máximo fue 24 meses, en 4 pacientes que refirieron astenia crónica, junto con poliuria y polidipsia durante dicho período.



En un 46% (n = 131) de los pacientes, el tiempo de síntomas previo al ingreso fue inferior a 1 mes. Un 9% (n = 26) de los pacientes refirieron síntomas de más de 6 meses de duración. Estos datos están reflejados en la Figura 28.

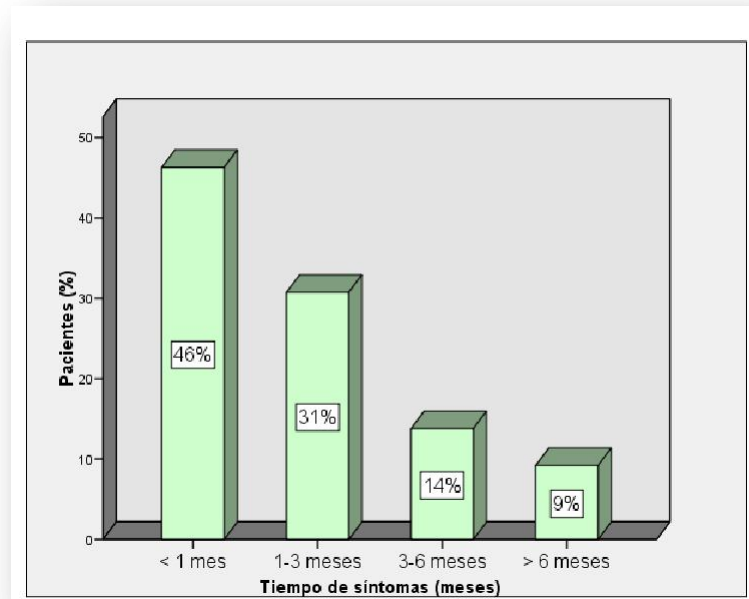


Figura 28. Distribución del tiempo de síntomas antes del diagnóstico. n = 283.

#### 4.1.14.- DESCOMPENSACIÓN METABÓLICA.

Analizamos, como datos de descompensación metabólica, los valores de glucemia venosa, HbA1c, pH, bicarbonato y cetonuria, así como el porcentaje de pacientes con diagnóstico de CAD. Los resultados del análisis de dichos parámetros se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10. Variables analizadas como medidas de descompensación metabólica.

Variable	
Glucemia (mg/dl)	376 ± 144
HbA1c (%)	11,37 ± 2,45
pH	7,31 ± 0,12
Bicarbonato (mmol/l)	20,39 ± 7,31
Cetonuria (positiva) n (%)	167 (64)
CAD (presente) n (%)	88 (38)

Los datos se expresan como media ± DS, salvo que se especifique.

Se describen en detalle a continuación los resultados obtenidos en cada una de estas variables.

#### Glucemia venosa.-

Estaba disponible el dato de glucemia en el ingreso en un 98% (n = 295) de los pacientes incluidos en el estudio.

La glucemia media en el momento del ingreso fue 376 mg/dl, con una desviación estándar de 144 mg/dl. El valor mínimo de glucemia fue 107 mg/dl y el valor máximo fue 1110 mg/dl. La Figura 29 muestra la distribución de los valores de glucemia en el ingreso. Esta distribución presenta valores extremos por debajo del valor de 200 mg/dl (13 pacientes) y por encima del valor de 600 mg/dl (17 pacientes).

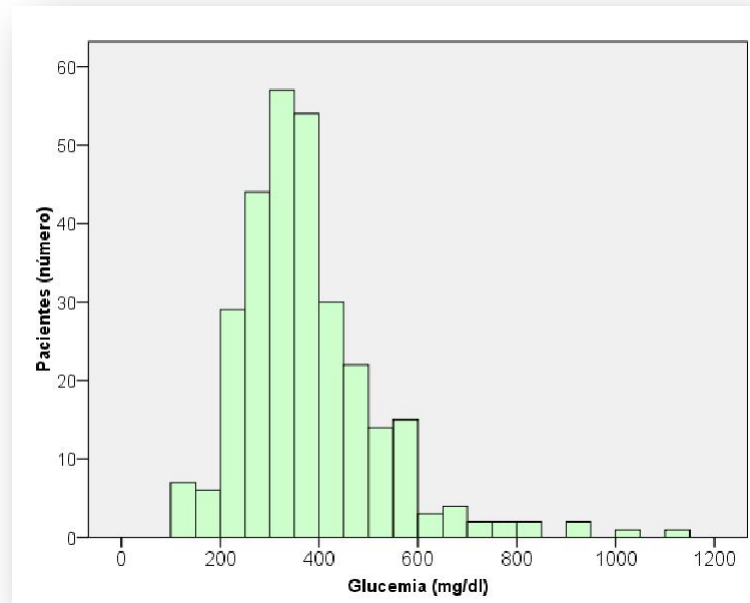
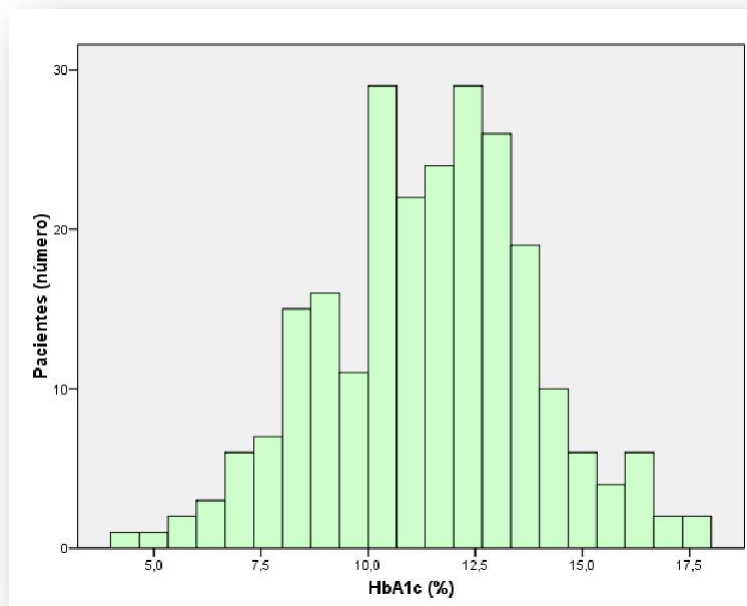


Figura 29. Distribución de valores de glucemia en el diagnóstico. n = 295.

### HbA1c.-

El valor de HbA1c en el ingreso era conocido en un 80% (n = 241) de los pacientes incluidos en el estudio.

En dicho grupo, la HbA1c en el momento del ingreso fue  $11,37 \pm 2,45\%$ . La Figura 30 muestra cómo la distribución de los valores de HbA1c se ajusta a un patrón de normalidad.



**Figura 30. Distribución de valores de HbA1c en el diagnóstico n = 241.**

Un 4% (n = 13) de los pacientes presentaron en la bioquímica del Servicio de Urgencias una glucemia inferior a 200 mg/dl. En 7 de dichos pacientes, el valor de HbA1c era superior a 10% o la clínica cardinal era marcada. En los 6 pacientes restantes, la HbA1c era inferior a 6,5%.

#### pH.-

El valor de pH se registró en un 77% (n = 231) de los pacientes incluidos en el estudio.

El valor medio de pH en el ingreso fue 7,31, con una desviación estándar de 0,12. Los valores mínimo y máximo de pH fueron 6,85 y 7,49 respectivamente.

#### Bicarbonato.-

El valor de bicarbonato se registró en un 74% (n = 222) de los pacientes.

El promedio de bicarbonato fue 20,39, con una desviación estándar de 7,31 mmol/l y unos valores máximo y mínimo de 1,3 y 37, respectivamente.

### Cetonuria.-

Se registró el resultado de cetonuria en un 87% (n = 262) de la muestra inicial de pacientes.

En este grupo, un 64% (n = 167) de los pacientes presentaron cetonuria positiva en el momento del ingreso, mientras que en un 36% (n = 95) no se objetivaron datos de cetosis.

### Cetoacidosis diabética.-

Se definió la CAD como un bicarbonato igual o inferior a 20 mmol/l o un pH igual o inferior a 7,3, en presencia de una glucemia superior a 250 mg/dl y una cetonuria superior a 50 mg/dl.

Se clasificó la CAD según su gravedad en cetoacidosis leve, si el bicarbonato estaba entre 20 y 19 mmol/l, moderada si estaba entre 8 y 18 mmol/l y grave si era inferior a 8 mmol/l.

Encontramos que habían presentado CAD en el momento del diagnóstico un 38% (n = 88) de los pacientes. Habían presentado una CAD leve un 10% (n = 23), moderada un 20% (n = 47) y grave un 8% (n = 18) de los pacientes.

En las Figuras 31 y 32 se representa el porcentaje de pacientes con CAD y el porcentaje de pacientes según la gravedad de la CAD, respectivamente.

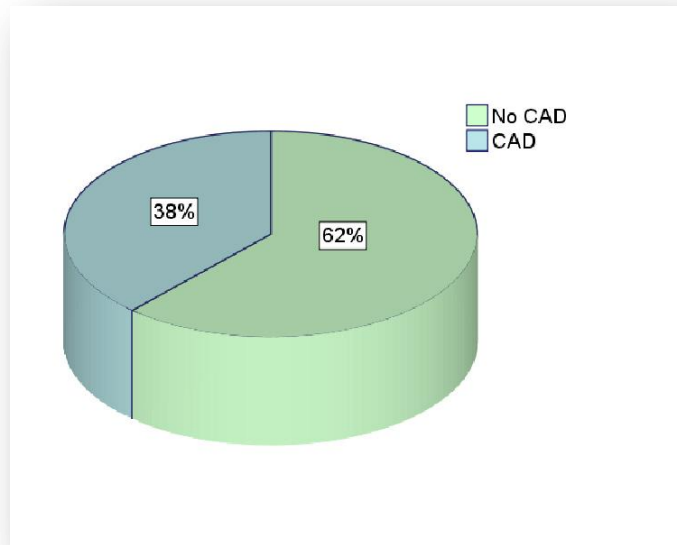


Figura 31. Distribución según la presencia de CAD. n = 231.

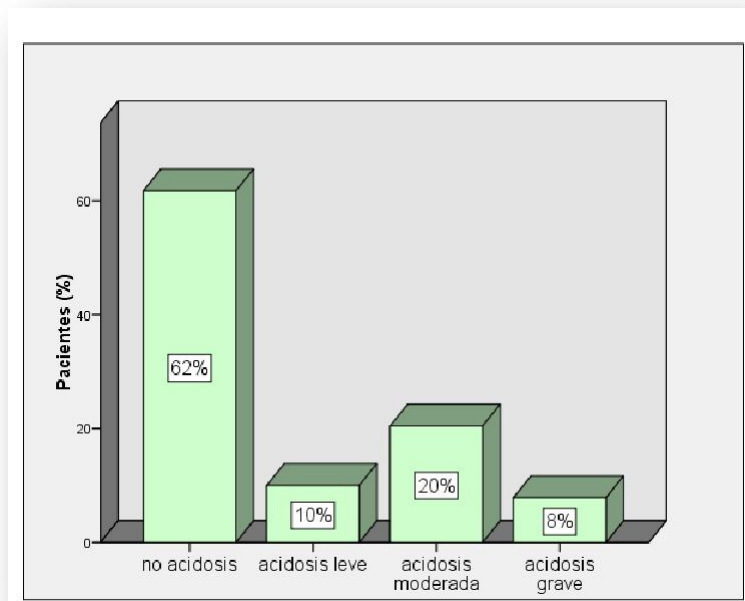
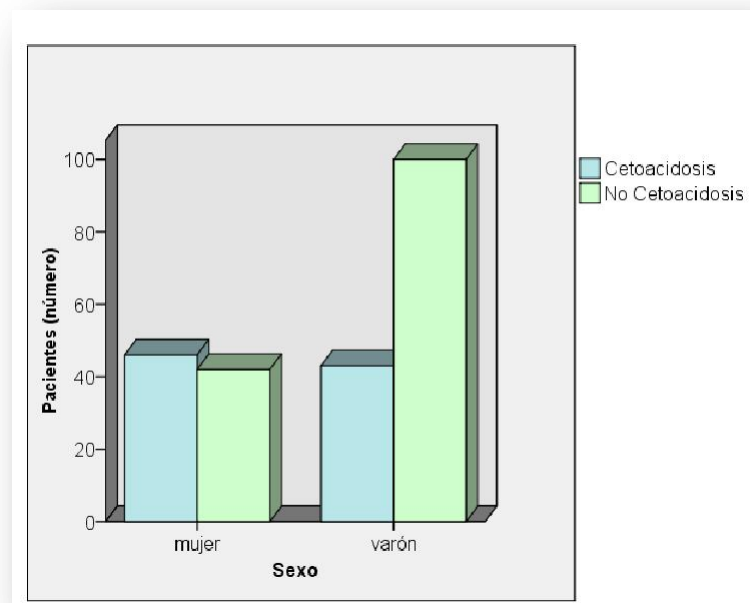


Figura 32. Porcentaje de pacientes según la gravedad de la CAD. n = 231.

Cuando comparamos la media de HbA1c en los varones respecto a la media en mujeres, encontramos que la HbA1c fue significativamente mayor en el grupo de los varones que en el grupo de las mujeres ( $11,72 \pm 2,40\%$  en varones *vs*  $10,82 \pm 2,44\%$  en mujeres,  $n = 241$ ;  $p = 0,005$ ).

El pH en el diagnóstico fue significativamente más bajo en el grupo de mujeres que en los varones ( $7,29 \pm 0,13$  en mujeres *vs*  $7,33 \pm 0,11$  en varones;  $n = 231$ ;  $p = 0,039$ ).

Como se representa en la Figura 33, la frecuencia de CAD en el ingreso fue mayor en las mujeres que en los varones, de manera que presentaron CAD un 52% ( $n = 45$ ) de las mujeres, frente a un 30% ( $n = 43$ ) de los varones, mientras que ingresaron sin CAD un 48% ( $n = 42$ ) de las mujeres, frente a un 70% ( $n = 101$ ) de los varones ( $n = 231$ ;  $p = 0,001$ ).



**Figura 33. Número de pacientes con CAD según sexo.**  $n = 231$ ;  $p = 0,001$ .

Se resumen en la Tabla 11 las diferencias encontradas, en cuanto al sexo, en las variables relacionadas con el grado de descompensación metabólica.

**Tabla 11. Variables de descompensación metabólica en función del sexo.**

	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>p</b>
<b>Glucemia</b>	385 ± 150	361 ± 133	NS
<b>HbA1c (%)</b>	11,72 ± 2,40%	10,82 ± 2,44%	0,005
<b>pH</b>	7,33 ± 0,11	7,29 ± 0,13	0,039
<b>Bicarbonato</b>	21,65 ± 7,05	18,32 ± 7,30	< 0,0005
<b>Cetonuria positiva n (%)</b>	100 (60)	67 (40)	NS
<b>CAD presente n (%)</b>	43 (30)	45 (52)	0,001

n número de pacientes; NS no significativo.

Cuando se comparó el grupo de pacientes con historia familiar de diabetes con el grupo de pacientes sin familiares con diabetes, se encontró que la glucemia en el ingreso era significativamente menor en los pacientes que tenían historia familiar de diabetes que en los que no tenían familiares con diabetes (361 ± 134 mg/dl en pacientes con historia familiar *vs* 398 ± 156 mg/dl en pacientes sin historia familiar; n = 295; p = 0,025).

Igualmente encontramos un nivel significativamente mayor de bicarbonato en el ingreso en los pacientes que tenían historia familiar de diabetes, respecto a los pacientes que no tenían familiares con diabetes (21,41 ± 6,50 mmol/l en pacientes con familia con diabetes *vs* 18,85 ± 8,17 mmol/l en pacientes sin antecedentes familiares de diabetes; n = 222; p = 0,015).

A continuación se analizaron las diferencias que presentaban, en cuanto a las variables de descompensación metabólica, los pacientes con autoinmunidad pancreática positiva en comparación con los pacientes con autoinmunidad pancreática negativa.

La glucemia en el momento del ingreso fue mayor en los pacientes con anti-GAD positivo que en aquellos con anti-GAD negativo (387 ± 133 mg/dl en pacientes con anti-GAD positivo *vs* 347 ± 130 mg/dl en pacientes con anti-GAD negativo; n = 179; p = 0,024).



Encontramos una mayor HbA1c en el momento del diagnóstico en el grupo de pacientes con autoinmunidad pancreática positiva respecto al grupo de pacientes con autoinmunidad pancreática negativa ( $11,66 \pm 2,36\%$  en pacientes con autoinmunidad positiva vs  $10,71 \pm 2,67\%$  en pacientes con autoinmunidad negativa;  $n = 218$ ;  $p = 0,009$ ).

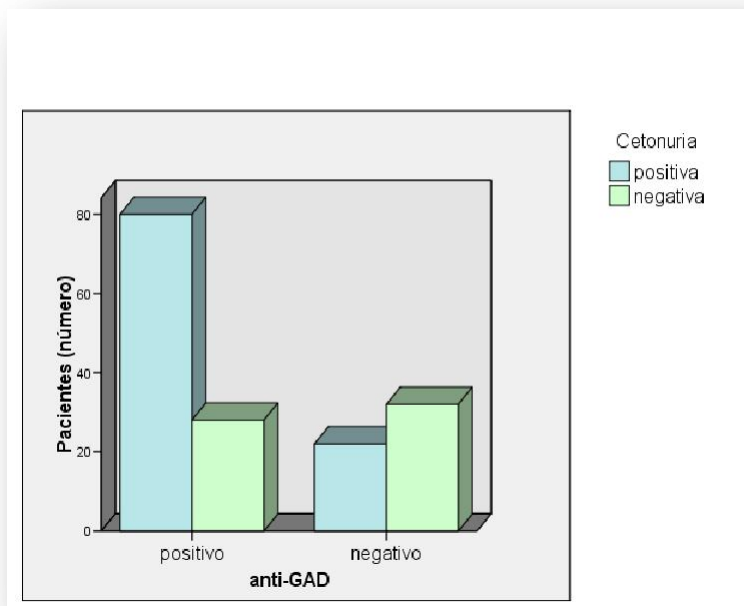
El nivel de bicarbonato fue menor en los pacientes con anti-GAD positivo y en los pacientes con ICA positivo que los pacientes con anti-GAD negativo o ICA negativo, respectivamente (Tabla 12).

Tabla 12. Bicarbonato según autoinmunidad pancreática.

	anti-GAD		ICA	
	positivo	negativo	positivo	negativo
<b>Bicarbonato (mmol/l)</b>	$19,81 \pm 6,96^*$	$24,10 \pm 4,71$	$19,00 \pm 7,64^\dagger$	$21,93 \pm 6,33$

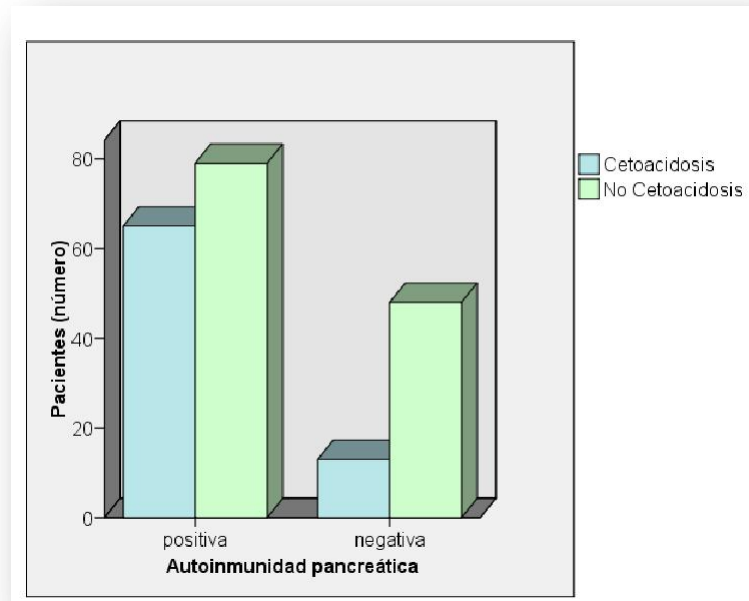
Los datos se expresan como media  $\pm$  DS; \* $p < 0,0005$  anti-GAD positivo vs negativo ( $n = 145$ );  
 $^\dagger p = 0,006$  ICA positivo vs negativo ( $n = 188$ ).

Al evaluar si presentaron cetonuria positiva con más frecuencia los pacientes con autoinmunidad positiva que los pacientes con autoinmunidad negativa, encontramos que tenían cetonuria positiva un 78% ( $n = 80$ ) de los pacientes con anti-GAD positivo frente a un 22% ( $n = 22$ ) de los pacientes los pacientes con anti-GAD negativo ( $n = 162$ ;  $p < 0,0005$ ). Estos datos están representados en la Figura 34.



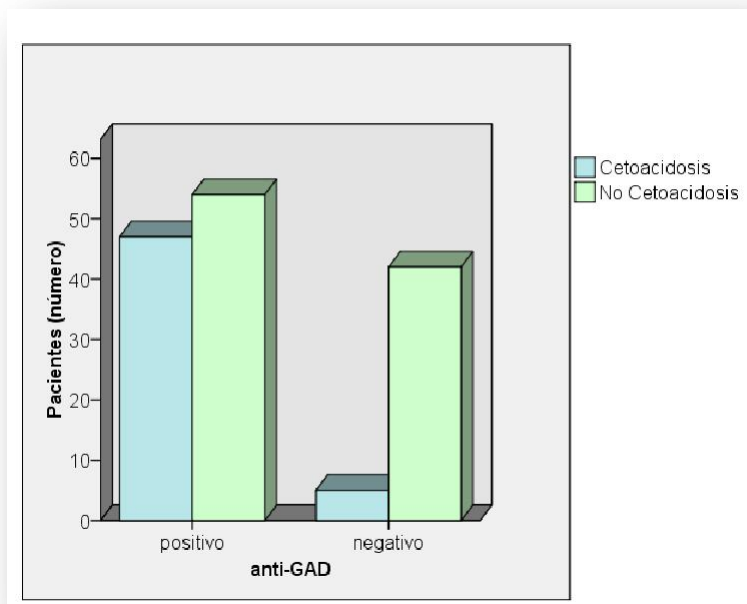
**Figura 34. Número de pacientes con positividad anti-GAD según la presencia de cetonuria en el diagnóstico n = 162; p < 0,0005.**

El diagnóstico de CAD se realizó más frecuentemente en pacientes con autoinmunidad pancreática positiva. Presentaron CAD en el ingreso un 45% (n = 64) de los pacientes con autoinmunidad positiva, frente a un 21% (n = 13) de los pacientes con autoinmunidad negativa (n = 205; p = 0,001) (Figura 35).



**Figura 35. Número de pacientes con autoinmunidad pancreática positiva según la presencia de CAD en el diagnóstico. n = 205; p = 0,001.**

De igual modo, se encontró una CAD en el momento del diagnóstico con mayor frecuencia en pacientes con anti-GAD positivo que en los pacientes con anti-GAD negativo. Se diagnosticaron con CAD un 47% (n = 48) de los pacientes con anti-GAD positivo, frente a un 11% (n = 5) de los pacientes con anti-GAD negativo (n = 148; p < 0,0005) (Figura 36).



**Figura 36. Número de pacientes con positividad anti-GAD según la presencia de CAD en el diagnóstico. n = 148; p < 0,0005.**

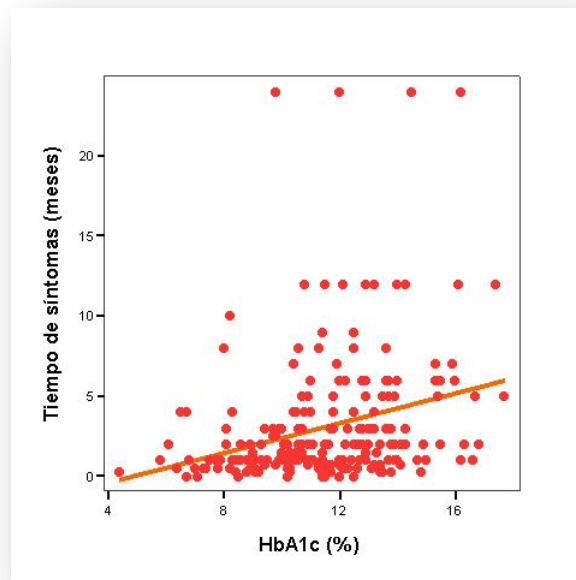
Al comparar las medias de pH en los pacientes con tipaje HLA de riesgo con las de los pacientes sin tipaje HLA de riesgo, encontramos que los pacientes con HLA de riesgo presentaron menor pH en el ingreso que los pacientes sin tipaje de riesgo ( $7,30 \pm 0,13$  en pacientes con HLA de riesgo vs  $7,35 \pm 0,07$  en pacientes sin HLA de riesgo; n = 198; p = 0,032).

Posteriormente se correlacionaron las variables de descompensación metabólica entre sí y con el resto de las variables presentes en el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1.

El pH en el ingreso se correlacionó positivamente con la edad en el momento del diagnóstico, de modo que los pacientes con menor edad en el momento del diagnóstico presentaron niveles de pH más bajos ( $r_s = 0,211$ ; n = 231; p = 0,001).

La HbA1c se correlacionó positivamente con la glucemia en el momento del ingreso ( $r_s = 0,290$ ; n = 236; p < 0,0005) y con el tiempo de síntomas previo al diagnóstico (Figura 37), de modo que tuvieron valores más altos de HbA1c los pacientes con mayores valores de glucemia en el

diagnóstico y con síntomas atribuibles al diagnóstico de diabetes más prolongados.



**Figura 37. Correlación entre HbA1c y tiempo de síntomas.**  $r_s = 0,327$ ;  $n = 225$ ;  $p < 0,0005$ .

Los pacientes con mayores niveles de cetonuria presentaron mayores de niveles de HbA1c en el ingreso ( $r_s = 0,237$ ;  $n = 209$ ;  $p = 0,001$ ).

Los pacientes con más glucemia en el ingreso presentaron menor pH y menor bicarbonato. En la Tabla 13 se muestran los coeficientes de correlación entre la glucemia y el pH y entre la glucemia y el bicarbonato.

**Tabla 13. Correlación de glucemia con pH y bicarbonato.**

Glucemia	
<b>pH</b>	$r_s = -0,296$ ( $p < 0,0005$ ) ( $n = 230$ )
<b>Bicarbonato</b>	$r_s = -0,294$ ( $p < 0,0005$ ) ( $n = 221$ )

n número de pacientes.

El número de anticuerpos pancreáticos se correlacionó positivamente con el nivel de cetonuria ( $r_s = 0,233$ ;  $n = 234$ ;  $p < 0,0005$ ) y negativamente con el nivel de bicarbonato ( $r_s = -0,208$ ;  $n = 198$ ;  $p = 0,003$ ). Encontramos

una correlación negativa entre el nivel de péptido C basal y los niveles de cetonuria y glucemia y una correlación positiva entre el nivel de péptido C basal y el bicarbonato. El péptido C estimulado se correlacionó negativamente con los niveles de cetonuria, glucemia y HbA1c en el ingreso. Los coeficientes de correlación entre estas variables se muestran en la Tabla 14.

**Tabla 14. Correlación entre número de anticuerpos pancreáticos y péptido C y datos de descompensación metabólica.**

	<b>Número de anticuerpos pancreáticos</b>	<b>Péptido C basal</b>	<b>Péptido C estimulado</b>
<b>Cetonuria</b>	$r_s = 0,233$ ( $p < 0,0005$ ) ( $n = 234$ )	$r_s = -0,392$ ( $p < 0,0005$ ) ( $n = 133$ )	$r_s = -0,300$ ( $p = 0,029$ ) ( $n = 53$ )
<b>Bicarbonato</b>	$r_s = -0,208$ ( $p = 0,003$ ) ( $n = 198$ )	$r_s = 0,313$ ( $p = 0,001$ ) ( $n = 106$ )	NS
<b>Glucemia</b>	NS	$r_s = -0,224$ ( $p = 0,006$ ) ( $n = 148$ )	$r_s = -0,282$ ( $p = 0,03$ ) ( $n = 56$ )
<b>HbA1c</b>	NS	NS	$r = -0,432$ ( $p = 0,002$ ) ( $n = 47$ )

n número de pacientes. NS no significativo.

#### 4.1.15.- MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS.

Los resultados de las medidas antropométricas analizadas se resumen en la Tabla 15.

Tabla 15. Medidas antropométricas.

Variable	
<b>Pérdida de peso previa al ingreso (kg)</b>	$7 \pm 5,5$
<b>Pérdida de peso previa al ingreso (%)</b>	$8,2 \pm 7,4$
<b>IMC previo al inicio de los síntomas (kg/m<sup>2</sup>)</b>	$24,51 \pm 4,46$
<b>IMC en el ingreso (kg/m<sup>2</sup>)</b>	$21,80 \pm 3,81$

Los datos se expresan como media  $\pm$  DS.

Se describen con detalle a continuación los resultados obtenidos en cada una de estas variables.

#### Pérdida de peso previa al ingreso.-

La presencia o ausencia de pérdida de peso antes del ingreso se registró en un 96% (n = 290) de los pacientes incluidos en el estudio.

En este grupo, el 87% (n = 251) de los pacientes habían experimentado alguna pérdida ponderal antes del ingreso. Estos datos se representan en la Figura 38.



**Figura 38. Distribución según la presencia de pérdida de peso antes del diagnóstico. n = 290.**

La pérdida ponderal había sido cuantificada en 82% (n = 247) de los pacientes.

La pérdida ponderal media referida por los pacientes, respecto al peso previo al inicio de los síntomas atribuibles al diagnóstico de diabetes, fue 7 kg, con una desviación estándar de 5,5 kg. El valor máximo fue 25 kg.

En porcentaje respecto al peso inicial, la pérdida ponderal media fue 8,2%, con una desviación estándar de 7,4%. El valor mínimo de pérdida ponderal, en porcentaje, fue -5%, lo que quiere decir que hubo pacientes que habían ganado peso antes del ingreso. El valor máximo de pérdida de peso porcentual fue 29%.

En la Figura 39 se muestra la distribución por cuartiles de la pérdida de peso en kg y en la Figura 40 se muestra la distribución por cuartiles de la pérdida de peso en porcentaje respecto al peso inicial.



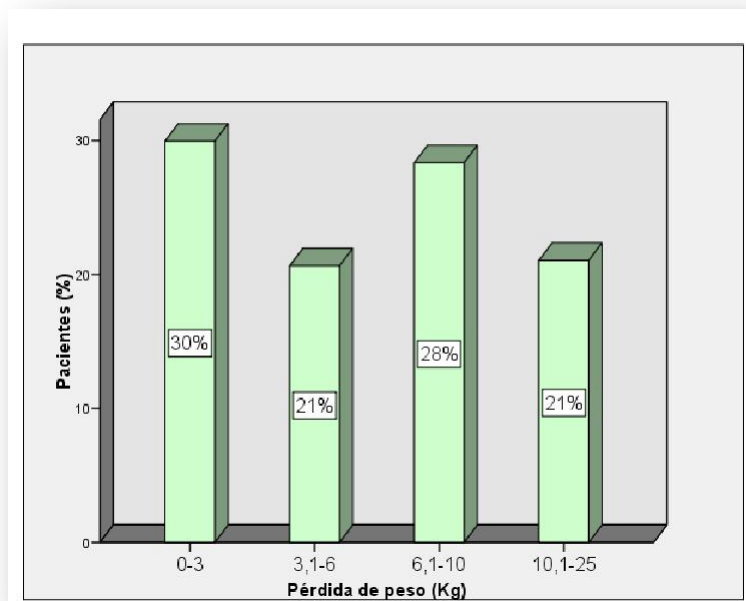


Figura 39. Distribución por cuartiles de la pérdida de peso (kg). n = 247.

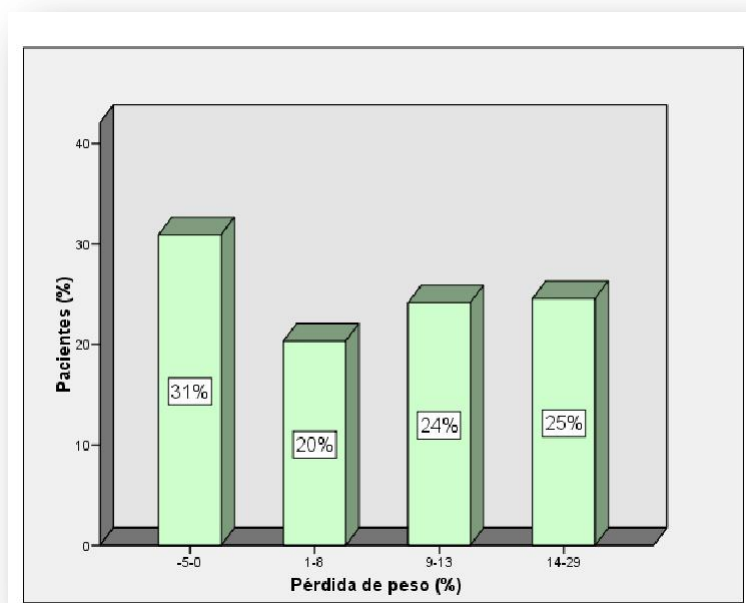


Figura 40. Distribución por cuartiles de la pérdida de peso (%). n = 236.

IMC previo al inicio de los síntomas atribuibles al diagnóstico de diabetes.-

El IMC previo al inicio de los síntomas era conocido en un 53% (n = 159) de los pacientes. Su valor fue  $24,51 \pm 4,46 \text{ kg/m}^2$  (15,1-42). En la Figura 41 se observa que la variable “IMC previo al inicio de los síntomas” se distribuye según un patrón de normalidad.

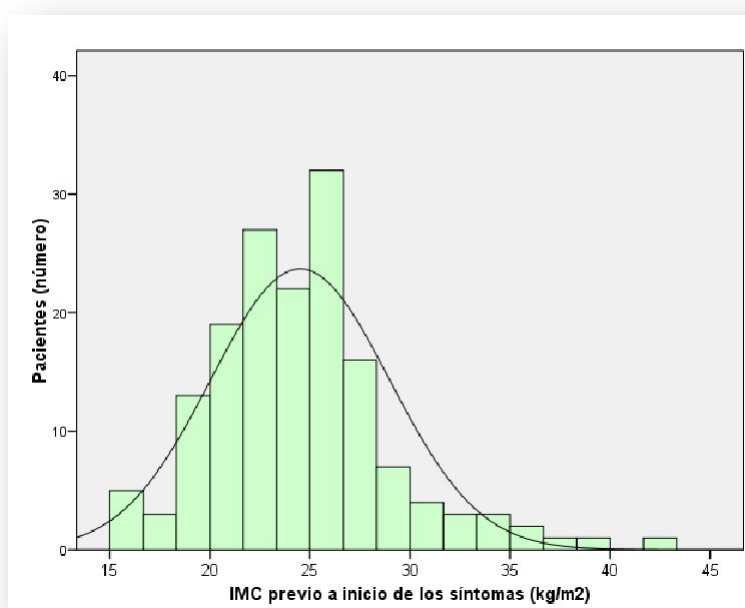


Figura 41. Distribución del IMC previo al inicio de los síntomas. n = 159.

IMC en el ingreso.-

El IMC en el momento del ingreso era conocido en un 64% (n = 191) de los pacientes y su valor medio fue  $21,80 \pm 3,81 \text{ kg/m}^2$  (13,6-35,5). La distribución de los datos se muestra en la Figura 42.

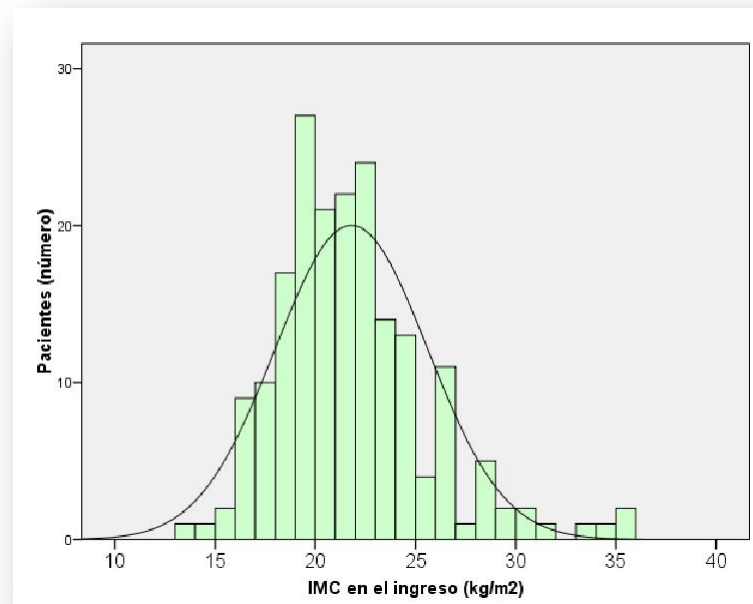


Figura 42. Distribución del IMC en el ingreso. n = 191.

Con el fin de conocer el grado de bajo peso, normopeso o exceso de peso que presentaban los pacientes, estos fueron asignados a diferentes categorías de peso, según el valor de IMC que presentaban tanto antes del inicio de los síntomas atribuibles al diagnóstico de diabetes como en el momento del ingreso.

El 51% (n = 81) de los pacientes se encontraban en situación de normopeso en el momento del inicio de los síntomas y el 5% (n = 8) tenían bajo peso. El 44% (n = 70) restante presentaban exceso de peso antes de iniciarse los síntomas atribuibles al debut de diabético, bien sobrepeso, en un 35% (n = 55) de los pacientes, bien obesidad, en un 9% (n = 15).

De los 15 pacientes con obesidad, 10 pacientes presentaban obesidad grado I, 4 pacientes obesidad grado II y 1 paciente presentaba obesidad grado III o mórbida.

El paciente con obesidad grado III o mórbida antes del ingreso era un varón de 28 años. Este paciente presentó una autoinmunidad ICA y anti-GAD positivas, un tipaje HLA de riesgo, un péptido C de 0,6 ng/ml y cetonuria intensa en el momento del ingreso, datos todos ellos que apoyan el

diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1. Este paciente había perdido 25 kg antes del ingreso, lo que suponía un 20% de su peso, por lo que el momento del ingreso presentaba un IMC de 33 kg/m<sup>2</sup>.

En la Tabla 16 se muestra el porcentaje en el que estaban representadas cada una de las categorías de IMC, tanto antes del inicio de los síntomas como en el momento del ingreso.

**Tabla 16. Categorías de IMC.**

<b>IMC categorías</b>	<b>IMC previo a los síntomas</b>	<b>IMC en el ingreso</b>
<b>Bajo peso</b>	8 (5)	30 (16)
<b>Normopeso</b>	81(51)	131 (69)
<b>Sobrepeso</b>	55 (35)	23 (12)
<b>Obesidad</b>	15 (9)	7 (4)
<b>grado I</b>	10 (6)	5 (2,7)
<b>grado II</b>	4 (2,4)	2 (1,3)
<b>grado III</b>	1 (0,6)	0

n (%); n número de pacientes. Bajo peso (< 19 kg/m<sup>2</sup>), normopeso (19-24,9 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (25-29,9 kg/m<sup>2</sup>), obesidad (≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) [obesidad grado I (30-34,9 kg/m<sup>2</sup>), obesidad grado II (35-39,9 kg/m<sup>2</sup>), obesidad grado III (≥ 40 kg/m<sup>2</sup>).

En la Tabla 17 se muestran las diferencias en el IMC en el momento del ingreso en las mujeres respecto a los varones. Presentaron menor IMC en el ingreso las mujeres que los varones, pese a que no se encontraron diferencias entre ambos sexos en el IMC previo al inicio de los síntomas atribuibles al diagnóstico de diabetes.

**Tabla 17. IMC en el ingreso y antes del inicio de los síntomas según el sexo.**

	<b>mujeres</b>	<b>varones</b>	<b>n</b>	<b>p</b>
<b>IMC en el ingreso (kg/m<sup>2</sup>)</b>	20,97 ± 3,48	22,31 ± 3,93	191	0,01
<b>IMC previo a los síntomas (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23,69 ± 4,32	25,03 ± 4,49	159	NS

Los datos se expresan como media ± DS. NS no significativo.

Al comparar el valor medio de IMC en el ingreso en los pacientes con un desencadenante infeccioso con los pacientes que no presentaron ninguna infección antes del diagnóstico de diabetes, encontramos que los pacientes con desencadenante infeccioso presentaron un menor IMC en el ingreso que aquellos en los que no se registró un episodio infeccioso ( $20,76 \pm 2,87 \text{ kg/m}^2$  en pacientes con desencadenante infeccioso *vs*  $24,25 \pm 3,49 \text{ kg/m}^2$  en pacientes sin desencadenante infeccioso;  $n = 191$ ;  $p = 0,005$ ).

Evaluamos el grado de reserva pancreática en los pacientes que habían perdido peso antes del ingreso en comparación con aquellos que no objetivaron ninguna pérdida ponderal. El péptido C basal fue mayor en los pacientes que no presentaron pérdida de peso que en los que sí refirieron pérdida ponderal ( $1,35 \pm 0,85 \text{ ng/ml}$  en pacientes sin pérdida ponderal *vs*  $0,98 \pm 0,68 \text{ ng/ml}$  en pacientes con pérdida ponderal;  $n = 146$ ;  $p = 0,008$ ).

Como se representa en la Tabla 18, encontramos que los pacientes con cualquier autoinmunidad pancreática positiva habían perdido más peso antes del ingreso que los que no presentaban autoinmunidad pancreática positiva. Igualmente, los pacientes con anti-GAD y anti-IA2 positivos ingresaron con menor IMC que los pacientes con anti-GAD y anti-IA2 negativos, respectivamente.

Tabla 18. IMC en el ingreso y pérdida de peso según autoinmunidad pancreática.

		Pérdida de peso (kg)	IMC en el ingreso (kg/m <sup>2</sup> )
<b>Autoinmunidad pancreática</b>	positiva	7,64 ± 5,69*	21,82 ± 3,71
	negativa	5,61 ± 4,75	21,81 ± 4,15
<b>ICA</b>	positivo	7,95 ± 5,82†	22,27 ± 4,13
	negativo	6,30 ± 5,20	21,61 ± 3,68
<b>anti-GAD</b>	positivo	7,51 ± 5,84	22,27 ± 4,13¥
	negativo	6,77 ± 5,48	23,42 ± 4,07
<b>anti-IA2</b>	positivo	7,48 ± 5,33	21,07 ± 4,06§
	negativo	7,99 ± 6,34	23,65 ± 3,84

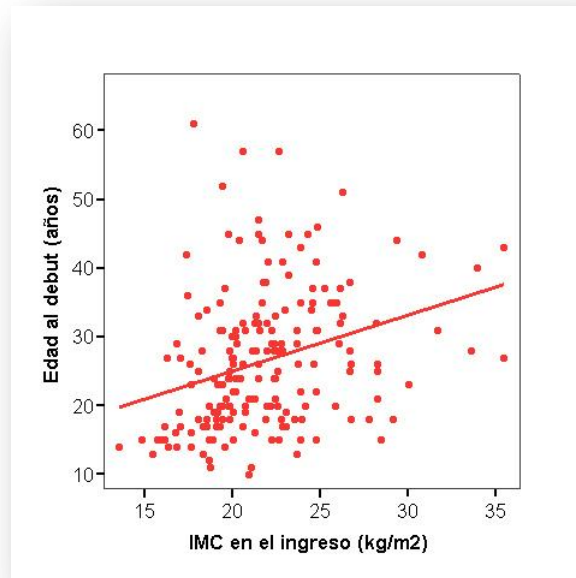
Los datos se expresan como media ± DS; \*p = 0,012 autoinmunidad positiva vs negativa (n = 220); †p = 0,031 ICA positivo vs negativo (n = 208); ¥p = 0,017 anti-GAD positivo vs negativo (n = 128); §p = 0,006 anti-IA2 positivo vs negativo (n = 78).

El IMC en el ingreso fue menor en los pacientes que presentaron cetonuria positiva que en los pacientes con cetonuria negativa ( $21,42 \pm 4,01$  kg/m<sup>2</sup> en pacientes con cetonuria positiva vs  $22,80 \pm 3,43$  kg/m<sup>2</sup> en pacientes con cetonuria negativa; n = 171; p = 0,028).

Los pacientes que se diagnosticaron con CAD habían perdido más peso que los que no llegaron a desarrollar acidosis ( $8,6 \pm 5,69$  kg en pacientes con CAD vs  $6,55 \pm 5,25$  kg en pacientes sin CAD; n = 189; p = 0,032).

A continuación, se correlacionaron los resultados de las medidas antropométricas con el resto de variables presentes en el debut de diabetes. Se describen seguidamente las correlaciones encontradas.

Los pacientes más jóvenes en el momento del diagnóstico de diabetes presentaron un menor IMC en el momento del ingreso. Esta correlación se representa en la Figura 43.



**Figura 43. Correlación entre IMC y edad en el diagnóstico.**  
 $r_s = 0,386$ ;  $n = 191$ ;  $p < 0,0005$ .

También se encontró una correlación positiva entre la edad en el momento del ingreso y el IMC previo a los síntomas ( $r_s = 0,351$ ;  $n = 159$ ;  $p < 0,0005$ ).

El IMC previo al inicio de los síntomas presentó una correlación positiva con el péptido C basal. El IMC en el ingreso se correlacionó positivamente con los niveles de péptido C basal y de péptido C estimulado en el momento del ingreso, así como con el nivel de bicarbonato en el ingreso. La pérdida de peso antes del diagnóstico se correlacionó positivamente con el nivel de glucemia y con el nivel de HbA1c. Los valores de estas correlaciones se presentan en la Tabla 19.

**Tabla 19. Correlación entre las medidas antropométricas y las variables de reserva pancreática y de descompensación metabólica.**

	<b>IMC previo a los síntomas (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>IMC en el ingreso (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Pérdida de peso (kg)</b>
<b>Péptido C basal</b>	$r_s = 0,421$ (n = 105) (p < 0,0005)	$r_s = 0,230$ (n = 199) (p = 0,001)	NS
<b>Péptido C estimulado</b>	NS	$r = 0,497$ (n = 39) (p = 0,001)	NS
<b>Bicarbonato</b>	NS	$r_s = 0,264$ (n = 144) (p = 0,001)	NS
<b>Glucemia</b>	NS	NS	$r_s = 0,203$ (n = 242) (p = 0,001)
<b>HbA1c</b>	NS	NS	$r_s = 0,439$ (n = 199) (p < 0,0005)

n número de pacientes; NS no significativo.

Se encontró una correlación positiva entre el IMC antes del inicio de los síntomas y el IMC en el momento del ingreso. Además, los pacientes más delgados antes de los síntomas atribuibles al diagnóstico de diabetes habían perdido menos peso. Asimismo, en los pacientes con IMC previo a los síntomas más bajo, el tiempo de síntomas antes del ingreso había sido menor. En la Tabla 20 se resumen los coeficientes de correlación entre estas variables.

**Tabla 20. Correlación entre el IMC previo a los síntomas y otros datos antropométricos y el tiempo de síntomas previo al ingreso.**

	<b>IMC previo a los síntomas (kg/m<sup>2</sup>)</b>
<b>IMC en el ingreso (kg/m<sup>2</sup>)</b>	$r = 0,893$ (n = 159) (p < 0,0005)
<b>Pérdida de peso</b>	$r_s = 0,488$ (n = 158) (p < 0,0005)
<b>Tiempo de síntomas</b>	$r_s = 0,377$ (n = 154) (p < 0,0005)

n número de pacientes.



#### 4.1.16.- DURACIÓN DEL INGRESO.

Un 6% (n = 19) de los pacientes incluidos en el estudio precisaron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos a su llegada al hospital, por presentar una descompensación metabólica grave.

Una vez estabilizada la situación clínica y metabólica, se procedía al ingreso en planta hasta conseguir un control metabólico adecuado y se iniciaba la educación diabetológica. La duración del ingreso hospitalario en planta osciló entre 1 y 36 días, con una media de 7,2 días y una desviación estándar de 4,3 días. Se muestra la distribución de la duración del ingreso en la Figura 44.

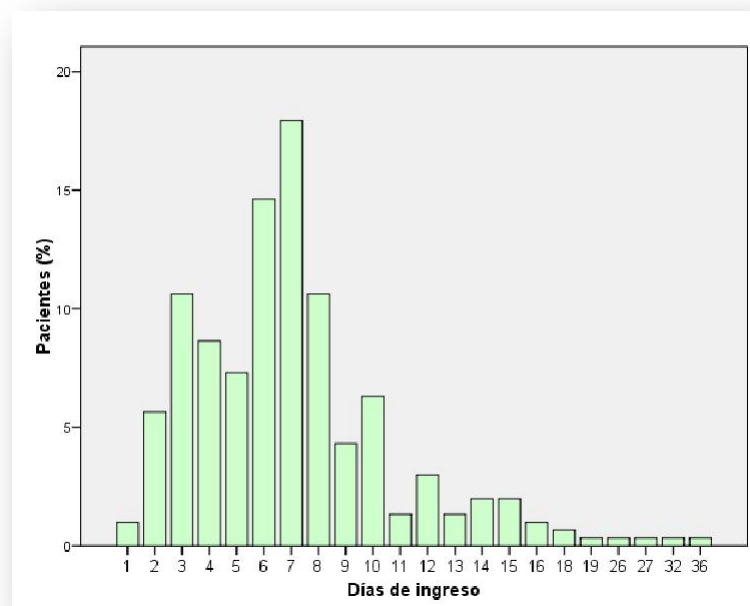


Figura 44. Distribución de la duración del ingreso (días), n = 301.

Cuando se comparó la duración del ingreso en los pacientes que habían presentado CAD con la de aquellos sin CAD, se encontró que los pacientes que presentaron CAD en el momento del ingreso precisaron más días de hospitalización en planta que los que no presentaron acidosis ( $7,9 \pm$

4,1 días en pacientes con CAD vs  $6,7 \pm 4,4$  días en pacientes sin CAD;  $n = 231$ ;  $p = 0,001$ ).

En el mismo sentido, se encontró una correlación negativa entre la duración del ingreso y el bicarbonato en plasma en el momento del ingreso ( $r_s = -0,231$ ;  $n = 222$ ;  $p = 0,001$ ), lo que quiere decir que los pacientes con un bicarbonato más bajo en el ingreso precisaron hospitalizaciones más prolongadas.

También precisaron más días de ingreso los pacientes con un menor IMC en el momento del ingreso, puesto que encontramos una correlación negativa entre el IMC en el ingreso y la duración del mismo ( $r_s = -0,202$ ;  $n = 191$ ;  $p = 0,005$ ).

#### 4.1.17.- DOSIS Y PAUTAS DE INSULINA EN EL ALTA.

La dosis de insulina recomendada en el alta fue  $42,7 \pm 20,4$  U/día (0-140) y  $0,7 \pm 0,3$  U/kg/día (0-1,6).

El número de inyecciones diarias de insulina recomendadas en el alta fue  $3 \pm 0,8$  (0-5).

La mayor parte de los pacientes, un 67,1% ( $n = 202$ ), recibieron el alta con 3 inyecciones de insulina al día, generalmente 2 dosis de insulina NPH premezclada con insulina regular o análogos de acción rápida y 1 dosis de insulina de acción rápida en la comida del mediodía.

Los pacientes que recibieron el alta con 4 dosis de insulina generalmente recibieron una dosis de insulina glargina, en cualquier momento del día, además de 3 dosis de insulina regular o análogos de acción rápida en cada una de las comidas principales.

La Tabla 21 refleja el número y porcentaje de pacientes que recibieron el alta con cada número de inyecciones diarias de insulina.

**Tabla 21. Número de inyecciones de insulina en el alta.**

<b>Número de inyecciones de insulina en el alta</b>	<b>n (%)</b>
<b>0</b>	13 (4,3)
<b>1</b>	3 (1,0)
<b>2</b>	15 (5,0)
<b>3</b>	202 (67,1)
<b>4</b>	67 (22,3)
<b>5</b>	1 (0,3)

n número de pacientes.

A continuación se describe el porcentaje en que cada tipo de insulina de acción rápida fue prescrito en el alta hospitalaria. El 50% (n = 152) de los pacientes recibieron insulina regular como insulina prandial, y el 41% (n = 124) recibieron análogos de acción rápida. Un 2% (n = 6) de los pacientes recibieron ambos tipos de insulina como insulina prandial. En un 6% (n = 19) de los pacientes no se recomendó ninguna insulina de acción rápida en el momento del alta hospitalaria.

En referencia al tipo de insulina prescrita como insulina basal, en la mayoría de los pacientes, un 72,1% (n = 217), se pautó NPH y en un 23,3% (n = 70) se pautó glargina. Un paciente recibió insulina detemir como insulina basal. Un 4,3% (n = 13) de los pacientes no recibieron insulina basal en el alta.

Se muestra en la Figura 45 el porcentaje en que cada tipo de insulina de acción rápida fue pautado en alta hospitalaria y en la Figura 46 el porcentaje en que cada tipo de insulina de acción lenta fue pautado en alta hospitalaria.

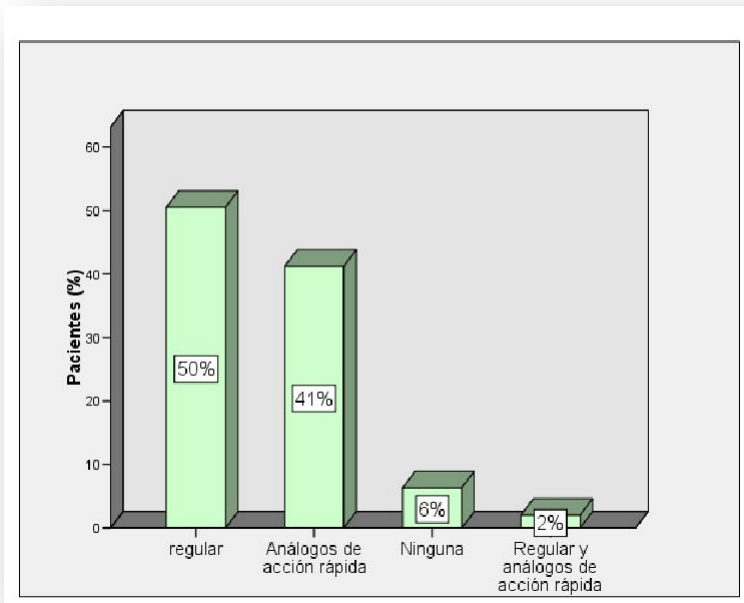


Figura 45. Porcentaje de pacientes en los que se recomendó cada uno de los tipos de insulina de acción rápida en el alta. n = 301.

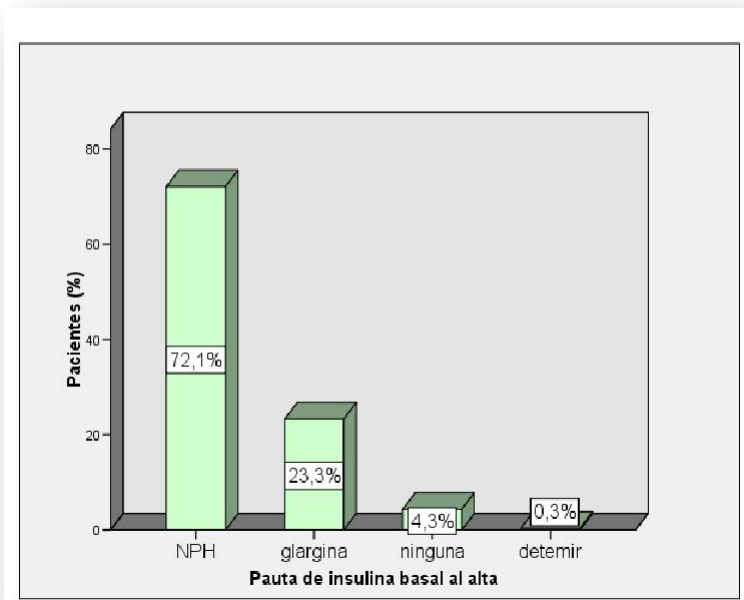


Figura 46. Porcentaje de pacientes en los que se recomendó cada uno de los tipos de insulina de acción lenta en el alta. n = 301.

Al correlacionar la dosis de insulina requerida en el alta con las medidas antropométricas que presentaban los pacientes en el momento del ingreso, encontramos que los pacientes con menor IMC en el ingreso recibieron el alta hospitalaria precisando mayores dosis diarias de insulina por kilogramo de peso. Asimismo, los pacientes con mayor pérdida ponderal antes del ingreso recibieron el alta hospitalaria precisando mayores dosis diarias de insulina por kilogramo de peso. Los coeficientes de correlación entre estas variables se exponen en la Tabla 22.

**Tabla 22. Correlación entre la dosis de insulina en el alta y el IMC en el ingreso y la pérdida de peso previa al ingreso.**

	<b>Insulina en el alta</b>
<b>IMC en el ingreso (kg/m<sup>2</sup>)</b>	$r = -0,224$ (n = 191) (p = 0,002)
<b>Pérdida de peso (Kg)</b>	$r_s = 0,254$ (n = 206) (p < 0,0005)

n número de pacientes.

#### **4.2.- CAMBIOS TEMPORALES EN LAS CARACTERÍSTICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1.**

En este epígrafe se exponen los resultados derivados del análisis de los cambios temporales, a lo largo de los años incluidos en el período analizado, en las variables referidas a las características en el diagnóstico de diabetes.

Se dividió el período de tiempo estudiado, a efectos del análisis, en 3 tramos. El primer tramo comprendía los años entre 1993 y 1998, el segundo tramo comprendía los años entre 1999 y 2004 y el tercer tramo comprendía los años entre 2005 y 2011.

Los cambios temporales encontrados en las variables analizadas en el momento del ingreso se resumen en la Tabla 23.

**Tabla 23. Evolución de los parámetros en el diagnóstico a lo largo del período analizado.**

	<b>1993-1998</b>	<b>1999-2004</b>	<b>2005-2011</b>	<b>p</b>	<b>n</b>
<b>Edad (años)</b>	22,84 ± 9,25	28,35 ± 10,70	29,02 ± 10,56	< 0,0005	301
<b>Pacientes ingresados n (%)</b>	68 (23)	107 (36)	126 (42)	-	301
<b>HbA1c (%)</b>	10,68 ± 2,30*	11,24 ± 2,77	11,89 ± 2,13	0,009	241
<b>CAD n (%)</b>	25 (60)	23 (28)	41 (38)	0,009	231
<b>pH</b>	7,25 ± 0,16	7,35 ± 0,10	7,31 ± 0,11	0,001	231
<b>IMC (kg/m2)</b>	20,47 ± 3,18*	21,95 ± 3,73	22,23 ± 4,00	0,051	191
<b>Duración del ingreso (días)</b>	10,16 ± 3,90	7,80 ± 5,12	4,98 ± 2,14	< 0,0005	301
<b>Número de inyecciones</b>	2,8 ± 0,7	2,9 ± 0,8	3,3 ± 0,9	< 0,0005	301

Los datos se expresan como media ± DS, salvo que se especifique. \*1993-1998 vs 2005-2011.

#### Edad.-

Se encontró un aumento significativo de la edad en el diagnóstico en los años más recientes del estudio, en comparación con los años iniciales del período estudiado. Las medias y desviación estándar de edad en cada grupo de años se presentan en la Tabla 24.

**Tabla 24. Evolución de la edad en el diagnóstico.**

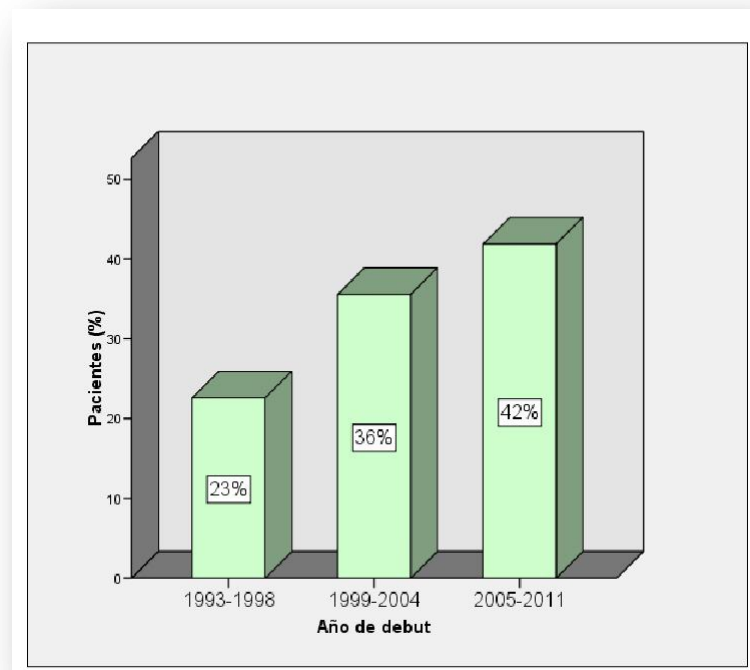
<b>Año de diagnóstico</b>	<b>Edad en el diagnóstico (años)</b>
<b>1993-1998</b>	22,84 ± 9,25
<b>1999-2004</b>	28,35 ± 10,70
<b>2005-2011</b>	29,02 ± 10,56

Los datos se expresan como media ± DS; n = 301; p < 0,0005.

#### Número de pacientes ingresados.-

Al analizar el número de casos en cada uno de los grupos de años en que se había dividido el período de tiempo estudiado, se encontró un aumento del número de casos diagnosticados en los grupos de años más

recientes respecto a los años iniciales del estudio. En el tramo comprendido entre 1993 y 1998 se diagnosticaron un 23% ( $n = 68$ ) de los pacientes, en el tramo entre 1999 y 2004 se diagnosticaron un 36% ( $n = 107$ ) y en el tramo comprendido entre 2005 y 2011 un 42% ( $n = 126$ ). Estos resultados están representados en la Figura 47.



**Figura 47. Porcentaje de pacientes con diagnóstico en cada grupo de años del período estudiado.  $n = 301$ .**

#### Descompensación metabólica.-

La HbA1c fue mayor en los pacientes que se diagnosticaron en los años más recientes del período estudiado, en comparación con los años iniciales de dicho período. Los valores de HbA1c en cada uno de los tramos de años se presenta en la Tabla 25.

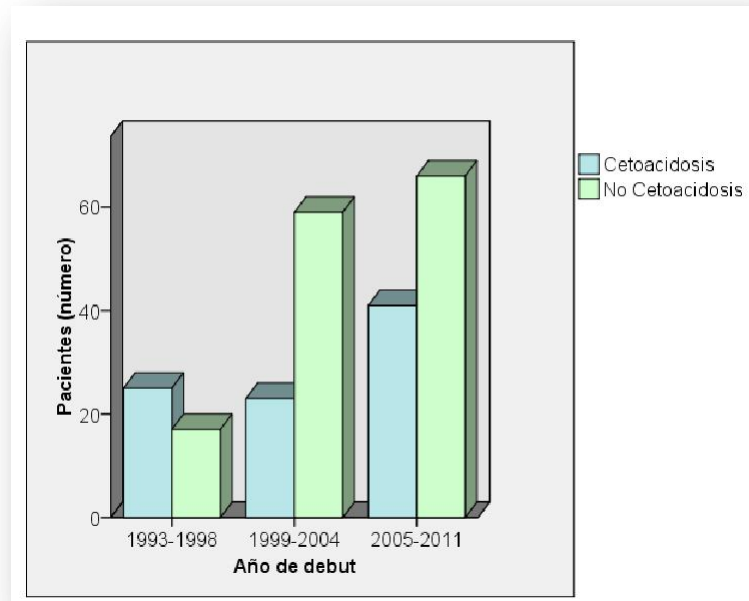
**Tabla 25. HbA1c según el año del diagnóstico.**

<b>Año de diagnóstico</b>	<b>HbA1c (%)</b>
<b>1993-1998</b>	10,68 ± 2,30*
<b>1999-2004</b>	11,24 ± 2,77
<b>2005-2011</b>	11,89 ± 2,13

Los datos se expresan como media ± DS; n = 241;  
\*p = 0,009 1993-1998 vs 2005-2011.

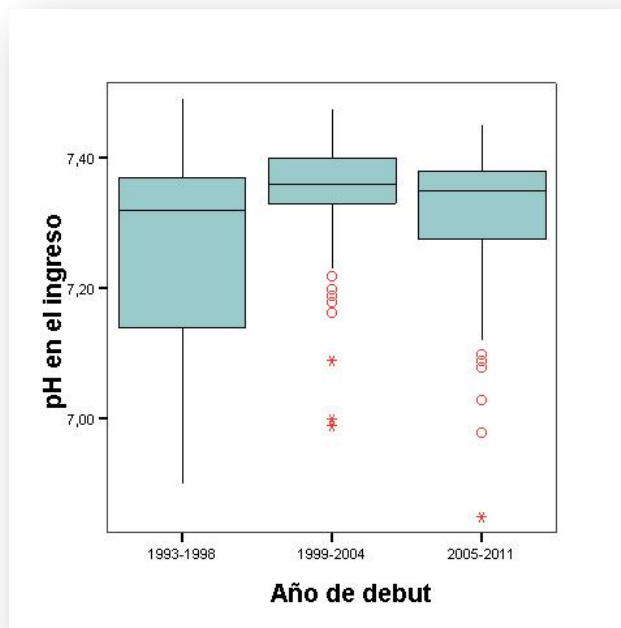
La frecuencia de CAD como forma de presentación de la diabetes fue menor en los años intermedios y finales del período de tiempo estudiado en comparación con los años iniciales de dicho período. En el período comprendido entre 1993 y 1998, ingresaron en situación de CAD un 60%, 25 de 42 pacientes; en el período de 1999 a 2005, ingresaron con CAD un 28%, 23 de 82 pacientes; en el período de 2005 a 2011, presentaron CAD en el diagnóstico un 38%, 41 de 107 pacientes (n = 231; p = 0,009). La Figura 48 representa el número de pacientes con diagnóstico de CAD en cada uno de los períodos analizados.





**Figura 48. Número de pacientes con CAD según el año de diagnóstico.**  
n = 231; p = 0,009.

Del mismo modo, el pH en el momento del ingreso fue menor en el grupo de pacientes que se diagnosticaron en los años iniciales del período estudiado, en comparación con los que se diagnosticaron en los años intermedios y finales. El pH fue  $7,25 \pm 0,16$  en el tramo comprendido entre 1993 y 1998,  $7,35 \pm 0,10$  en el período de 1999 a 2004 y  $7,31 \pm 0,11$  en los años comprendidos entre 2005 y 2011 (n = 231; p = 0,001). Estos datos se representan en la Figura 49.



**Figura 49. pH en el ingreso según el año del diagnóstico.**  
 n = 231; p = 0,001. El valor central de las cajas representa la mediana.

#### Medidas antropométricas.-

Ingresaron con mayor IMC los pacientes que se diagnosticaron en los últimos años del período estudiado, si bien las diferencias sólo rozaban la significación estadística (Tabla 26).

**Tabla 26. IMC en el ingreso en función del año del diagnóstico.**

Año de diagnóstico	IMC en el ingreso (kg/m <sup>2</sup> )
<b>1993-1998</b>	20,47 ± 3,18*
<b>1999-2004</b>	21,95 ± 3,73
<b>2005-2011</b>	22,23 ± 4,00

Los datos se expresan como media ± DS; n = 191; \*p = 0,051 1993-1998 vs 2005-2011.

No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes incluidos en cada una de las categorías de IMC en el momento de

ingreso, bajo peso, normopeso, sobrepeso u obesidad, a lo largo de los años estudiados.

#### Duración del ingreso.-

Se comparó la duración media del ingreso en cada uno de los tres tramos temporales en que se había dividido el período estudiado. Se encontró una disminución de los días de ingreso en los años más recientes del estudio, en comparación con los años iniciales. La media y desviación estándar de la variable “días de ingreso” en cada uno de los tramos analizados se presenta en la Tabla 27.

**Tabla 27. Días de ingreso según el año del diagnóstico.**

<b>Año de diagnóstico</b>	<b>Días de ingreso</b>
<b>1993-1998</b>	10,16 ± 3,90
<b>1999-2004</b>	7,80 ± 5,12
<b>2005-2011</b>	4,98 ± 2,14

Los datos se expresan como media ± DS; n = 301; p < 0,0005.

#### Pauta de insulina y número de inyecciones de insulina en el alta.-

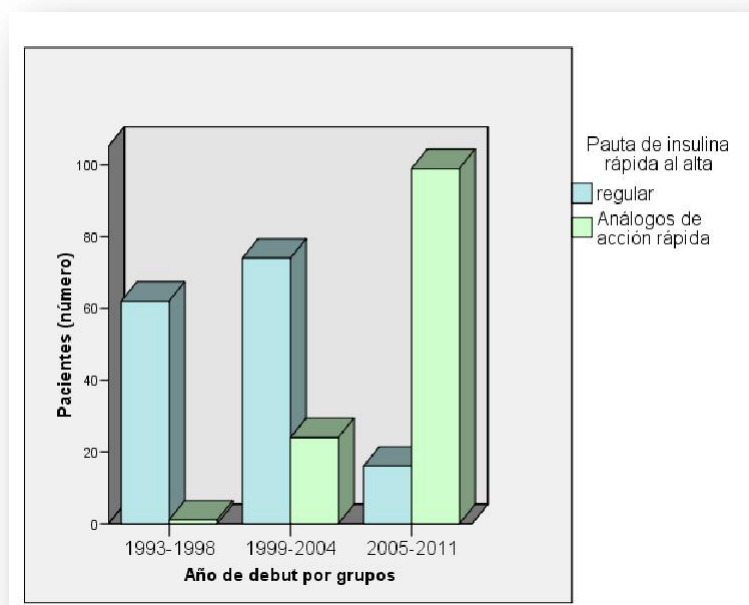
En lo referente a la insulina de acción prandial, los análogos de insulina de acción rápida se introdujeron en nuestra práctica clínica en 1998; en 1998 se comercializó insulina lispro y en 2002 insulina aspart.

Se observó que, en el primer y segundo tramo de años, la insulina regular fue prescrita con más frecuencia que los análogos de acción rápida, puesto que se pautó en un 98%, 62 de 63 pacientes y en un 76%, 74 de 98 pacientes, respectivamente. En cambio, en el último tramo de años, los análogos de acción rápida desplazaron a la insulina regular como insulina prandial, puesto que se prescribieron en un 86%, 99 de 115 pacientes.

En relación a la insulina basal recomendada en el alta, en el primer tramo de años la insulina glargina no estaba disponible comercialmente. En

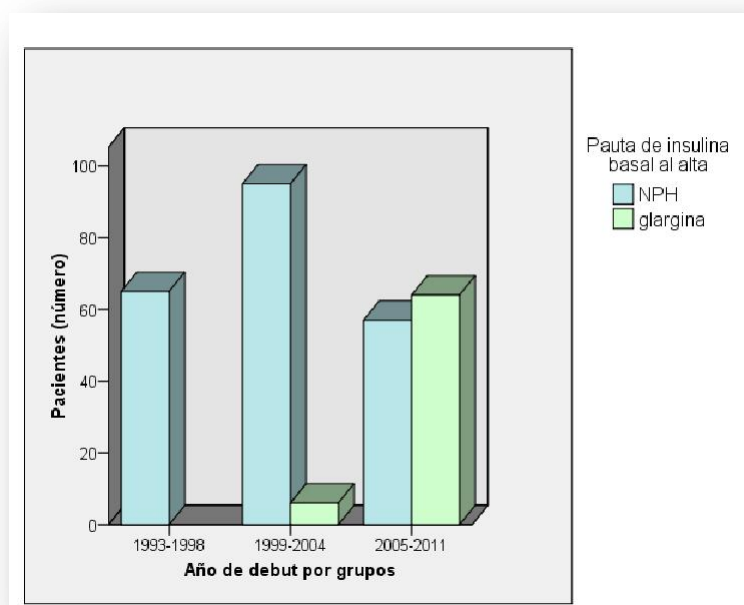
2004 se empezó a utilizar insulina glargina como insulina basal y en 2005 se comercializó insulina detemir. En el último tramo de años analizados, la insulina glargina superó a la insulina NPH como insulina basal más prescrita, ya que la insulina glargina se pautó en un 53%, 64 de 121 pacientes.

En la Figura 50 se muestra el número de pacientes en los que se recomendaron en el alta hospitalaria la insulina regular y los análogos de acción rápida como insulinas prandiales, en función de los años de diagnóstico.



**Figura 50. Número de pacientes con insulina regular y análogos de acción rápida pautadas en el alta según el año de diagnóstico. n = 282; p < 0,0005.**

En la Figura 51 se muestra el número de pacientes en los que se recomendaron en el alta hospitalaria la insulina NPH y la insulina glargina como insulinas basales, en función de los años de diagnóstico.



**Figura 51. Número de pacientes con insulinas NPH y glargina pautadas en el alta según el año de diagnóstico. n = 287; p < 0,0005.**

El número de inyecciones diarias de insulina recomendadas en el alta aumentó significativamente en los grupos de años más recientes del período de tiempo estudiado, en comparación con los años iniciales. En la Tabla 28 se muestran los valores medios y la desviación estándar de la variable “número de inyecciones de insulina” en los diferentes tramos de años analizados.

**Tabla 28. Número de inyecciones de insulina en el alta según el año de diagnóstico.**

Año de diagnóstico	Número inyecciones en el alta
<b>1993-1998</b>	2,8 ± 0,7
<b>1999-2004</b>	2,9 ± 0,8
<b>2005-2011</b>	3,3 ± 0,9

Los datos se expresan como media ± DS; n = 301; p < 0,0005.

#### **4.3.- FACTORES PREDICTORES DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1.**

En este epígrafe se exponen los resultados referidos al control glucémico y a las dosis de insulina recomendadas a cada uno de los pacientes en las visitas clínicas realizadas a lo largo de los años de evolución de la diabetes (1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 y 16 años de evolución).

También se expone la relación encontrada entre los datos de control glucémico y las necesidades de insulina durante el seguimiento y las características presentes en el momento del diagnóstico de diabetes, identificando aquellas características predictoras de un control metabólico peor durante la evolución de la diabetes.

A efectos de análisis, los resultados relacionados con la variable “insulina en el alta” se incluyen en este epígrafe.

##### **4.3.1.- CONTROL GLUCÉMICO Y NECESIDADES DE INSULINA DURANTE LA EVOLUCIÓN.**

Los pacientes fueron seguidos en el Servicio de Endocrinología del Hospital “Infanta Cristina”, con posterioridad al diagnóstico de diabetes, durante  $6,8 \pm 4,5$  años (1-16). Un 4% (n = 11) de los pacientes completó el seguimiento máximo de 16 años.

En un 8% (n = 22) de los pacientes incluidos en el estudio no se recogió ningún dato evolutivo, ya que fueron derivados a otros centros hospitalarios para su seguimiento. Un 6% (n = 19) de los pacientes no habían cumplido aún el primer año de evolución de la diabetes cuando se completó el estudio, por lo que no pudo recogerse ningún dato de seguimiento.

Quiere ello decir que se obtuvieron resultados de HbA1c y/o dosis de insulina pautaada, en alguna de las visitas evaluadas, en un 86% (n = 260) de los pacientes incluidos en el estudio.

En la Figura 52 se representa el porcentaje de pacientes con cada uno de los años de seguimiento analizados.

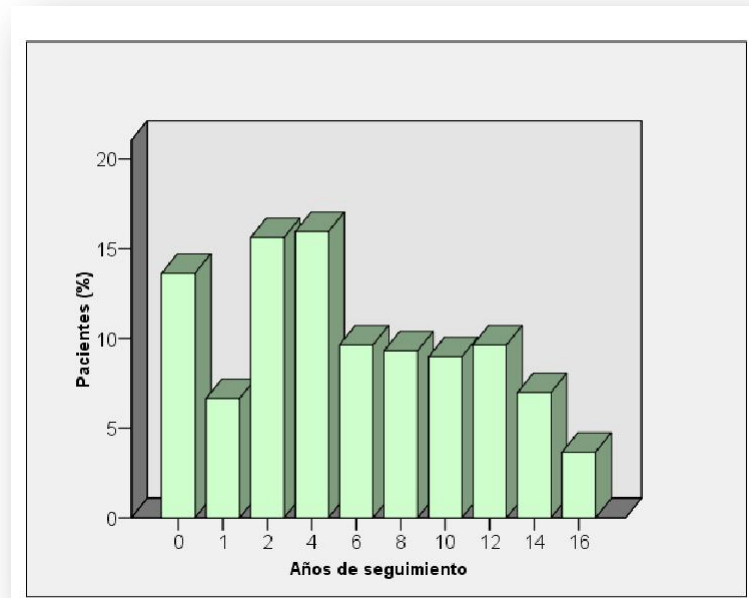
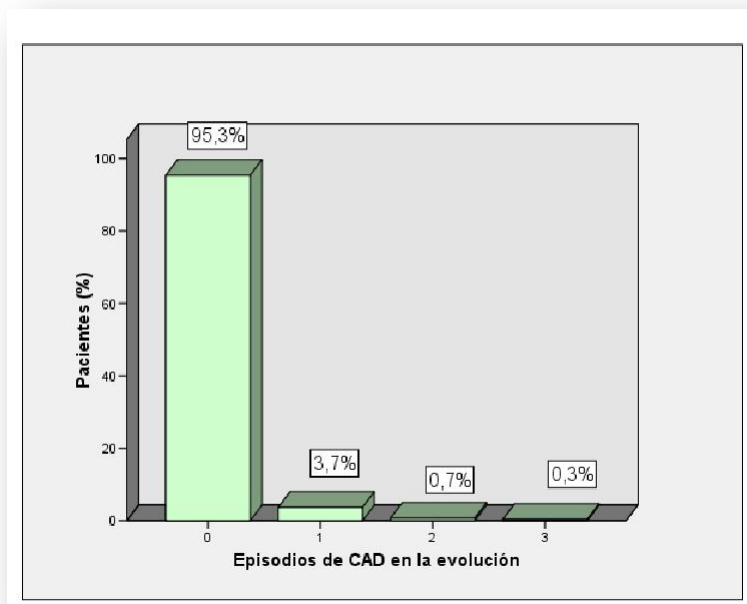


Figura 52. Distribución del número de años de seguimiento. n = 301.

Cuando se revisó la frecuencia de reingresos por episodios de CAD en los pacientes incluidos en el estudio, a lo largo de los años analizados, se encontró que un 4,7% (n = 14) de los pacientes reingresaron por episodios de CAD con posterioridad al diagnóstico, en una ocasión (11 pacientes), dos ocasiones (2 pacientes) o tres ocasiones (1 paciente) (Figura 53).

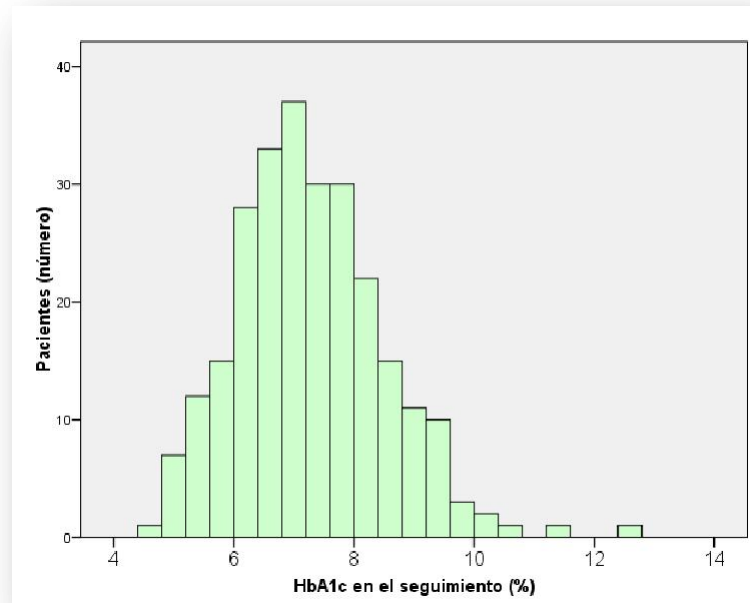


**Figura 53. Distribución del número de episodios de CAD en la evolución. n = 301.**

La HbA1c media durante los años de evolución de la diabetes fue 7,29,%, con una desviación estándar de 1,23%; el valor mínimo de HbA1c durante los años de evolución fue 4,50% y el valor máximo fue 12,67%.

En la la Figura 54 se representa cómo la distribución de los valores de HbA1c media en durante la evolución de la diabetes presenta un patrón de normalidad, con algunos valores extremos de HbA1c superior a 11%.



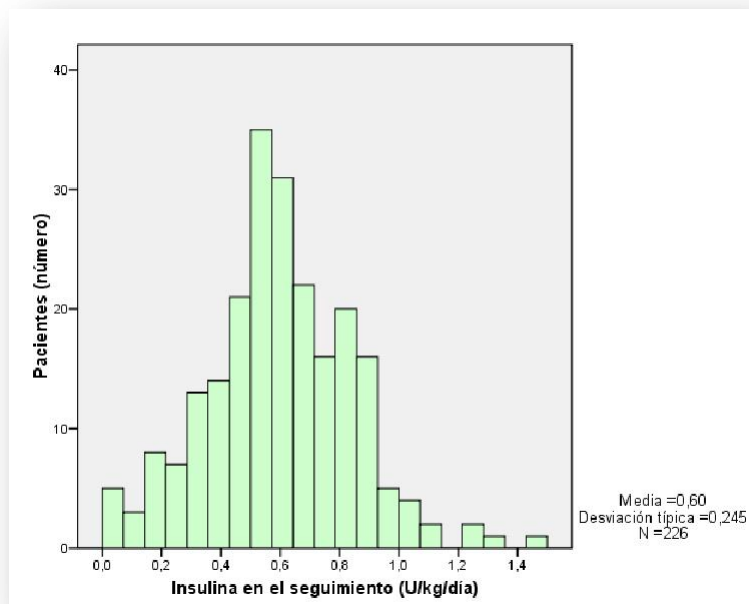


**Figura 54. Distribución de los valores de HbA1c durante la evolución. n = 259.**

Los pacientes cuyo seguimiento fue analizado fueron divididos en función de la HbA1c media que presentaban durante la evolución. Fueron etiquetados como pacientes en “buen control” aquellos con una HbA1c media inferior o igual a 7% y como pacientes en “mal control” aquellos con una HbA1c media superior a 7%.

De forma global, durante los años de evolución analizados, presentaron “mal control” un 56% (n = 146) de los pacientes incluidos en el estudio.

La dosis media de insulina por kilogramo de peso que recibieron los pacientes durante los años de evolución de la diabetes analizados fue  $0,60 \pm 0,25$  U/kg/día (0-1,43). En la Figura 55 se muestra la distribución de los valores de insulina por kg de peso prescrita, de forma global durante todos los años de evolución analizados.



**Figura 55. Distribución de los valores de la dosis de insulina durante la evolución. n = 226.**

En la Tabla 29 se muestra el resumen de las dosis de insulina en el momento del alta hospitalaria y en cada uno de los años de evolución de la diabetes analizados, así como la HbA1c en cada uno de los años de evolución de la diabetes.

**Tabla 29. Resumen de las dosis de insulina y la HbA1c durante la evolución.**

	<b>Insulina (U/kg/día)</b>	<b>HbA1c (%)</b>
<b>Al alta</b>	0,7 ± 0,3 (n = 243)	NA
<b>1 año</b>	0,5 ± 0,3 (n = 192)	6,6 ± 1,3 (n = 212)
<b>2 años</b>	0,6 ± 0,2 (n = 174)	7,1 ± 1,4 (n = 193)
<b>4 años</b>	0,7 ± 0,2 (n = 136)	7,3 ± 1,3 (n = 162)
<b>6 años</b>	0,8 ± 0,2 (n = 99)	7,5 ± 1,2 (n = 119)
<b>8 años</b>	0,7 ± 1,8 (n = 81)	7,9 ± 1,3 (n = 103)
<b>10 años</b>	0,8 ± 0,2 (n = 52)	8,6 ± 8,3 (n = 75)
<b>12 años</b>	0,8 ± 0,2 (n = 42)	8,0 ± 1,4 (n = 53)
<b>14 años</b>	0,7 ± 0,2 (n = 15)	8,3 ± 1,8 (n = 31)
<b>16 años</b>	0,7 ± 0,4 (n = 8)	8,4 ± 1,5 (n = 11)

Los datos se expresan como media ± DS; n número de pacientes.

Buscamos una posible correlación entre los valores de HbA1c en los diferentes años de evolución de la diabetes. Encontramos que el valor de HbA1c en la visita realizada en el primer año tras el diagnóstico se correlacionó con el valor de HbA1c en las visitas realizadas a los 2, 4, 6 y 12 años del diagnóstico. La HbA1c a los 2 años del diagnóstico se correlacionó, a su vez, con la HbA1c a los 4, 6, 8 y 12 años. La HbA1c a los 4 años se correlacionó con la HbA1c a los 6 y 8 años. El valor de HbA1c a los 6 años se correlacionó con los valores a los 8 y 12 años. Finalmente, el valor de HbA1c a los 8 años se correlacionó con el valor a los 10 y los 12 años. En la Tabla 30 se presenta la correlación encontrada en la HbA1c en los diferentes años de evolución de la diabetes.

**Tabla 30. Correlación entre la HbA1c durante la evolución.**

	<b>HbA1c</b> <b>1 año</b>	<b>HbA1c</b> <b>2 años</b>	<b>HbA1c</b> <b>6 años</b>	<b>HbA1c</b> <b>8 años</b>
<b>HbA1c</b> <b>2 años</b>	r = 0,579 (p < 0,0005)	NA	r = 0,421 (p < 0,0005)	r = 0,287 (p = 0,008)
<b>HbA1c</b> <b>4 años</b>	r = 0,348 (p < 0,0005)	r = 0,475 (p < 0,0005)	r = 0,467 (p < 0,0005)	r = 0,457 (p < 0,0005)
<b>HbA1c</b> <b>6 años</b>	r = 0,282 (p = 0,003)	-	NA	r = 0,518 (p < 0,0005)
<b>HbA1c</b> <b>10 años</b>	NS	NS	NS	r = 0,539 (p < 0,0005)
<b>HbA1c</b> <b>12 años</b>	r = 0,330 (p = 0,040)	r = 0,472 (p = 0,002)	r = 0,388 (p = 0,012)	r = 0,506 (p = 0,001)

NA no aplicable; NS no significativo.

Por el contrario, no encontramos correlaciones significativas entre la HbA1c en el ingreso y la HbA1c en ninguno de los años de la evolución.

Del total de pacientes incluidos en el estudio, 197 pacientes habían sido incluidos por presentar, además de hiperglucemia franca, cetonuria positiva. Por presentar clínica cardinal marcada de inicio agudo o subagudo, con polidipsia, poliuria o pérdida de peso secundarias a la hiperglucemia, habían sido incluidos 133 pacientes. Sólo un paciente había sido incluido por presentar edad inferior a 40 años como único criterio de selección añadido a la hiperglucemia. Este paciente presentó autoinmunidad pancreática positiva y péptido C de 0,39 ng/ml en el estudio analítico.

Ante la posibilidad de haber incluido en el estudio pacientes que presentasen realmente una diabetes mellitus diferente a tipo 1, se realizó un análisis *a posteriori*. En dicho análisis, se intentó confirmar la dependencia de insulina a corto plazo en los pacientes incluidos en el estudio. Para ello, se valoró la evolución de aquellos pacientes en los que no se había objetivado inicialmente ningún dato que apoyara específicamente el diagnóstico de diabetes tipo 1, tales como autoinmunidad pancreática positiva, péptido C basal inferior a 0,8 ng/ml, presencia de cetosis, tipaje

HLA de riesgo o peso normal o bajo en el momento del inicio de los síntomas.

En este grupo, se encontraron 27 pacientes, un 9% del total. De ellos, 14 pacientes precisaron insulina a los 1-4 años de evolución. Los 13 pacientes restantes, un 4% del total, no fueron seguidos en nuestro Servicio con posterioridad al diagnóstico, por lo que no pudo confirmarse la dependencia de insulina a corto plazo.

Por otra parte, 13 pacientes, un 4% del total, habían recibido el alta hospitalaria sin insulina, puesto que durante el ingreso fue posible reducir progresivamente las dosis de insulina hasta su suspensión, manteniendo un buen control de la glucemia. De ellos, 10 pacientes mostraban igualmente al menos un dato a favor de diabetes tipo 1, tales como autoinmunidad pancreática positiva, péptido C inferior a 0,8 ng/ml, presencia de cetosis, tipaje HLA de riesgo, peso normal o bajo en el momento del inicio de los síntomas o dependencia de insulina a corto plazo durante la evolución. Los 3 pacientes restantes, un 1% del total, no fueron seguidos en Consultas Externas con posterioridad al diagnóstico, por lo que no pudo confirmarse la dependencia de insulina a corto plazo.

De entre los pacientes seguidos en el Servicio de Endocrinología con posterioridad al diagnóstico, en el momento de la finalización del estudio 5 pacientes habían precisado iniciar tratamiento con infusión continua subcutánea de insulina por presentar un control glucémico deficiente. Dichos pacientes eran 4 mujeres y 1 varón, de  $22 \pm 8$  años en el momento del diagnóstico. En estos pacientes, se inició tratamiento con infusión continua de insulina a los  $7,2 \pm 2,6$  años del diagnóstico de diabetes.

#### 4.3.2.- SEXO, EDAD, AÑO DE DIAGNÓSTICO Y TIPAJE HLA COMO PREDICTORES DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN.

Con el fin de determinar si el sexo del paciente condicionaba las necesidades de insulina durante la evolución de la diabetes, comparamos las

dosis de insulina medias requeridas por las mujeres, durante los años de evolución evaluados, con las requeridas por los varones.

Encontramos que las mujeres precisaron mayores dosis de insulina que los varones durante los 2 primeros años de la evolución de la diabetes, diferencias que no objetivamos en los siguientes años de evolución de la misma. La Tabla 31 muestra la media y desviación estándar de las dosis de insulina requeridas en el primer y segundo año de evolución de la diabetes en ambos grupos.

**Tabla 31. Dosis de insulina (U/kg/día) a los 1 y 2 años de evolución según el sexo.**

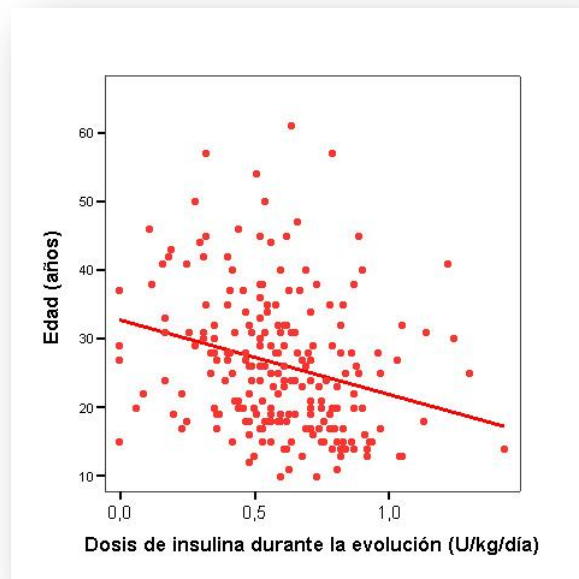
<b>Insulina a 1 año</b>	Varones	0,45 ± 0,24*
	Mujeres	0,54 ± 0,27
<b>Insulina a 2 años</b>	Varones	0,54 ± 0,25 <sup>†</sup>
	Mujeres	0,65 ± 0,23

Los datos se expresan como media ± DS; \*p = 0,017 varones vs mujeres (n = 192); <sup>†</sup>p = 0,005 varones vs mujeres (n = 174).

Pese a las diferentes dosis de insulina requeridas por ambos sexos en los primeros años de evolución de la diabetes, no encontramos diferencias en el control glucémico de los mismos, puesto que los niveles de HbA1c fueron similares en varones y mujeres, tanto de forma global (7,25 ± 1,31% en varones vs 7,36 ± 1,09% en mujeres; n = 259; p = 0,467) como tras 1 año (6,58 ± 1,30% en varones vs 6,73 ± 1,43% en mujeres; n = 212; p = 0,419) y 2 años (7,06 ± 1,52% en varones vs 7,14 ± 1,18% en mujeres; n = 193; p = 0,691) de evolución de la diabetes.

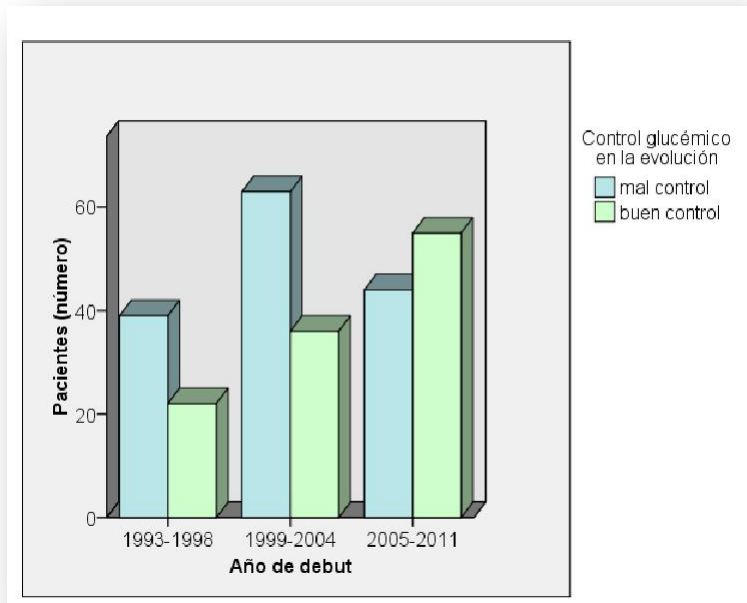
Al correlacionar la dosis de insulina requerida durante los años de evolución de la diabetes con la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico, encontramos una correlación negativa entre ambas variables, con un coeficiente de correlación  $r_s$  de -0,316, de modo que los pacientes más jóvenes en el momento del diagnóstico precisaron mayores dosis de insulina durante la evolución. Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple en el que se incluyó el tiempo de evolución de la diabetes en el

momento de la finalización del estudio, en cada paciente, como variable independiente. Este análisis confirmó que la edad en el momento del diagnóstico era una variable explicativa de la dosis de insulina requerida durante la evolución de la diabetes. La Figura 56 muestra estos resultados.



**Figura 56. Correlación entre la dosis de insulina en la evolución y la edad en el diagnóstico.**  $r_s = -0,316$ ;  $n = 226$ ;  $p < 0,0005$ . Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple, incluyendo el tiempo de evolución de la diabetes como variable independiente.

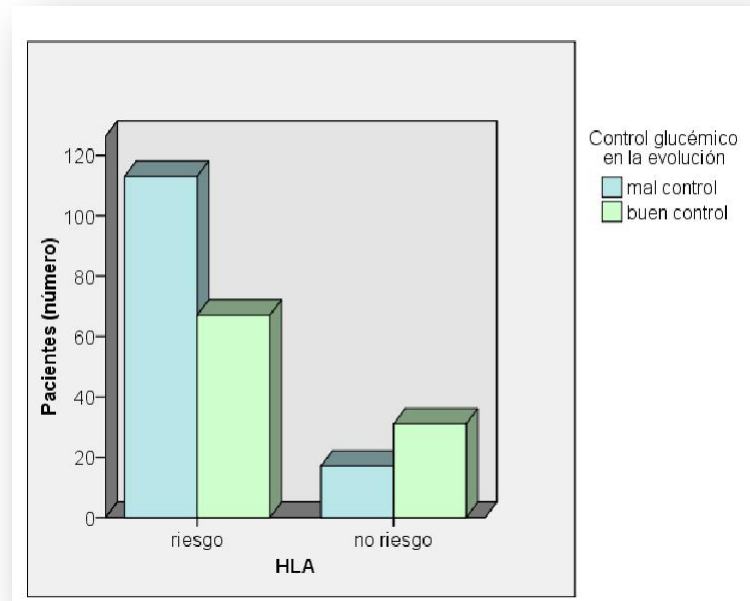
Posteriormente, comparamos el grado de control metabólico durante la evolución en función del tramo de años en el que había sido diagnosticado cada uno de los pacientes. Objetivamos que el control metabólico durante la evolución fue peor en los pacientes que habían sido diagnosticados en los años iniciales e intermedios del período estudiado. Presentaron mal control glucémico un 64% ( $n = 39$ ) de los pacientes diagnosticados en el período comprendido entre 1993 y 1998, un 64% ( $n = 63$ ) de los pacientes diagnosticados entre 1999 y 2004 y un 44% ( $n = 44$ ) de los pacientes diagnosticados entre 2005 y 2011 ( $n = 259$ ;  $p = 0,01$ ). Se representan estos datos en la Figura 57.



**Figura 57. Número de pacientes con buen o mal control glucémico en la evolución según el año de diagnóstico. n = 259; p = 0,01.**

Asimismo, encontramos un peor control glucémico durante la evolución en los pacientes que habían presentado un tipaje HLA de riesgo que en los pacientes en los que no se había encontrado un tipaje de riesgo. Presentaron un mal control metabólico un 63% (n = 113) de los pacientes con tipaje HLA de riesgo frente a un 35% (n = 17) de los pacientes sin tipaje HLA de riesgo (n = 228; p = 0,001) (Figura 58).





**Figura 58. Número de pacientes con buen y mal control glucémico en la evolución según el tipaje HLA. n = 228; p = 0,001.**

#### 4.3.3.- AUTOINMUNIDAD PANCREÁTICA COMO PREDICTOR DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN.

Al comparar las dosis de insulina que requirieron los pacientes en el momento del alta, en función de la presencia o no de autoinmunidad pancreática, encontramos que los pacientes que en el ingreso presentaron marcadores de autoinmunidad pancreática positiva precisaron mayores dosis de insulina en el alta ( $0,73 \pm 0,27$  U/kg/día en pacientes con autoinmunidad positiva vs  $0,61 \pm 0,37$  U/kg/día en pacientes con autoinmunidad negativa; n = 219; p = 0,014). No encontramos diferencias entre la dosis de insulina en el alta en función de la autoinmunidad positiva o negativa frente a cada uno de los anticuerpos pancreáticos, analizados individualmente.

Posteriormente se analizaron las dosis de insulina requeridas por los pacientes durante la evolución de la diabetes, en función de la presencia o ausencia de autoinmunidad positiva frente a cada uno de los anticuerpos analizados. La Tabla 32 muestra que fueron mayores las dosis de insulina

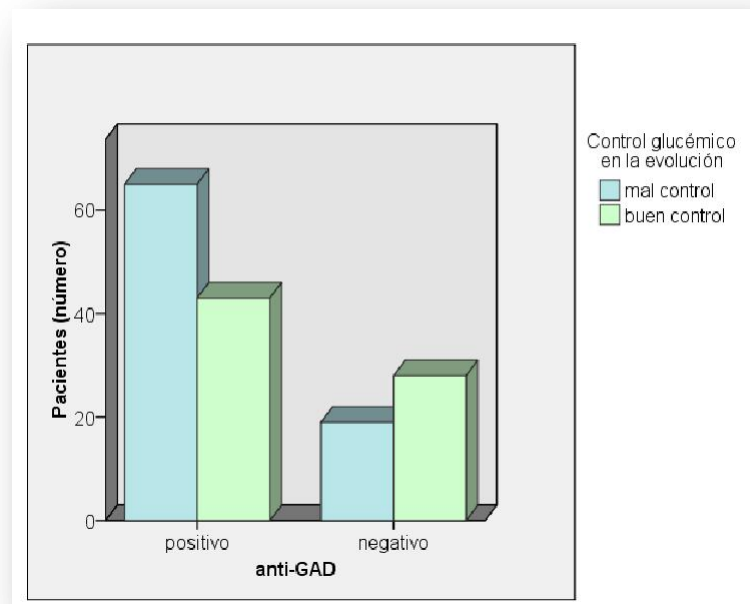
requeridas a lo largo del desarrollo de la diabetes en los pacientes que presentaron autoinmunidad positiva anti-GAD e ICA.

**Tabla 32. Insulina/kg/día en la evolución según la autoinmunidad pancreática en el ingreso.**

	<b>anti-GAD positivo</b>	<b>anti-GAD negativo</b>	<b>ICA positivo</b>	<b>ICA negativo</b>
<b>Insulina en la evolución (U/kg/día)</b>	0,60 ± 0,26*	0,50 ± 0,26	0,64 ± 0,23 <sup>†</sup>	0,54 ± 0,25

Los datos se expresan como media ± DS; \*p = 0,048 anti-GAD positivo vs negativo (n = 143);  
<sup>†</sup>p = 0,006 ICA positivo vs negativo (n = 200).

Al evaluar el porcentaje de pacientes que presentaron buen o mal control glucémico en función de la presencia o ausencia de marcadores de autoinmunidad pancreática, encontramos que los pacientes que en el ingreso presentaron anticuerpos anti-GAD positivos tuvieron mayor riesgo de presentar un mal control metabólico. Presentaron un mal control glucémico un 60% (n = 65) de los pacientes con anti-GAD positivo, frente a un 40% (n = 19) de los pacientes con anti-GAD negativo (n = 155; p = 0,023). Estos datos se representan en la Figura 59.



**Figura 59. Número de pacientes con buen y mal control glucémico en la evolución según la positividad anti-GAD. n = 155; p = 0,023.**

No encontramos diferencias en el porcentaje de pacientes con buen o mal control metabólico en función de la positividad o negatividad frente al resto de los anticuerpos pancreáticos analizados.

#### 4.3.4.- RESERVA PANCREÁTICA COMO PREDICTOR DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN.

Intentamos evaluar si el grado de reserva pancreática que presentaban los pacientes en el momento del ingreso condicionaba las necesidades de insulina en el alta y durante la evolución y los niveles de HbA1c durante la misma.

Para ello, correlacionamos los niveles de péptido C basal y estimulado con las dosis de insulina requeridas en el alta y durante la evolución y con la HbA1c durante la evolución.

Encontramos que el péptido C basal en el momento del diagnóstico se correlacionó negativamente con la dosis de insulina en el alta y con la

dosis de insulina a los 2 años de evolución de la diabetes, así como con la HbA1c durante la evolución.

Asimismo, el péptido C estimulado se correlacionó negativamente con la dosis de insulina en el alta y durante la evolución, así como con la HbA1c durante la evolución.

La Tabla 33 muestra los coeficientes de correlación entre estas variables.

**Tabla 33. Correlación entre el péptido C en el diagnóstico y la dosis de insulina y la HbA1c en la evolución.**

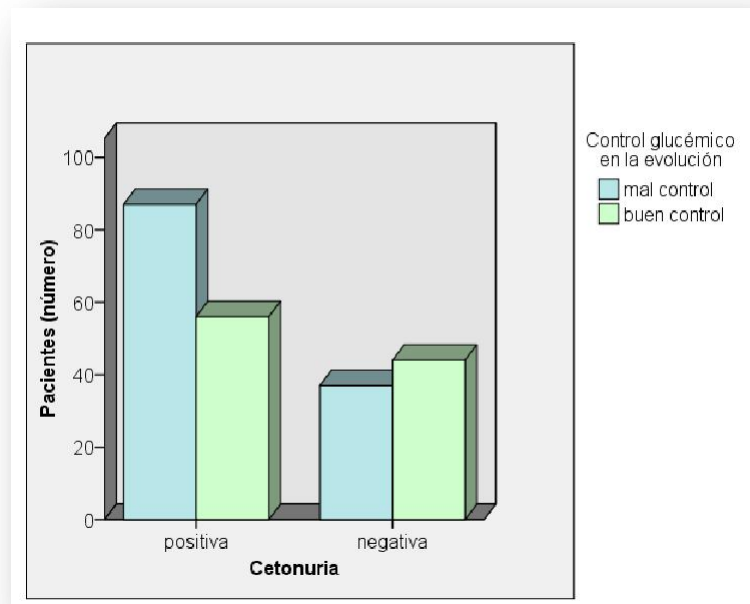
Datos evolutivos	Péptido C basal	Péptido C estimulado
<b>Insulina en el alta</b>	$r_s = -0,339$ ( $p < 0,0005$ ) (n = 127)	$r = -0,485$ ( $p < 0,0005$ ) (n = 49)
<b>Insulina a los 2 años</b>	$r_s = -0,287$ ( $p = 0,005$ ) (n = 92)	NS
<b>Insulina en la evolución</b>	NS	$r = -0,382$ ( $p = 0,004$ ) (n = 56)
<b>HbA1c en la evolución</b>	$r_s = -0,213$ ( $p = 0,015$ ) (n = 131)	$r = -0,295$ ( $p = 0,026$ ) (n = 57)

n número de pacientes; NS no significativo.

#### 4.3.5.- DESCOMPENSACIÓN METABÓLICA COMO PREDICTOR DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN.

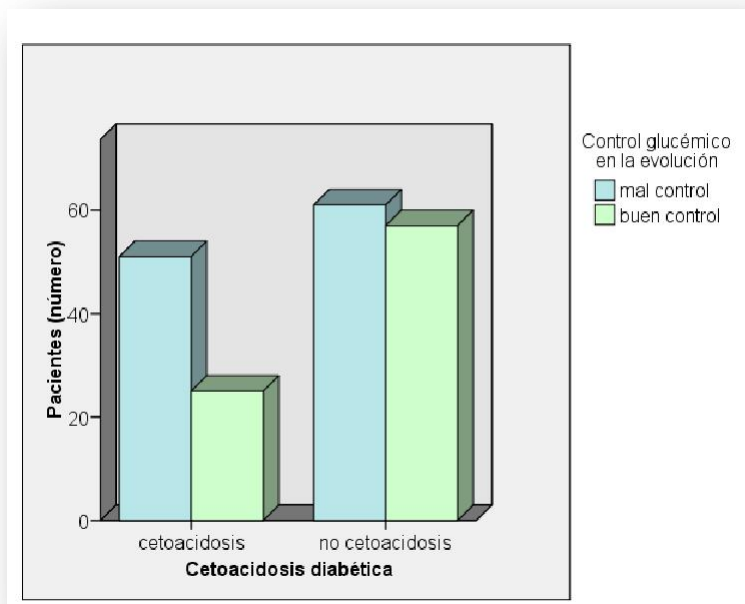
Intentamos analizar si el grado de descompensación metabólica que presentaban los pacientes en el momento del ingreso condicionaba el grado de control metabólico durante la evolución y las necesidades de insulina durante la misma.

La presencia de cetonuria positiva en el ingreso supuso un mayor riesgo de tener un mal control metabólico durante la evolución. Presentaron mal control glucémico durante la evolución un 61% (n = 87) de los pacientes con cetonuria positiva, frente a un 46% (n = 37) de los pacientes con cetonuria negativa (n = 224; p = 0,028) (Figura 60).



**Figura 60. Número de pacientes con buen y mal control glucémico en la evolución según la presencia de cetonuria. n = 224; p = 0,028.**

Los pacientes que fueron diagnosticados con CAD tuvieron mayor riesgo de presentar con un control metabólico malo. Presentaron un mal control metabólico un 68% (n = 51) de los pacientes que tuvieron CAD en el diagnóstico, frente a un 52% (n = 61) de los pacientes que no presentaron CAD en el diagnóstico (n = 194; p = 0,034) (Figura 61).



**Figura 61. Número de pacientes con buen o mal control glucémico en la evolución según la presencia de CAD. n = 194; p = 0,034.**

A continuación comparamos las dosis de insulina, tanto en el alta como en la evolución, requeridas por los pacientes que habían presentado una CAD en el diagnóstico, respecto a las dosis de insulina requeridas por los pacientes sin CAD en el diagnóstico. Los pacientes que presentaron CAD en el momento del diagnóstico precisaron mayores dosis de insulina en el alta y durante la evolución. Estos datos se muestran en la Tabla 34.

**Tabla 34. Dosis de insulina en el alta y la evolución según presencia de CAD.**

	CAD	Ausencia de CAD
<b>Insulina en el alta (U/kg/día)</b>	0,86 ± 0,24*	0,64 ± 0,30
<b>Insulina en la evolución (U/kg/día)</b>	0,66 ± 0,22 <sup>†</sup>	0,58 ± 0,25

Los datos se expresan como media ± DS; \*p < 0,0005 CAD vs ausencia de CAD (n = 190); <sup>†</sup>p = 0,025 CAD vs ausencia de CAD (n = 169).

Se correlacionó positivamente la glucemia en el diagnóstico con la necesidad de mayores dosis de insulina en el alta.

También la HbA1c en el diagnóstico se correlacionó positivamente con la necesidad de mayores dosis de insulina en el alta y al año de evolución de la enfermedad.

El nivel de cetonuria se correlacionó positivamente con las dosis de insulina en el alta y durante la evolución, de forma global y a los 1, 2 y 4 años de evolución.

Se correlacionó negativamente el pH en el ingreso con la dosis de insulina en el alta y durante la evolución, de forma global y a los 1, 2, 4 y 6 años de evolución, así como con la HbA1c, de forma global durante la evolución y a los 2 años de evolución.

Se correlacionó negativamente el bicarbonato en el ingreso con las necesidades de insulina en el alta y durante la evolución, de forma global y a los 1 y 2 años de evolución, así como con la HbA1c a los 2 años de evolución de la diabetes.

La Tabla 35 presenta los coeficientes de correlación entre estas variables.

**Tabla 35. Correlación entre dosis de insulina (U/kg/día) y HbA1c en la evolución y variables de descompensación metabólica.**

Datos evolutivos	Glucemia	HbA1c	Cetonuria	pH	Bicarbonato
<b>Insulina en el alta</b>	$r_s = 0,348$ (n = 238) (p < 0,0005)	$r_s = 0,435$ (n = 196) (p < 0,0005)	$r_s = 0,455$ (n = 217) (p < 0,0005)	$r_s = -0,261$ (n = 190) (p < 0,0005)	$r_s = -0,442$ (n = 185) (p < 0,0005)
<b>Insulina en la evolución</b>	NS	NS	$r_s = 0,230$ (n = 199) (p < 0,001)	$r_s = -0,203$ (n = 169) (p = 0,008)	$r_s = -0,207$ (n = 137) (p = 0,008)
<b>Insulina a 1 año</b>	NS	$r_s = 0,228$ (n = 159) (p = 0,004)	$r_s = 0,406$ (n = 170) (p < 0,0005)	$r_s = -0,257$ (n = 143) (p = 0,002)	$r_s = -0,324$ (n = 137) (p < 0,0005)
<b>Insulina a los 2 años</b>	NS	NS	$r_s = 0,298$ (n = 153) (p < 0,0005)	$r_s = -0,281$ (n = 131) (p = 0,001)	$r_s = -0,272$ (n = 126) (p = 0,002)
<b>Insulina a los 4 años</b>	NS	NS	$r_s = 0,189$ (n = 120) (p = 0,038)	$r_s = -0,207$ (n = 100) (p = 0,039)	NS
<b>Insulina a los 6 años</b>	NS	NS	NS	$r_s = -0,240$ (n = 74) (p = 0,039)	NS
<b>HbA1c en la evolución</b>	NS	NS	NS	$r_s = -0,151$ (n = 194) (p = 0,036)	NS
<b>HbA1c a los 2 años</b>	NS	NS	NS	$r_s = -0,197$ (n = 142) (p = 0,019)	$r_s = -0,178$ (n = 137) (p = 0,037)

n número de pacientes; NS no significativo.

#### 4.3.6.- DURACIÓN DEL INGRESO, DOSIS Y PAUTAS DE INSULINA EN EL ALTA COMO PREDICTORES DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN.

Al correlacionar las dosis de insulina pautadas en el alta hospitalaria con la duración del ingreso, encontramos una correlación positiva entre ambas variables ( $r_s = 0,231$ ;  $n = 243$ ;  $p < 0,0005$ ). La dosis de insulina recomendada en el alta se correlacionó también positivamente con el número de inyecciones de insulina recomendadas en el alta ( $r_s = 0,283$ ;  $n = 243$ ;  $p < 0,0005$ ).

Nos preguntamos si la dosis de insulina requerida por los pacientes en el momento del alta hospitalaria se correlacionaba con las dosis de insulina que requirieron durante la evolución. Encontramos que ambas variables se correlacionaron positivamente entre sí. La Tabla 36 muestran los coeficientes de correlación encontrados entre ellas.

**Tabla 36. Correlación entre la dosis de insulina (U/kg/día) en el alta y en la evolución.**

<b>Insulina en el alta</b>	
<b>Insulina en la evolución</b>	$r = 0,400$ ( $n = 182$ ) ( $p < 0,0005$ )*
<b>Insulina a 1 año</b>	$r = 0,405$ ( $n = 159$ ) ( $p < 0,0005$ )
<b>Insulina a los 2 años</b>	$r = 0,335$ ( $n = 140$ ) ( $p < 0,0005$ )
<b>Insulina a los 4 años</b>	$r = 0,311$ ( $n = 105$ ) ( $p = 0,001$ )

n número de pacientes. \*Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple en el que se incluyó el tiempo de evolución de la diabetes como variable independiente.

Los pacientes que recibieron insulina regular como insulina de acción rápida en el alta presentaron una HbA1c mayor durante la evolución que los que recibieron análogos de acción rápida ( $7,50 \pm 1,23\%$  en pacientes con insulina regular vs  $7,05 \pm 1,20\%$  en pacientes con análogos de acción rápida;  $n = 259$ ;  $p = 0,032$ ).

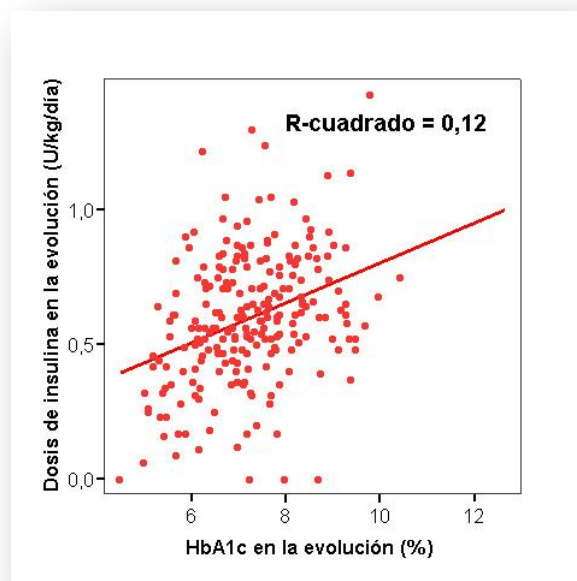
Igualmente, los pacientes que recibieron insulina regular como insulina de acción rápida en el alta precisaron mayores dosis de insulina



durante la evolución que los que recibieron análogos de acción rápida ( $0,67 \pm 0,23$  U/kg/día vs  $0,54 \pm 0,21$  U/kg/día;  $n = 221$ ;  $p < 0,0005$ ).

Los pacientes que recibieron NPH como insulina basal en el alta precisaron mayores dosis de insulina durante la evolución que los que recibieron insulina glargina ( $0,64 \pm 0,23$  U/kg/día vs  $0,51 \pm 0,22$  U/kg/día;  $n = 218$ ;  $p = 0,004$ ).

La correlación entre la HbA1c durante la evolución y las dosis de insulina requeridas durante la misma fue positiva, con coeficiente de correlación de 0,234, de modo que los pacientes con mayores HbA1c durante la evolución necesitaron mayores dosis de insulina a lo largo de la misma. Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple en el que se incluyó el tiempo de evolución de la diabetes como variable independiente (Figura 62).



**Figura 62. Correlación entre la HbA1c y la dosis de insulina (U/kg/día) durante la evolución.**  $r = 0,234$ ;  $n = 225$ ;  $p < 0,0005$ . Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple, incluyendo el tiempo de evolución de la diabetes como variable independiente.

#### **4.4.- VARIABILIDAD GLUCÉMICA.**

En este apartado se exponen los resultados referidos a los parámetros de variabilidad glucémica analizados, a partir de los datos recogidos en la monitorización de glucosa intersticial.

Asimismo, se presentan los resultados de la relación analizada entre los parámetros de variabilidad glucémica y las características presentes en el diagnóstico de diabetes, así como entre los parámetros de variabilidad glucémica y los datos de control glucémico y de requerimientos de insulina de los pacientes durante la evolución.

De los 301 pacientes incluidos en el estudio, en un subgrupo de 32 pacientes, 17 varones y 15 mujeres, con una edad media de 24 años y una media de años de evolución de la diabetes de 7,6, se indicó la realización de una monitorización continua de glucosa intersticial.

En primer lugar, evaluamos las características presentes en el momento de diagnóstico y a lo largo de la evolución de la diabetes, en el subgrupo de pacientes en los que se realizó la monitorización continua de glucosa.

Se observó que el porcentaje de pacientes con mal control glucémico durante la evolución, definido como una HbA1c superior a 7%, en este subgrupo fue un 74%, mayor que el porcentaje en el grupo total de pacientes, que fue un 56%.

Los resultados referidos a las variables en el ingreso y en la evolución en los pacientes en los que se realizó la monitorización de glucosa se resumen en la Tabla 37.

Tabla 37. Variables en el ingreso y en la evolución en los pacientes con CGMS.

<b>Variab</b> les		<b>n</b>
Sexo (varón) n (%)	17 (53)	32
Edad (años)	24 ± 10	32
Autoinmunidad pancreática (positiva) n (%)	21 (70)	30
Tipaje HLA (de riesgo) n (%)	28 (90)	31
Péptido C basal (ng/ml)	0,97 ± 0,61	19
Péptido C estimulado (ng/ml)	1,38 ± 0,73	10
Glucemia (mg/dl)	350 ± 113	32
HbA1c (%)	11,14 ± 2,68	27
Cetonuria (positiva) n (%)	21 (70)	31
pH	7,31 ± 0,11	22
Bicarbonato (mmol/l)	20,30 ± 7,89	22
CAD (presente) n (%)	7 (32)	22
Insulina en el alta (U/kg/día)	0,8 ± 0,3	27
Insulina en la evolución (U/kg/día)	0,7 ± 1,2	31
HbA1c en la evolución (%)	7,62 ± 0,98	31
Control glucémico en la evolución (malo) n (%)	23 (74)	31

Los datos de expresan como media ± DS, salvo que se especifique; n número de pacientes.

Los parámetros de variabilidad glucémica que fueron calculados a partir de los datos de monitorización continua de glucosa intersticial se resumen en la Tabla 38.

El promedio de años de evolución de la diabetes en el momento de la monitorización de glucosa intersticial fue  $7,6 \pm 4,4$  años, con un rango desde 0 a 15 años. Quiere eso decir que, en algunos pacientes, la monitorización se realizó dentro del primer año tras el diagnóstico y, en otros, hasta 15 años tras el mismo.

La media de períodos de 24 horas valorados en cada uno de los pacientes fue 4,5, teniendo en cuenta que sólo se consideraron los días con una medición de al menos el 70% del tiempo.

**Tabla 38. Parámetros de variabilidad glucémica.**

<b>Parámetros de variabilidad glucémica</b>	<b>media ± DS</b>	<b>rango</b>
<b>Años de evolución en el CGMS</b>	7,6 ± 4,4	0-15
<b>Días valorados en el CGMS</b>	4,5 ± 1,5	1-7
<b>Glucosa media (mg/dl)</b>	160 ± 32	100-231
<b>DS de glucosa (mg/dl)</b>	58 ± 17	33-94
<b>CV de glucosa (%)</b>	37 ± 9	21-62
<b>AUC superior a 180 mg/dl (mg/dl/día)</b>	24,2 ± 17,8	0-63
<b>AUC inferior a 70 mg/dl (mg/dl/día)</b>	0,9 ± 1,5	0-7
<b>Valor máximo de glucosa (mg/dl)</b>	287 ± 53	184-388
<b>Valor mínimo de glucosa (mg/dl)</b>	63 ± 20	40-116
<b>Tiempo en hiperglucemia (%)</b>	36 ± 18	6-72
<b>Tiempo en hipoglucemia (%)</b>	7 ± 8	0-30
<b>MAGE calculado por gráfica (mg/dl)</b>	126 ± 53	33-277
<b>MAGE calculado por software (mg/dl)</b>	167 ± 44	90-260

DS (desviación estándar), CV (coeficiente de variación), AUC (área bajo la curva) MAGE (amplitud media de las excursiones glucémicas); (n = 32).

El promedio del valor MAGE (amplitud media de las excursiones glucémicas) calculado por análisis directo de las gráficas de monitorización fue menor que el promedio del valor MAGE calculado por el software *Glyculator* ( $126 \pm 53$  mg/dl en el análisis directo vs  $167 \pm 44$  mg/dl en el cálculo por software; n = 32; p < 0,0005).

No obstante, la correlación entre el valor MAGE calculado directamente a partir de las gráficas y el valor calculado de forma automatizada fue claramente positiva. El coeficiente de correlación entre ambas variables fue 0,756, lo que pone de manifiesto una correspondencia alta entre el análisis directo, más subjetivo, y el análisis automatizado. Esta correlación está representada en la Figura 63.

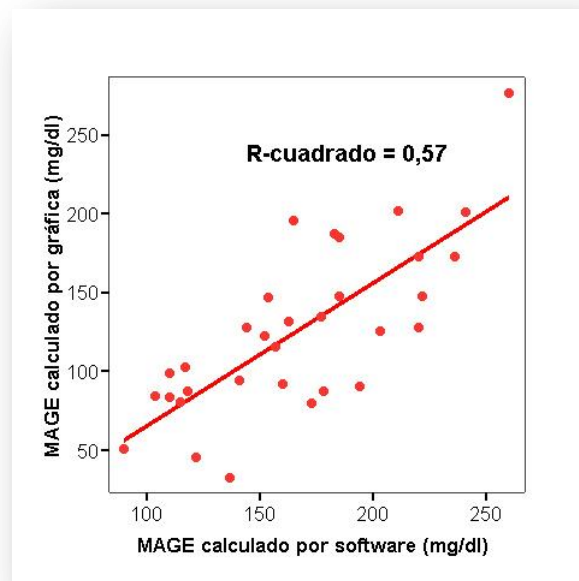


Figura 63. Correlación entre MAGE calculado por análisis directo de las gráficas y MAGE calculado por software informático (*Glyculator*).  $r = 0,756$ ;  $n = 32$ ;  $p < 0,0005$ .

Se encontró una correlación positiva entre el valor MAGE y el resto de los parámetros de variabilidad glucémica analizados. La Tabla 39 resume los resultados relativos a las correlaciones significativas encontradas entre el valor MAGE y el resto de parámetros de variabilidad glucémica.

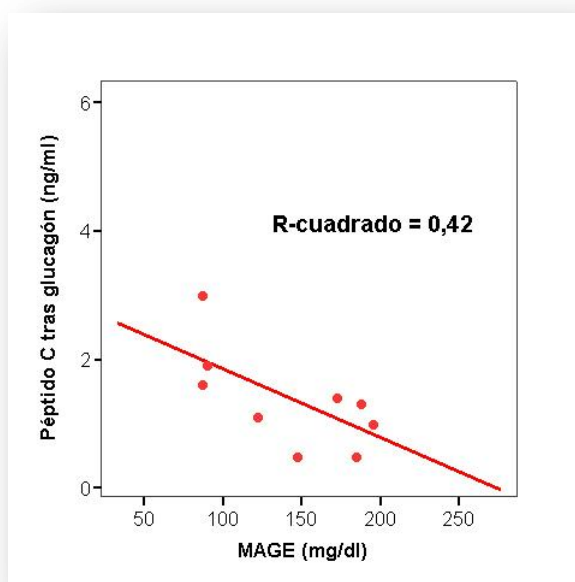
Tabla 39. Correlación entre MAGE y resto de parámetros de variabilidad glucémica.

	MAGE calculado por gráfica	MAGE calculado por software
Glucosa media (mg/dl)	$r = 0,447$ ( $p = 0,01$ )	$r = 0,631$ ( $p < 0,0005$ )
DS de glucosa (mg/dl)	$r = 0,790$ ( $p < 0,0005$ )	$r = 0,919$ ( $p < 0,0005$ )
CV (%)	$r = 0,515$ ( $p = 0,003$ )	$r = 0,543$ ( $p = 0,001$ )
AUC superior a 180 mg/dl (mg/dl/día)	$r = 0,558$ ( $p = 0,001$ )	$r = 0,767$ ( $p < 0,0005$ )
Valor máximo (mg/dl)	$r = 0,699$ ( $p < 0,0005$ )	$r = 0,893$ ( $p < 0,0005$ )
Tiempo en hiperglucemia (%)	$r = 0,456$ ( $p = 0,009$ )	$r = 0,673$ ( $p < 0,0005$ )

DS (desviación estándar), CV (coeficiente de variación), AUC (área bajo la curva); ( $n = 32$ ).

El valor MAGE calculado de forma automatizada presentó mayores coeficientes de correlación con el resto de los parámetros de variabilidad glucémica que el valor MAGE calculado mediante análisis directo de las gráficas. La DS de glucosa fue el parámetro de variabilidad en el que el coeficiente de correlación con el valor MAGE fue mayor.

Encontramos una correlación negativa entre el valor MAGE calculado por análisis de las gráficas de CGMS y el nivel de péptido C estimulado en el momento del ingreso, con un coeficiente de correlación de -0,648, pese a que el número de pacientes en este grupo fue muy pequeño. La Figura 64 muestra esta correlación lineal.

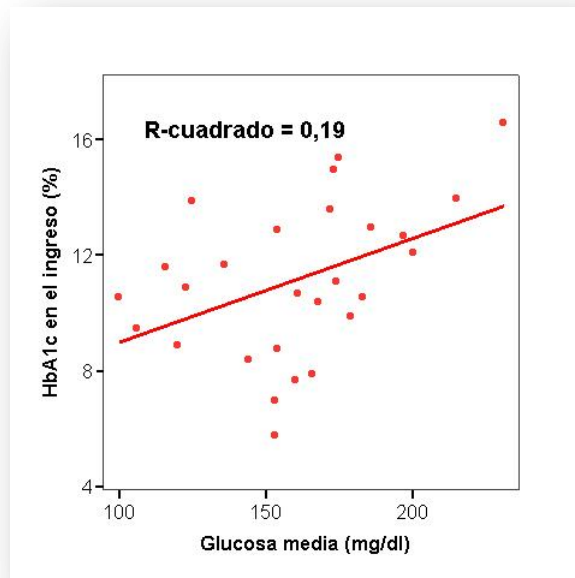


**Figura 64. Correlación entre el valor MAGE medido por CGMS y el péptido C estimulado en el ingreso.  $r = -0,648$ ;  $n = 10$ ;  $p = 0,043$ .**

La correlación entre el valor MAGE y el péptido C basal en el momento del ingreso también fue negativa, si bien sólo rozó la significación estadística ( $r_s = -0,450$ ;  $n = 19$ ;  $p = 0,053$ ).

Cuando correlacionamos el valor de glucosa media, medida por CGMS, con el valor de HbA1c en el momento del ingreso, encontramos que tuvieron mayor glucosa media los pacientes que habían presentado mayor

HbA1c en el momento del diagnóstico, siendo el coeficiente de correlación 0,433. La correlación lineal entre ambas variables se representa en la Figura 65.



**Figura 65.** Correlación entre la glucosa media medida por CGMS y la HbA1c en el ingreso.  $r = 0,433$ ;  $n = 27$ ;  $p = 0,024$ .

Los pacientes en los que se realizó la monitorización continua de glucosa fueron divididos en dos grupos. Dichos grupos se denominaron “buen control” y “mal control”, en función del valor de cada uno de los parámetros de variabilidad glucémica. Dichos parámetros presentaban una distribución normal, por lo que se clasificó como pacientes en “buen control” a aquellos que presentaban valores inferiores al percentil 50 de la muestra estudiada y como pacientes en “mal control” a los que presentaban valores superiores a dicho percentil, en lo referente a cada uno de los parámetros de variabilidad glucémica.

Seguidamente, se comparó el valor de HbA1c en el ingreso en el grupo de pacientes con valores de AUC superior a 180 mg/dl en rango de “buen control” con el valor de HbA1c en el ingreso en el grupo de pacientes con valores de AUC superior a 180 mg/dl en rango de “mal control”.

Las diferencias en el valor medio de HbA1c en el ingreso fueron significativas entre ambos grupos. Habían presentado mayores niveles de HbA1c en el ingreso los pacientes con valores de AUC superior a 180 mg/dl en el grupo de “mal control”.

Similares resultados se encontraron al comparar el valor de HbA1c en el ingreso en el grupo de pacientes con valores de tiempo en hiperglucemia en rango de “buen control” y de “mal control”. Habían presentado un mayor valor medio de HbA1c en el ingreso los pacientes con valores de la variable “porcentaje de tiempo en hiperglucemia” superiores al percentil 50 de la muestra analizada.

Los valores de HbA1c en el ingreso en los grupos de “buen control” y de “mal control” respecto de las variables “AUC superior a 180 mg/dl” y “porcentaje de tiempo en hiperglucemia” se muestran en la Tabla 40.

**Tabla 40. HbA1c en el diagnóstico en función de los valores de AUC superior a 180 mg/dl y de porcentaje de tiempo en hiperglucemia medidos por CGMS.**

	AUC superior a 180 mg/dl		Tiempo en hiperglucemia (%)	
	buen control	mal control	buen control	mal control
<b>HbA1c (%)</b>	10,15 ± 2,44*	12,20 ± 2,60	9,99 ± 2,25 <sup>†</sup>	12,37 ± 2,63

Los datos se expresan como media ± DS; \*p = 0,045 AUC superior a 180 mg/dl buen control vs mal control (n = 27); (n = 14 buen control; n = 13 mal control). <sup>†</sup>p = 0,018 tiempo en hiperglucemia buen control vs mal control (n = 27); (n = 14 buen control; n = 13 mal control).

Se comparó el tiempo medio de evolución de la diabetes en el momento de la realización de la monitorización continua de glucosa intersticial en los pacientes pertenecientes a los grupos de “buen control” y “mal control” en relación al AUC superior a 180 mg/dl. No se encontraron diferencias entre ambos grupos (7,3 ± 4,7 años en el grupo de “buen control” vs 7,9 ± 4,2 años en el grupo de “mal control”; n = 27; p = 0,725).

Tampoco encontramos diferencias significativas entre el tiempo medio de evolución de la diabetes en el momento de la monitorización en el grupo de “buen control” respecto al grupo de “mal control” en cuanto al porcentaje de tiempo en hiperglucemia (6,6 ± 4,4 años en el grupo de “buen control” vs 8,6 ± 4,4 años en el grupo de “mal control”; n = 27; p = 0,221).



El grupo de pacientes con valores de AUC superior a 180 mg/dl en rango de “mal control” necesitaron dosis de insulina significativamente mayores durante la evolución que los pacientes con valores de AUC superior a 180 mg/dl en rango de “buen control”. Estos resultados se presentan en la Tabla 41.

**Tabla 41. Dosis de insulina en la evolución según el valor de AUC superior a 180 mg/dl medido por CGMS.**

<b>Parámetros de variabilidad glucémica</b>	<b>Insulina en la evolución (U/kg/día)</b>
<b>AUC superior a 180 mg/dl (buen control)</b>	0,60 ± 0,14*
<b>AUC superior a 180 mg/dl (mal control)</b>	0,72 ± 0,19

Los datos se expresan como media ± DS; \*p = 0,037 AUC superior a 180 mg/dl en buen control vs mal control (n = 31); (n = 15 buen control; n = 16 mal control).

No encontramos diferencias significativas entre los grupos de “buen control” y los grupos de “mal control”, respecto al resto de parámetros de variabilidad, en cuanto a los parámetros presentes en el debut de diabetes ni en cuanto a las dosis de insulina requeridas durante la evolución de la misma.







## 5.- DISCUSIÓN.

El presente trabajo es un estudio descriptivo retrospectivo, por lo que no pueden extraerse conclusiones epidemiológicas ni relaciones causa-efecto del mismo.

En un estudio retrospectivo que abarque un período prolongado, es difícil conseguir un muestreo completo de todas las variables. La pérdida de datos puede influir en los resultados, lo que constituye la principal limitación de este estudio. No obstante, en todas las variables analizadas se consiguió incluir un número alto de datos. Todas las variables incluyeron al menos 200 resultados, excepto cinco variables, IMC en el ingreso, IMC previo al inicio de los síntomas, péptido C basal, serología celíaca y péptido C estimulado, que incluyeron 191, 159, 151, 120 y 61 resultados, respectivamente.

Igualmente, la pérdida de seguimiento de un porcentaje variable de pacientes, en cada una de las visitas realizadas, puede haber interferido en los resultados evolutivos en modo variable. Sin embargo, se obtuvieron datos evolutivos en un porcentaje alto de pacientes, un 86% de los pacientes incluidos en el estudio.

Otra limitación importante de este estudio es la posibilidad de que algunos casos de diabetes mellitus no tipo 1, ya sea tipo 2 o MODY, hayan podido ser falsamente clasificados como diabetes tipo 1. Como expone Sabbah<sup>36</sup>, en pacientes con anticuerpos pancreáticos negativos no es fácil saber si presentan una verdadera diabetes tipo 1 o bien se trata de falsos negativos debidos a la escasa sensibilidad de la determinación de los anticuerpos.

Otro posible sesgo de este trabajo es la exclusión de los pacientes con diagnóstico de diabetes leve que no hayan requerido ingreso, pues en ellos se procede a la insulinización y educación diabetológica de forma ambulatoria. Los datos de estos pacientes no han sido incluidos en este estudio. No obstante, la insulinización sin hospitalización previa, en pacientes con una posible diabetes tipo 1, es excepcional en nuestra práctica clínica.

La introducción progresiva de la determinación de los diferentes anticuerpos pancreáticos es otro inconveniente que hay que considerar, puesto que el análisis de la autoinmunidad pancreática no fue completo en todos los pacientes incluidos en el estudio.

El cambio, a lo largo de los años estudiados, en los métodos de análisis de las distintas variables recopiladas puede asimismo interferir en la validez de los resultados.

No se registraron el tipo ni pauta de insulina utilizados en cada momento de la evolución de la diabetes. En un período largo de tratamiento, es frecuente que se produzcan cambios en las pautas y tipos de insulina prescritas. Estos cambios pueden condicionar el control glucémico y los requerimientos de insulina durante la evolución de la diabetes.

Por otra parte, los aspectos más positivos del estudio son el alto número de pacientes incluidos, 301 adolescentes y adultos, así como el largo período de tiempo evaluado, desde 1993 a 2011.

Además, la evaluación de los datos de monitorización continua de glucemia intersticial, en relación con las características en el debut de diabetes mellitus tipo 1, es una contribución novedosa y poco estudiada. Son escasos en la literatura los estudios que comparan la forma de debut de la diabetes mellitus tipo 1 con el grado de variabilidad glucémica que presentan los pacientes durante el curso de la misma.

También, el cálculo de la variabilidad glucémica mediante datos derivados de la monitorización continua de glucosa intersticial aporta mayor validez y fiabilidad al análisis de la misma. La utilización de diferentes parámetros de variabilidad glucémica, de forma simultánea, nos permite abordar más globalmente el estudio de la variabilidad glucémica.

## **5.1.- CARACTERÍSTICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1.**

### **5.1.1.- SEXO.**

En nuestros pacientes, hemos encontrado una relación entre sexo masculino y femenino de 1,6. En la literatura se refieren proporciones varón/mujer similares o superiores en los pacientes con diagnóstico en edad no pediátrica, mientras que en niños no se encuentran diferencias en cuanto a sexo o bien el predominio masculino es escaso<sup>20,38,126-129</sup>.

El predominio del sexo masculino en la diabetes tipo 1 de inicio en la edad adulta contrasta con la preponderancia femenina que ocurre en otras enfermedades autoinmunes y podría deberse a diferencias relacionadas con el sexo en el tipo de vida, la situación hormonal o la susceptibilidad genética<sup>130</sup>.

#### 5.1.2.- EDAD EN EL DIAGNÓSTICO.

El grupo de edad comprendido entre los 10 y 14 años está poco representado en nuestra serie, con sólo un 7% (n = 20) de los pacientes.

Este hecho se debe posiblemente al solapamiento entre la derivación de los pacientes con estas edades a Endocrinología Pediátrica o Endocrinología de adultos. No podemos descartar que algunos pacientes con edades entre 10 y 14 años fueran hospitalizados en el Servicio de Endocrinología Pediátrica y no hayan sido incluidos en nuestro estudio.

#### 5.1.3.- POBLACIÓN DE RESIDENCIA.

258 pacientes de nuestra muestra, un 85% del total, procedían del Área de Salud de Badajoz.

Teniendo en cuenta que la población del Área con edades comprendidas entre los 14 y los 60 años es de unos 180.000 habitantes, la incidencia esperada de diabetes durante el período estudiado estaría en torno a los 290 casos, considerando una incidencia anual de 10 casos por 100.000 habitantes en este grupo de edad. Por ello, podría afirmarse que la muestra estudiada refleja adecuadamente la población de origen.

#### 5.1.4.- PATRÓN ESTACIONAL.

El patrón estacional en el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1 es característico. La incidencia suele ser máxima en los meses fríos y mínima en los meses más cálidos<sup>3,131-133</sup>.

Esta tendencia estacional se confirma en nuestra serie, con un predominio de los diagnósticos en otoño e invierno.

#### 5.1.5.- AÑO DE DIAGNÓSTICO.

El número de pacientes diagnosticados cada año fue variable, incluso en años consecutivos. No se pueden descartar factores ambientales no identificados, climatológicos o de otro tipo, cambiantes de unos años a otros, que motiven un mayor o menor número de diagnósticos de diabetes.

#### 5.1.6.- DESENCADENANTES DEL DEBUT.

La aparición de un episodio infeccioso previo o concomitante con el diagnóstico de diabetes se describe en la literatura en un 38% de los pacientes<sup>40</sup>. Un 21% de nuestros pacientes presentaron un episodio infeccioso previo al ingreso hospitalario.

En lo relativo a posibles desencadenantes no infecciosos, se ha descrito una mayor frecuencia de episodios estresantes en el año previo al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1. Ello concuerda con la importancia del estrés psicológico en el desarrollo de otras enfermedades autoinmunes<sup>134-136</sup>. En nuestro estudio, un 2,7% de los pacientes refirió un episodio estresante previo al diagnóstico.

El tratamiento con interferón puede desencadenar una diabetes mellitus tipo 1 en sujetos genéticamente susceptibles<sup>137</sup>. En nuestra serie, 2 pacientes estaban recibiendo interferón en el momento del diagnóstico de



diabetes. Ambos pacientes presentaban positividad anti-GAD y un tipaje HLA de riesgo.

Una paciente había recibido tratamiento con corticoides por una urticaria antes del diagnóstico de diabetes. Esta paciente presentó positividad anti-GAD e ICA en el momento del diagnóstico.

Aunque no hemos encontrado en la literatura referencias a la realización de una dieta hipocalórica como desencadenante del debut de diabetes mellitus tipo 1, un 3,3% (n = 10) de nuestros pacientes refirieron estar realizando una restricción calórica con el fin de perder peso, antes del ingreso. En concreto en nuestros pacientes, la restricción calórica fue el desencadenante no infeccioso más frecuente. Podemos sospechar que, en estos pacientes, la pérdida de peso y posiblemente la astenia, propios del debut diabético, pudieron pasar desapercibidos durante más tiempo, puesto que probablemente se atribuyeron a la realización de dicha dieta.

El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 se realizó en una paciente que se encontraba en la semana 16 de la gestación. El embarazo supone una situación de estrés metabólico que puede precipitar el diagnóstico clínico de la diabetes mellitus tipo 1.

#### 5.1.7.- HISTORIA FAMILIAR DE DIABETES.

Los pacientes con diabetes tipo 1 tienen familiares con diabetes con una frecuencia variable. La frecuencia en que se encuentran antecedentes familiares de diabetes tipo 1 oscila entre el 10 y el 20%. Se refieren antecedentes familiares de diabetes tipo 2 en alrededor de un 30% de pacientes con diabetes tipo 1. Estos datos son similares a los encontrados en nuestra serie<sup>18,138-140</sup>.

#### 5.1.8.- TABAQUISMO.

El tabaquismo es un importante factor de riesgo cardiovascular, aumenta el riesgo de complicaciones crónicas derivadas de la diabetes y

puede empeorar el control glucémico<sup>141</sup>. Es interesante conocer el hábito tabáquico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 para poder instaurar medidas educativas, ya desde el diagnóstico de diabetes, destinadas al abandono del mismo.

En nuestra serie, este dato no constaba en un porcentaje alto de pacientes. Este hecho es un aspecto criticable de nuestra práctica clínica, puesto que el desconocimiento del hábito tabáquico del paciente impide abordarlo directamente en el momento del ingreso hospitalario, cuando el paciente es probablemente más receptivo a las recomendaciones terapéuticas.

#### 5.1.9.- COEXISTENCIA DE ALERGIAS Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES.

Aunque los resultados de los diferentes estudios son controvertidos, algunos autores concluyen que los síntomas alérgicos se asocian con el desarrollo de anticuerpos pancreáticos relacionados con la diabetes mellitus tipo 1 en los primeros años de vida y que el asma bronquial es más frecuente en niños con diabetes tipo 1 que en niños no diabéticos<sup>142-144</sup>.

En nuestra serie, presentaban historia de asma bronquial o rinoconjuntivitis alérgica un 7,6% (n = 23) de los pacientes.

Además, los pacientes diabéticos presentan enfermedades autoinmunes extrapancreáticas con mayor frecuencia que la población general<sup>54</sup>.

Los anticuerpos antitiroideos son positivos en el momento del diagnóstico de diabetes en un 10-30% de los pacientes y esta positividad es más frecuente en mujeres que en varones. Este porcentaje aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad<sup>140,145-151</sup>. Un porcentaje variable de los pacientes con autoinmunidad tiroidea positiva desarrolla disfunción tiroidea, llegando a ser la prevalencia de disfunción tiroidea en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 entre 2 y 5 veces superior a la de la población general. Es conveniente, por tanto, analizar la función tiroidea, tanto en el momento del diagnóstico diabético como periódicamente en el seguimiento

posterior, dada la posibilidad de diagnosticar un hipertiroidismo o un hipotiroidismo concomitantes que puedan ser subsidiarios de tratamiento.

En nuestros resultados, un 13% de los pacientes presentaron anticuerpos antiTPO positivos en el ingreso, si bien el porcentaje en el que se detectó disfunción tiroidea en el diagnóstico fue sólo de un 3% (n = 7).

Se detecta serología positiva para enfermedad celíaca en alrededor de un 10% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, frente a un 1% de la población general. Se demuestran alteraciones en la biopsia intestinal en hasta un 75% de los pacientes con serología positiva<sup>148</sup>. Las recomendaciones actuales indican que hay que analizar los anticuerpos antiendomiso o antitransglutaminasa en el diagnóstico y posteriormente en el caso de que aparezcan síntomas<sup>152</sup>.

Un 7% de los pacientes incluidos en nuestro estudio presentó serología celíaca positiva, si bien sólo se recuperó el resultado dicha serología en un 40% del total de pacientes. Esta alta pérdida de datos responde probablemente a la decisión, por parte del facultativo responsable de cada uno de los pacientes, de no realizar el despistaje de celiaquía ante la ausencia de síntomas de enfermedad o bien de realizarlo posteriormente durante el seguimiento del paciente.

#### 5.1.10.- AUTOINMUNIDAD PANCREÁTICA.

No está indicada formalmente la determinación de anticuerpos pancreáticos en todos los pacientes con posible diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1. No obstante, dicha determinación ha sido práctica habitual en muchos centros<sup>16</sup>.

En la literatura se refiere la positividad de los anticuerpos pancreáticos en un 70-90% de los pacientes con diabetes tipo 1, mientras que menos de un 2-3% de la población general presenta anticuerpos positivos<sup>13,20,34,36,52,145,153-156</sup>. En nuestra serie, hemos encontrado positividad frente a al menos un anticuerpo pancreático en un 68% de los pacientes.

Son varias las razones por la que se pueden encontrar anticuerpos pancreáticos negativos en el diagnóstico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Por una parte, se ha descrito la seroconversión a positividad o el aumento de los anticuerpos pancreáticos después del diagnóstico en más de un 15% de los pacientes con diabetes tipo 1. Es posible también que algunos pacientes puedan perder la positividad a los anticuerpos antes del diagnóstico<sup>157-160</sup>.

Existen, además, anticuerpos que aún no se han descrito o no se han incorporado a la práctica clínica. Entre un 15 y un 20% de los jóvenes con diabetes tipo 1 que presentan autoinmunidad negativa anti-GAD y anti-IA2, presentan positividad frente al anticuerpo frente al ZnT8, recientemente descrito<sup>17,34,161</sup>. En este sentido, hubiera sido deseable la determinación del anticuerpo frente al ZnT8 en nuestros pacientes pero, a fecha de la finalización del estudio, no está disponible para su uso clínico en la mayoría de los centros de nuestro entorno.

También hay pacientes que no presentan anticuerpos plasmáticos pero sí expresan anticuerpos citoplasmáticos medidos por inmunofluorescencia indirecta<sup>4</sup>. Por último, la diabetes mellitus tipo 1b, idiopática, es poco frecuente y tiene preferencia por pacientes asiáticos y afroamericanos<sup>162</sup>.

El anticuerpo que se detecta con más frecuencia en adultos es anti-GAD, con un porcentaje que oscila entre 50 y 80%, seguido de ICA y anti-IA2, que son positivos en un 40% de los pacientes en la mayoría de las series. El anticuerpo detectado con menos frecuencia en adultos es AAI, con porcentajes en torno al 20%<sup>20,35,36,140,163</sup>. Estos porcentajes se corroboran en nuestro grupo de pacientes.

La positividad anti-GAD se ha asociado con mayor frecuencia a sexo femenino que a masculino<sup>47,164</sup>, dato que se confirma en nuestra serie. También hemos encontrado un mayor número de anticuerpos pancreáticos positivos en mujeres. En niños, la existencia de múltiples anticuerpos positivos se ha relacionado también con sexo femenino con mayor

frecuencia<sup>165</sup>, si bien en otros estudios no se han encontrado diferencias en cuanto al sexo ni en niños ni en adultos<sup>6</sup>.

Los pacientes con anti-GAD positivo fueron más jóvenes que los pacientes con anti-GAD negativo, dato contrario a lo encontrado en niños, en los que los pacientes con anti-GAD positivo son mayores<sup>166</sup>.

#### 5.1.11.- TIPAJE HLA.

Giralt *et al.*<sup>11</sup> encuentran un tipaje HLA de riesgo diabetógeno en un 89% de los diabéticos tipo 1 estudiados. En series estadounidenses se describe que un 90% de los pacientes con diabetes tipo 1 presentan haplotipos HLA de riesgo, mientras que en población no diabética se encuentran los haplotipos de riesgo en un 40%, pero sólo desarrollan diabetes un 5-10% de los individuos con HLA de riesgo<sup>167</sup>. En nuestra serie, presentaron un tipaje HLA de riesgo un 78% de los pacientes.

Los grupos de riesgo encontrados en nuestro estudio, en cuanto a tipaje HLA, se corresponden con los encontrados en poblaciones españolas y de otros países europeos, si bien difieren de los encontrados en poblaciones asiáticas<sup>6,20,35,168</sup>.

La frecuencia de positividad anti-IA2 y anti-GAD y el número de anticuerpos pancreáticos positivos fueron mayores en los pacientes con tipaje HLA de riesgo. La presencia de tipaje HLA de riesgo también se ha relacionado en otros trabajos con mayor frecuencia de positividad frente a anticuerpos pancreáticos en el diagnóstico<sup>6,8,44,165</sup>.

#### 5.1.12.- RESERVA PANCREÁTICA.

Sólo se recuperaron los resultados de péptido C basal en 151 pacientes, un 50% de la muestra estudiada. Esta pérdida de datos puede condicionar la interpretación de los resultados.

Los valores de péptido C estimulado se obtuvieron en 61 pacientes, un 20% del total de pacientes. El porcentaje de pacientes en los que se determinó

el péptido C estimulado fue sólo un 5% (n = 6) de los diagnosticados en el período comprendido entre 2005 y 2011, lo que refleja una tendencia a obviar la realización del estímulo y a valorar únicamente el péptido C basal, según recomiendan algunos autores, como se expone más adelante.

En nuestros pacientes, el nivel de péptido C basal y estimulado fue similar al encontrado en algunas series de pacientes con diagnóstico de diabetes en edad no pediátrica<sup>169,170</sup>, pero superior al referido en otras<sup>6,20,36</sup>.

No existe consenso en la literatura sobre el nivel de péptido C basal que identifica a los pacientes con dependencia completa de insulina. Un péptido C basal inferior a 0,6 ng/ml se considera como un dato de reserva pancreática baja, que hace necesario el tratamiento con insulina y que apoya con fuerza el diagnóstico de diabetes tipo 1<sup>49,171</sup>. Katz *et al.*<sup>172</sup> proponen el punto de corte de 0,85 ng/ml como el valor de péptido C con máxima sensibilidad y especificidad para distinguir diabetes tipo 1 de diabetes tipo 2.

No obstante, el nivel de péptido C en el diagnóstico puede no reflejar exactamente la función residual de célula  $\beta$ , puesto que el proceso autoinmune destructivo continúa con posterioridad al diagnóstico<sup>173</sup>. En el trabajo de Dabelea *et al.*<sup>161</sup>, un 61% de los pacientes diabéticos menores de 20 años que presentaban autoinmunidad positiva y sensibilidad a la insulina tenían la secreción de la célula  $\beta$  preservada, con un péptido C basal superior a 0,4 ng/ml durante el primer año del diagnóstico, lo que contrasta con el paradigma de que la diabetes tipo 1 es un estado de deficiencia absoluta de insulina.

En nuestra serie de pacientes, el péptido C basal fue menor en los pacientes con algún anticuerpo pancreático positivo y en los pacientes con anti-GAD positivo, al igual que en otras series<sup>8,47,52</sup>.

No se encontraron diferencias entre los niveles de péptido C en los pacientes con tipaje HLA de riesgo respecto a los pacientes sin tipaje de riesgo, a diferencia de lo referido por otros autores<sup>174</sup>.

En el estudio de Ferrer *et al.*<sup>175</sup>, se encontró una correlación fuertemente positiva entre el péptido C basal y el péptido C estimulado, similar a la referida en nuestros resultados, por lo que estos autores proponen

que debe determinarse únicamente el péptido C basal, obviando la determinación del péptido C tras estímulo.

En el estudio de Thunander *et al.*<sup>176</sup>, el nivel de péptido C aumentó significativamente con la edad en el diagnóstico en el grupo de pacientes con diabetes autoinmune. En nuestra serie, el péptido C basal se correlacionó positivamente con la edad en el diagnóstico.

#### 5.1.13.- SÍNTOMAS PREVIOS AL DIAGNÓSTICO DE DIABETES.

En nuestra serie, el tiempo de síntomas antes del ingreso fue prolongado y muy variable. El tiempo de síntomas antes del ingreso referido por otros autores oscila entre 1 y 2 meses<sup>36,168</sup>, superior al referido en estudios en población infantil<sup>40,131,177,178</sup>.

Algunas series coinciden con la nuestra en que aproximadamente la mitad de los pacientes adultos tienen clínica de menos de 1 mes de evolución y alrededor de un 20% presenta síntomas en los 1 a 3 meses previos al diagnóstico<sup>140</sup>. Este dato recalca que las manifestaciones clínicas atribuibles al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en pacientes adultos pueden tener un curso subagudo e insidioso, a diferencia del diagnóstico en niños, que suele ser más abrupto.

#### 5.1.14.- DESCOMPENSACIÓN METABÓLICA.

Los niveles de glucemia encontrados en nuestros pacientes fueron comparables a los descritos en algunas series<sup>127</sup>, pero inferiores a los descritos por otros autores<sup>139</sup>.

Algunas series de pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 en la edad adulta encuentran valores de HbA1c en el diagnóstico que oscilan entre 10 y 12%<sup>20,36,54,140</sup>, comparables a los referidos en nuestros datos.

Un 4% (n = 13) de los pacientes presentaron en la bioquímica del Servicio de Urgencias una glucemia inferior a 200 mg/dl. En 7 de dichos

pacientes, el valor de HbA1c era superior a 10% o la clínica cardinal era marcada, por lo que no puede descartarse que estos pacientes hubieran recibido alguna dosis de insulina antes de la extracción analítica. En los 6 pacientes restantes, un 2% de los pacientes, la HbA1c era inferior a 6,5%. Ello sugiere que, en estos pacientes, el diagnóstico de diabetes se realizó de forma casual, en una fase muy precoz del inicio de la enfermedad.

El porcentaje de pacientes con cetonuria positiva en el ingreso, en nuestra serie, fue un 64%, dato coincidente con los referidos por otros autores, que presentan porcentajes entre 50 y 60%<sup>6,38,39,54</sup>. Quiere ello decir que, tanto antes como después del diagnóstico inicial de diabetes mellitus tipo 1, pueden existir fases no cetósicas en las que el paciente se diagnostica en base a una glucemia elevada sin presentar cetosis<sup>76</sup>. En contraposición, en los niños se encuentra cetonuria positiva en un 87% de los pacientes en el diagnóstico<sup>131</sup>.

El porcentaje de pacientes con CAD en el diagnóstico en nuestra serie fue un 38%, superior al referido en otras series en adultos, que refieren porcentajes entre el 15 y el 28%<sup>38,39,54,169</sup>.

Encontramos una HbA1c en el ingreso significativamente mayor en varones que en mujeres. Algunos autores objetivan el mismo dato<sup>36</sup>, mientras que otros no encuentran diferencias o encuentran HbA1c más elevadas en el sexo femenino<sup>84,179</sup>.

La frecuencia de CAD en el ingreso fue mayor en las mujeres que en los varones en nuestra serie. Algunas series infantiles muestran un predominio femenino<sup>180,181</sup>, mientras que otras no refieren diferencias en cuanto al sexo<sup>32,182</sup>.

La glucemia en el ingreso fue menor y el bicarbonato fue mayor en los pacientes que tenían historia familiar de diabetes, lo que refleja un mayor conocimiento de la enfermedad que permite un alto grado de sospecha y un diagnóstico más precoz<sup>183</sup>.

En nuestros pacientes el pH en el ingreso fue menor en los pacientes más jóvenes en el momento del diagnóstico, dato también descrito en población infantil<sup>180</sup>.



La correlación entre el tiempo de síntomas previo al ingreso y el nivel de HbA1c en nuestros pacientes coincide con la referida por otros autores<sup>84,138</sup>.

Encontramos, en nuestros pacientes, una correlación positiva entre el péptido C basal y el bicarbonato en el ingreso, dato encontrado también por Komulainen *et al.*<sup>179</sup>.

#### 5.1.15.- MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS.

La pérdida ponderal que presentan los pacientes antes del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 es debida tanto a la hipovolemia como a la pérdida de masa grasa y magra por el aumento del catabolismo.

En los pacientes incluidos en nuestro estudio, la pérdida de peso antes del ingreso fue similar a la referida en otras series de pacientes con diagnóstico en edad adulta<sup>20,169</sup> y parecida también a la referida en series pediátricas<sup>86,177</sup>. El porcentaje de pacientes que presentaron algún grado de pérdida de peso antes del ingreso, que en nuestra serie fue del 87%, oscila entre el 60 y el 90% en otras series<sup>138,184</sup>.

El IMC en el ingreso referido en nuestros resultados coincide con el de la mayoría de las series de pacientes adultos; se encuentra entre 20 y 23 kg/m<sup>2</sup>, es decir, en rango de normopeso, pero por debajo del peso ideal<sup>6,54,120,127,134,139,168</sup>.

Aunque clásicamente se ha considerado que la diabetes mellitus tipo 1 se presenta en pacientes delgados, la existencia de obesidad no es incompatible con el diagnóstico de diabetes tipo 1<sup>185</sup>.

Un 35% de los pacientes de nuestro estudio presentaban sobrepeso antes del inicio de los síntomas atribuibles al diagnóstico de diabetes y un 9% presentaban obesidad. Supone ello que casi la mitad de los pacientes estudiados presentaban exceso de peso antes del diagnóstico.

Este dato apoya la hipótesis del “acelerador” mencionada anteriormente<sup>64-69</sup>, según la cual el exceso de masa grasa corporal puede tener un papel en el inicio del proceso autoinmune frente a la célula  $\beta$  pancreática.

Los pacientes con un desencadenante infeccioso previo al diagnóstico de diabetes presentaron un IMC menor en el momento del ingreso que aquellos en los que no se había encontrado ningún dato de infección previo al ingreso. Se ha especulado que la presencia de una infección puede aumentar los requerimientos de insulina y agotar aún más la reserva  $\beta$  pancreática<sup>90</sup>.

En nuestra serie, los pacientes con negatividad anti-GAD y anti-IA2 presentaban un mayor IMC en el ingreso que los pacientes con dichos anticuerpos pancreáticos positivos. Según Pozzilli *et al.*<sup>8</sup>, los pacientes con títulos bajos de anti-GAD presentan un fenotipo de resistencia a la insulina leve, intermedio entre los pacientes con títulos altos de anti-GAD y los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Los pacientes con cetonuria positiva presentaron un menor IMC en el ingreso. Levy-Marchal *et al.*<sup>138</sup> encontraron una mayor pérdida de peso en los pacientes con cetonuria positiva que en los pacientes con cetonuria negativa.

El nivel de péptido C basal fue menor en los pacientes que perdieron peso antes del ingreso. Además, hemos encontrado una correlación positiva entre el IMC en el ingreso y el péptido C basal y estimulado. Quintana *et al.*<sup>171</sup> describen también una correlación positiva entre el IMC en el diagnóstico y el valor de péptido C estimulado. Quiere esto decir que los pacientes que han mantenido en mayor medida su peso antes del diagnóstico clínico de diabetes presentan una mayor reserva pancreática y han sido diagnosticados de forma más precoz en el curso de la enfermedad.

En la serie de Lévy-Marchal *et al.*<sup>138</sup>, tanto la glucemia en el ingreso como la HbA1c en el ingreso se correlacionaron con la pérdida de peso anterior al ingreso, dato que se corrobora en nuestro estudio.

En nuestros pacientes, la pérdida de peso fue significativamente mayor en el grupo que ingresó en situación de CAD y el IMC en el ingreso se correlacionó positivamente con el bicarbonato en el ingreso. Este dato se confirma en la serie de Schober *et al.*<sup>180</sup>, que describe una mayor prevalencia de acidosis en los pacientes más delgados en el momento del ingreso.

Los pacientes más delgados antes del inicio de los síntomas perdieron menos peso y presentaron un menor tiempo de síntomas antes del ingreso.

Una explicación a este hecho es que los pacientes más delgados pueden atribuirle más importancia subjetiva a una pérdida de peso no intencionada, mientras que los pacientes con sobrepeso u obesidad toleran más tiempo dicha pérdida de peso antes de sospechar un proceso patológico.

#### 5.1.16.- DURACIÓN DEL INGRESO.

La duración del ingreso fue variable de unos pacientes a otros. Los pacientes que presentaron CAD en el ingreso precisaron más días de hospitalización que los pacientes sin CAD. Igualmente, el bicarbonato se correlacionó negativamente con los días de ingreso necesarios. Ello refleja el mayor tiempo de atención hospitalaria requerido para estabilizar a aquellos pacientes con una mayor descompensación metabólica.

Asimismo, los pacientes más delgados antes del ingreso precisaron estancias hospitalarias más largas, presumiblemente por presentar una descompensación metabólica más grave y unas mayores necesidades de insulina para normalizar la glucemia.

#### 5.1.17.- DOSIS Y PAUTAS DE INSULINA EN EL ALTA.

La dosis de insulina por kilogramo de peso que requirieron nuestros pacientes en el alta coincide o es ligeramente superior a la referida por otros grupos en pacientes con características similares a las nuestras<sup>54,127,139,168</sup>.

En lo referente a las pautas de insulina recomendadas en el momento del alta hospitalaria, los análogos de insulina de acción rápida se introdujeron en nuestra práctica clínica en 1998, la insulina glargina comenzó a utilizarse como insulina basal en 2004 y la insulina detemir en 2005.

En este contexto, el número de inyecciones de insulina prescritos a cada paciente varió en función de la insulina pautaada como insulina basal, puesto que los pacientes con insulina glargina o insulina detemir como insulina basal precisaron inyectarse dicha insulina independientemente de la insulina prandial. Asimismo, el número de dosis de insulina prandial pudo

variar en función de los valores de glucemia postprandial que presentara cada paciente durante el ingreso hospitalario.

## **5.2.- CAMBIOS TEMPORALES EN LAS CARACTERÍSTICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1.**

En nuestra serie hemos encontrado un aumento de la edad en el momento del diagnóstico en los años más recientes del período estudiado con respecto a los años iniciales.

Hemos objetivado un aumento del número de casos diagnosticados en los años más recientes del período estudiado, en comparación con los años iniciales, lo que está en consonancia con el aumento progresivo que ha experimentado la incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 en las últimas décadas.

La HbA1c fue mayor en el grupo de pacientes que se diagnosticaron en los años más recientes del período estudiado, en comparación con los pacientes diagnosticados en los años iniciales de dicho período. No obstante, no se encontró esta diferencia en la glucemia en el ingreso ni en el tiempo de síntomas previo al ingreso, variables ambas correlacionadas con la HbA1c.

En países desarrollados, se ha descrito una reducción de la frecuencia de CAD en el momento del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en los últimos años, probablemente en relación con el mayor conocimiento de la enfermedad, principalmente en los países con mayor incidencia de diabetes<sup>32,177,181,182,186,187</sup>.

Esta tendencia se confirma en nuestra serie, ya que presentaron CAD un 60% (n = 25) de los pacientes diagnosticados en el período de 1993 a 1998, frente a un 38% (n = 41) de los pacientes que se diagnosticaron en el período de 2005 a 2011. De igual modo, el pH en el momento del ingreso fue menor en los años iniciales del período estudiado.

No obstante, en el período intermedio de años, el tramo comprendido entre 1999 y 2004, el porcentaje de pacientes con CAD fue inferior al

porcentaje en el último tramo y el pH en el diagnóstico fue superior al pH en el diagnóstico en el último tramo.

Puesto que la CAD es un evento con una mortalidad y morbilidad importantes, el cambio en el número de pacientes que presentan CAD en el momento del diagnóstico de diabetes tiene implicaciones importantes en la planificación de los recursos sanitarios<sup>188</sup>.

A lo largo del período de tiempo estudiado, hemos observado un aumento del IMC en el momento del ingreso en los años más recientes respecto a los años iniciales, si bien este resultado sólo roza la significación estadística. Una interpretación a este dato es que tal vez se esté realizando un diagnóstico más precoz de la enfermedad, dada la mayor educación sanitaria de la población, por lo que los pacientes son diagnosticados antes de llegar a un determinado grado de bajo peso.

No se encontraron, en nuestra serie, cambios en el porcentaje de pacientes que se diagnosticaron con sobrepeso u obesidad a lo largo de los años del estudio.

La significativa reducción del número de días de ingreso en los años más recientes del período estudiado respecto a los años iniciales del mismo responde, en gran parte, a la tendencia a un tratamiento cada vez más ambulatorio del paciente, con un inicio precoz de la educación diabetológica durante el ingreso y un alta más temprana. También, la reducción del porcentaje de pacientes diagnosticados en situación de CAD puede explicar, en parte, la reducción de la duración del ingreso hospitalario.

El aumento del número de inyecciones de insulina recomendadas en el alta, a lo largo del período estudiado, se justifica por la introducción de los análogos de insulina de acción prolongada en el año 2004, que desplazó parcialmente el uso de preparaciones premezcladas de insulina. El uso de análogos de acción prolongada obliga a un mayor número de inyecciones diarias, ya que deben administrarse independientemente de las insulina prandiales.

### **5.3.- FACTORES PREDICTORES DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1.**

#### **5.3.1.- CONTROL GLUCÉMICO Y NECESIDADES DE INSULINA DURANTE LA EVOLUCIÓN.**

Durante la evolución de la diabetes presentaron mal control glucémico, con una HbA1c media superior a 7%, un 56% (n = 146) de los pacientes. En el trabajo de Govan *et al.*<sup>189</sup>, sólo un 8% de los pacientes presentaba una HbA1c inferior a 7%, y sólo un 16% presentaba una HbA1c inferior a 7,5%.

La correlación encontrada en nuestros resultados entre la HbA1c al año de evolución y la HbA1c en los años 2 y 4 de la evolución se puede superponer a la comunicada por Viswanathan *et al.*<sup>84</sup>.

El fenómeno descrito recientemente como “HbA1c *tracking*” o “rastreo de HbA1c” se refiere al buen control glucémico que presentan a largo plazo los pacientes que alcanzaron un buen control de forma precoz tras el diagnóstico<sup>190,191</sup>. Este fenómeno se constató en nuestros pacientes, puesto que la HbA1c en los años iniciales de la evolución se correlacionó significativamente con la HbA1c a largo plazo. Esta constatación pone de relieve la importancia de instaurar medidas terapéuticas y educativas intensivas desde el momento del diagnóstico de diabetes, para intentar conseguir un control metabólico óptimo de forma rápida y así aumentar las posibilidades de mantenerlo a largo plazo.

A diferencia de otros autores, no encontramos correlación entre los niveles de HbA1c en el diagnóstico y los niveles de HbA1c durante los años sucesivos de seguimiento<sup>84</sup>.

No incluimos en nuestro estudio la valoración del período de remisión parcial de la diabetes tras el diagnóstico, puesto que la primera visita de seguimiento que se evaluó fue al año, momento en que el período de remisión ha concluido en una gran parte de los pacientes.

### 5.3.2.- SEXO, EDAD, AÑO DE DIAGNÓSTICO Y TIPAJE HLA COMO PREDICTORES DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN.

El sexo femenino y el diagnóstico de diabetes en edades más jóvenes fueron, en nuestro estudio, factores predictores de unos mayores requerimientos de insulina durante la evolución.

En este sentido, las mujeres precisaron mayores dosis de insulina por kg de peso que los varones durante el primer y segundo año de seguimiento. No se encontraron diferencias en las dosis de insulina requeridas por varones y mujeres en los siguientes años del período estudiado.

Los pacientes con diagnóstico en los años iniciales e intermedios del estudio presentaron un control metabólico peor durante la evolución. Este fenómeno se puede explicar, en parte, por el mayor número de años de evolución de la enfermedad que presentaban en el momento de concluir el estudio, lo que conlleva un deterioro en el control glucémico. Otra explicación es la utilización, en los últimos años, de nuevos tipos de insulina y la introducción de un tratamiento cada vez más intensivo para el control de la diabetes, lo que permite un control metabólico mejor desde el momento del diagnóstico de diabetes.

El hecho de presentar un tipaje HLA de riesgo supuso un mayor riesgo de presentar un control metabólico malo durante la evolución.

### 5.3.3.- AUTOINMUNIDAD PANCREÁTICA COMO PREDICTOR DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN.

La presencia de marcadores de autoinmunidad pancreática positivos condicionó, en nuestro estudio, unas mayores necesidades de insulina en el alta y durante la evolución, así como un peor control metabólico de la diabetes a largo plazo.

Un resultado relevante de nuestro estudio es que los pacientes con autoinmunidad positiva anti-GAD e ICA en el ingreso presentaron

requerimientos de insulina significativamente mayores durante la evolución. Otros grupos han comunicado también este dato, pero únicamente durante el primer año de seguimiento<sup>86,192</sup>.

La positividad anti-GAD, en nuestra serie, supuso una mayor probabilidad de presentar un mal control glucémico durante la evolución. El control glucémico a 1 año se vio condicionado por el nivel de anti-GAD en el diagnóstico en el estudio de Mortensen *et al.*<sup>86</sup>. Este dato no se confirma en otros trabajos<sup>47</sup>.

#### 5.3.4.- RESERVA PANCREÁTICA COMO PREDICTOR DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN.

El péptido C basal en el diagnóstico se correlacionó negativamente con la dosis de insulina en el alta y con la dosis de insulina a los 2 años de evolución de la diabetes, así como con la HbA1c durante la evolución.

El péptido C estimulado se correlacionó negativamente con la dosis de insulina en el alta y durante la evolución y también con la HbA1c durante la evolución.

Podemos deducir de estos resultados que, en nuestros pacientes, el nivel más bajo de péptido C en el momento del diagnóstico, y por tanto la menor reserva pancreática, condicionó unos mayores requerimientos de insulina en el alta y durante la evolución y un peor control metabólico durante la evolución de la enfermedad de forma global.

#### 5.3.5.- DESCOMPENSACIÓN METABÓLICA COMO PREDICTOR DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN.

La presencia de CAD en el momento del diagnóstico en nuestros pacientes supuso un riesgo mayor de presentar un mal control glucémico a lo largo de la evolución, pese a que los pacientes que presentaron CAD en el momento del diagnóstico recibieron mayores dosis de insulina durante el



curso de la enfermedad. Este dato es corroborado por los resultados de otros autores<sup>86- 88,90,179</sup>.

Como hemos expuesto anteriormente, los pacientes que presentaron CAD en el momento del ingreso precisaron mayores dosis de insulina durante el tiempo de seguimiento estudiado. En otras series, la presencia de CAD se ha relacionado con mayores necesidades de insulina durante los 2 primeros años de la evolución de la enfermedad<sup>179</sup>.

El grado de hiperglucemia en el momento del diagnóstico y el tiempo de duración de la misma, reflejados en la HbA1c, condicionaron las necesidades de insulina tanto en el alta como en el primer año de seguimiento de la enfermedad.

Podría, por tanto, especularse que el diagnóstico precoz de la diabetes mellitus tipo 1 y la inmediata instauración del tratamiento insulínico mejorarían el pronóstico de la enfermedad a largo plazo, tanto en cuanto a las necesidades de insulina como en cuanto al grado de control glucémico.

### 5.3.6.- DURACIÓN DEL INGRESO Y DOSIS Y PAUTAS DE INSULINA EN EL ALTA COMO PREDICTORES DEL CONTROL METABÓLICO DURANTE LA EVOLUCIÓN.

Los pacientes que recibieron el alta hospitalaria con mayores dosis de insulina habían precisado ingresos más prolongados. Estos pacientes precisaron también mayores dosis de insulina durante la evolución.

Los pacientes que recibieron el alta con análogos de insulina de acción rápida presentaron un mejor control metabólico y precisaron menores dosis de insulina durante la evolución que los pacientes que recibieron el alta con insulina regular.

En ausencia de datos sobre el tipo de insulina utilizado a lo largo de la evolución, independientemente de la insulina prescrita en el alta, este dato debe interpretarse en relación con el año de diagnóstico de los pacientes.

Los análogos de insulina se empezaron a utilizar en nuestra práctica clínica en 1998, si bien su uso se fue extendiendo progresivamente. Por ello,

los pacientes con diagnóstico en los años iniciales del estudio recibieron insulina regular con más frecuencia que los que fueron diagnosticados en los últimos años.

Del mismo modo, los pacientes que recibieron insulina glargina como insulina basal precisaron menores dosis de insulina durante la evolución, si bien estos pacientes habían sido diagnosticados en su mayoría en los años más recientes del estudio, por lo que su tiempo de evolución de la enfermedad al completar el estudio era menor.

#### **5.4.- VARIABILIDAD GLUCÉMICA.**

Los distintos parámetros de variabilidad glucémica han sido analizados en población no diabética. Se han encontrado valores de glucosa media de 98 mg/dl, DS de glucosa de 13,7 mg/dl, CV de 14% y MAGE entre 20 y 60 mg/dl<sup>193,194</sup>. Se ha propuesto como punto de corte de normalidad una DS de glucosa de 25 mg/dl y un valor MAGE de 70 mg/dl<sup>195</sup>.

Son escasos en la literatura los estudios que propongan valores de referencia de los parámetros de variabilidad glucémica para población con diabetes mellitus tipo 1. Por ello, es difícil evaluar, de forma individual, cuándo un paciente con diabetes tipo 1 presenta una variabilidad glucémica alta. En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 se ha propuesto que un valor MAGE superior a 95 mg/dl refleja una inestabilidad glucémica significativa.

En nuestros pacientes, el promedio del valor MAGE calculado por análisis directo de las gráficas de monitorización fue menor que el promedio del valor MAGE calculado por el software *Glyculator*. Esta diferencia se debió, posiblemente, a la diferente consideración de las excursiones glucémicas en el análisis directo y en el análisis automatizado.

Encontramos una correlación positiva entre el valor MAGE y otros parámetros de variabilidad glucémica, tales como glucosa media, DS de glucosa, CV, AUC superior a 180 mg/dl, valor máximo y porcentaje de

tiempo en hiperglucemia. Ello refleja, a nuestro juicio, la validez del valor MAGE como parámetro de variabilidad glucémica.

Hill *et al.*<sup>196</sup> no encontraron correlación significativa entre el valor MAGE y el valor de DS de glucosa en población no diabética. Fritzsche *et al.*<sup>197</sup> encontraron una correlación fuertemente positiva entre el valor MAGE y la DS de glucosa y una correlación débil entre el valor MAGE y la glucosa media en pacientes con diabetes tipo 1.

En nuestra serie, al correlacionar los parámetros de variabilidad glucémica que presentaba el subgrupo de pacientes en los que se había realizado la monitorización continua de glucosa con las variables referidas al momento del ingreso hospitalario, en este mismo subgrupo de pacientes, encontramos los datos referidos a continuación.

El valor MAGE de los pacientes incluidos en nuestro estudio se correlacionó negativamente con el nivel de péptido C estimulado en el momento del ingreso, pese a que el número de pacientes incluidos en este grupo fue pequeño. La correlación entre el valor MAGE y el péptido C basal en el momento del ingreso también fue negativa, si bien no llegó a alcanzar significación estadística.

En el estudio de Sassa *et al.*<sup>101</sup>, un 56% de los pacientes con péptido C indetectable en el momento del ingreso presentaban en la evolución valores de MAGE que se encuadraron dentro del grupo de mal control glucémico. Por el contrario, en este trabajo, el 79% de los pacientes con péptido C detectable en el momento del ingreso presentaron valores de MAGE que se encuadraron dentro del grupo de un control glucémico aceptable o bueno.

Tanto nuestros resultados como los resultados del trabajo de Sassa *et al.*<sup>101</sup>, dan a entender que el menor grado de reserva pancreática en el momento del diagnóstico de diabetes, medida mediante la determinación del péptido C basal y estimulado, puede jugar algún papel en el desarrollo de una mayor variabilidad glucémica posteriormente durante el curso de la diabetes.

No tenemos conocimiento de que se hayan publicado otros estudios que relacionen los parámetros de variabilidad glucémica, medida por

monitorización continua de glucosa intersticial, con las características presentes en el diagnóstico de diabetes.

La HbA1c en el momento del diagnóstico se correlacionó, en nuestros pacientes, con la glucosa media medida por CGMS.

Al igual que en otros estudios<sup>198</sup>, se dividieron los pacientes en dos grupos, denominados “buen control” y “mal control”, en función de los diferentes parámetros de variabilidad glucémica, puesto que dichos parámetros presentaban una distribución normal.

Los pacientes, en nuestro estudio, cuyos valores de AUC superior a 180 mg/dl eran superiores al percentil 50 de la muestra, habían presentado mayores niveles de HbA1c en el ingreso que los pacientes con valores de AUC superior a 180 mg/dl por debajo del percentil 50.

También habían presentado una mayor HbA1c en el momento del ingreso los pacientes con valores de tiempo en hiperglucemia superiores al percentil 50 de la muestra.

Para descartar que las diferencias entre el grupo de “buen control” y el grupo de “mal control” pudieran deberse a diferencias en el tiempo de evolución de la diabetes en el momento de la monitorización de glucosa, se compararon los tiempos de evolución entre ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas en el tiempo de evolución de la diabetes, entre el grupo de “buen control” y el grupo de “mal control”, ni en la variable “AUC superior a 180 mg/dl” ni en la variable “porcentaje de tiempo en hiperglucemia”.

Pese a que la variabilidad glucémica se evaluó en puntos muy variables en el tiempo desde el diagnóstico, entre 0 y 15 años, tanto la HbA1c como el péptido C en el momento del diagnóstico se relacionaron con una mayor inestabilidad glucémica durante la evolución.

Podría, por tanto, decirse que algunas características presentes en el momento del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 condicionan el grado de variabilidad glucémica que va a desarrollar el paciente a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Finalmente, el grupo de pacientes con valores de AUC superior a 180 mg/dl en rango de “mal control” necesitaron dosis de insulina significativamente mayores durante la evolución que los pacientes con valores de AUC superior a 180 mg/dl en rango de “buen control”.









## 6.- CONCLUSIONES.

En relación al **primer objetivo** planteado, hemos descrito la forma de presentación de la diabetes mellitus tipo 1 de inicio en el adulto en nuestra zona geográfica.

Podemos concluir que las características presentes en nuestra población en el momento del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 son comparables, en la mayoría de sus aspectos, a las de otras poblaciones de nuestro entorno de pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 en la edad adulta.

Las características más relevantes en el momento del diagnóstico de diabetes se señalan a continuación:

1.- Hemos encontramos un predominio del sexo masculino, un patrón estacional con mayor incidencia de casos en los meses más fríos y una alta frecuencia de eventos estresantes e infecciosos antes del diagnóstico.

2.- El porcentaje de pacientes con autoinmunidad pancreática positiva en nuestra serie es un 68% y el porcentaje de pacientes con tipaje HLA de riesgo es un 78%. La reserva pancreática en el momento del diagnóstico es intermedia-alta. La duración de los síntomas previos al ingreso es prolongada y variable. El porcentaje de pacientes con debut en situación de CAD es alto. Casi la mitad de los pacientes presentan exceso de peso antes de iniciarse los síntomas atribuibles al diagnóstico de diabetes tipo 1.

En lo referente al **segundo objetivo** propuesto, concluimos que existen diferencias temporales, a lo largo de los años estudiados, en varias de las características presentes en el debut de diabetes mellitus tipo 1 en nuestra Área de Salud.

Las principales diferencias encontradas son las siguientes:

1.- En los años más recientes del período estudiado, respecto a los años iniciales, hemos objetivado un aumento de la edad en el diagnóstico, un incremento del número de casos diagnosticados, un aumento de la HbA1c en el momento del diagnóstico, una reducción de la frecuencia de pacientes

diagnosticados en situación de CAD y un incremento del pH en el diagnóstico.

2.- Asimismo, hemos detectado una reducción de la duración del ingreso hospitalario y un aumento del número de inyecciones de insulina recomendadas en el alta hospitalaria.

En relación al **tercer objetivo** planteado, concluimos que algunos de los parámetros presentes en el momento del diagnóstico de diabetes tipo 1 predicen un peor pronóstico en algún aspecto de la evolución de la enfermedad.

Los principales factores predictores del curso de la diabetes son:

1.- El sexo femenino y el diagnóstico en edades más jóvenes se relacionan con mayores necesidades de insulina durante el transcurso de la diabetes.

2.- La presencia de autoinmunidad pancreática positiva y de un tipaje HLA de riesgo predicen un peor control glucémico durante la evolución de la enfermedad. La reserva pancreática menor se relaciona con un peor comportamiento de la enfermedad durante el transcurso de la misma, tanto en lo referente a las necesidades de insulina como al control glucémico a lo largo de la evolución.

3.- Una descompensación metabólica más grave en el momento del ingreso, con mayor cetosis y acidosis, también predice unas necesidades aumentadas de insulina y una mayor HbA1c durante la evolución. Por último, los mayores niveles de glucemia y de HbA1c en el momento del diagnóstico y la necesidad de mayores dosis de insulina en el momento de alta hospitalaria condicionan unos mayores requerimientos de insulina a largo plazo.

Finalmente, en referencia al **cuarto objetivo**, hemos evaluado múltiples parámetros de variabilidad glucémica, calculados a partir de los datos de monitorización continua de glucosa intersticial, en un momento determinado de la evolución de la diabetes y los hemos relacionado con las

características presentes en el momento del diagnóstico de diabetes. Hemos encontrado que algunas características presentes en diagnóstico de diabetes, tales como el grado de reserva pancreática y la HbA1c, condicionan el grado de variabilidad glucémica que desarrolla el paciente a lo largo de la evolución de la enfermedad.

En este sentido, concluimos lo siguiente:

1.- Existe una alta correlación entre el valor MAGE calculado mediante el análisis directo de las gráficas de CGMS y el valor MAGE calculado de forma computarizada.

2.- El valor MAGE se correlaciona con el valor de péptido C estimulado en el momento del diagnóstico de diabetes.

3.- El valor de glucosa media, medida por CGMS, se correlaciona con el valor de HbA1c en el momento del diagnóstico de diabetes.

4.- Los pacientes con valores más altos de AUC superior a 180 mg/dl y de porcentaje de tiempo en hiperglucemia habían presentado valores de HbA1c más altos en el momento del diagnóstico de diabetes.







## 7.- ABREVIATURAS.

AAI: anticuerpos antiinsulina.

Anti-GAD: anticuerpos frente a la decarboxilasa del ácido glutámico.

Anti-IA2: anticuerpos frente a la tirosín-fosfatasa.

AntiTPO: antiperoxidasa tiroidea.

AUC: área bajo la curva.

CAD: cetoacidosis diabética.

CGMS: *continuous glucose monitoring system* (sistema de monitorización continua de glucosa).

CV: coeficiente de variación.

DS: desviación estándar.

HbA1c: hemoglobina glicosilada.

ICA: anticuerpos frente a las células de los islotes.

IMC: índice de masa corporal.

MAGE: amplitud media de las excursiones glucémicas.

NA: no aplicable.

NS: no significativo.

ZnT8: Transportador celular de zinc 8.









## 8.- ANEXOS.

### ANEXO 1. Listado de figuras.

Figura 1. Espectro clínico de la diabetes autoinmune en función de la edad en el diagnóstico.	28
Figura 2. Fórmula para el cálculo del valor MAGE.	36
Figura 3. Sistema CGMS.	40
Figura 4. Gráfica obtenida por CGMS.	40
Figura 5. Gráfica obtenida por CGMS en relación con los valores obtenidos por punción capilar en el mismo período.	41
Figura 6. Esquema del diseño del estudio.	53
Figura 7. Ejemplo del cálculo del valor MAGE mediante análisis de la gráfica obtenida por CGMS.	64
Figura 8. Distribución según sexo.	73
Figura 9. Porcentaje de pacientes con diagnóstico en cada grupo de edad.	74
Figura 10. Distribución según Áreas de Salud.	76
Figura 11. Porcentaje de pacientes con diagnóstico en cada mes del año.	77
Figura 12. Porcentaje de pacientes con diagnóstico en cada estación del año.	78
Figura 13. Porcentaje de pacientes con diagnóstico en cada año del período estudiado.	79
Figura 14. Distribución según el desencadenante del debut diabético.	81
Figura 15. Porcentaje de pacientes con antecedentes familiares de diabetes.	82
Figura 16. Distribución según el hábito tabáquico.	83
Figura 17. Número de pacientes con autoinmunidad tiroidea positiva según el sexo.	85
Figura 18. Porcentaje de pacientes con anticuerpos pancreáticos positivos.	87
Figura 19. Número de pacientes con positividad anti-GAD en función del sexo.	88
Figura 20. Distribución según el tipaje HLA.	90
Figura 21. Porcentaje de pacientes con cada tipaje HLA de riesgo.	91
Figura 22. Número de pacientes con autoinmunidad pancreática positiva según el tipaje HLA.	92
Figura 23. Número de pacientes con positividad anti-IA2 según el tipaje HLA.	93
Figura 24. Número de pacientes con positividad anti-GAD según el tipaje HLA.	94
Figura 25. Distribución de los valores de péptido C basal en el diagnóstico.	96
Figura 26. Distribución de los valores de péptido C estimulado en el diagnóstico.	96
Figura 27. Correlación entre el péptido C basal y el péptido C estimulado.	98
Figura 28. Distribución del tiempo de síntomas antes del diagnóstico.	99
Figura 29. Distribución de valores de glucemia en el diagnóstico.	101
Figura 30. Distribución de valores de HbA1c en el diagnóstico.	102
Figura 31. Distribución según la presencia de CAD.	104
Figura 32. Porcentaje de pacientes según la gravedad de la CAD.	104
Figura 33. Número de pacientes con CAD según el sexo.	105
Figura 34. Número de pacientes con positividad anti-GAD según la presencia de cetonuria en el diagnóstico.	108

Figura 35. Número de pacientes con autoinmunidad pancreática positiva según la presencia de CAD en el diagnóstico.	109
Figura 36. Número de pacientes con positividad anti-GAD según la presencia de CAD en el diagnóstico.	110
Figura 37. Correlación entre HbA1c y tiempo de síntomas.	111
Figura 38. Distribución según la presencia de pérdida de peso antes del diagnóstico.	114
Figura 39. Distribución por cuartiles de la pérdida de peso (kg).	115
Figura 40. Distribución por cuartiles de la pérdida de peso (%).	115
Figura 41. Distribución del IMC previo al inicio de los síntomas.	116
Figura 42. Distribución del IMC en el ingreso.	117
Figura 43. Correlación entre IMC y edad en el diagnóstico.	121
Figura 44. Distribución de la duración del ingreso (días).	123
Figura 45. Porcentaje de pacientes en los que se recomendó cada uno de los tipos de insulina de acción rápida en el alta.	126
Figura 46. Porcentaje de pacientes en los que se recomendó cada uno de los tipos de insulina de acción lenta en el alta.	126
Figura 47. Porcentaje de pacientes con diagnóstico en cada grupo de años del período estudiado.	129
Figura 48. Número de pacientes con CAD según el año de diagnóstico.	131
Figura 49. pH en el ingreso según el año del diagnóstico.	132
Figura 50. Número de pacientes con insulina regular y análogos de acción rápida pautadas en el alta según el año de diagnóstico.	134
Figura 51. Número de pacientes con insulina NPH y glargina pautadas en el alta según el año de diagnóstico.	135
Figura 52. Distribución del número de años de seguimiento.	137
Figura 53. Distribución del número de episodios de CAD en la evolución.	138
Figura 54. Distribución de los valores de HbA1c durante la evolución.	139
Figura 55. Distribución de los valores de la dosis de insulina durante la evolución.	140
Figura 56. Correlación entre la dosis de insulina en la evolución y la edad en el diagnóstico.	145
Figura 57. Número de pacientes con buen o mal control glucémico en la evolución según el año de diagnóstico.	146
Figura 58. Número de pacientes con buen o mal control glucémico en la evolución según el tipaje HLA.	147
Figura 59. Número de pacientes con buen o mal control glucémico en la evolución según la positividad anti-GAD.	149
Figura 60. Número de pacientes con buen o mal control glucémico en la evolución según la presencia de cetonuria.	151
Figura 61. Número de pacientes con buen o mal control glucémico en la evolución según la presencia de CAD.	152
Figura 62. Correlación entre la HbA1c y la dosis de insulina (U/kg/día) durante la evolución.	155
Figura 63. Correlación entre MAGE calculado por análisis directo de las gráficas y MAGE calculado por software informático ( <i>Glyculator</i> ).	159

Figura 64. Correlación entre el valor MAGE medido por CGMS y el péptido C estimulado en el ingreso.	160
Figura 65. Correlación entre la glucosa media medida por CGMS y la HbA1c en el ingreso.	161

## ANEXO 2. Listado de tablas.

Tabla 1. Valores de referencia de los parámetros de descompensación metabólica.	58
Tabla 2. Variables con recogida no completa de datos.	72
Tabla 3. Número y porcentaje de pacientes procedentes de cada municipio y número de pacientes por 1000 habitantes.	75
Tabla 4. Desencadenantes del debut.	80
Tabla 5. Coexistencia de alergias y enfermedades autoinmunes.	84
Tabla 6. Número y porcentaje de pacientes en los que se determinaron los diferentes anticuerpos pancreáticos.	86
Tabla 7. Número y porcentaje de pacientes con positividad frente a cada uno de los anticuerpos pancreáticos.	87
Tabla 8. Edad en el diagnóstico de diabetes según la autoinmunidad pancreática.	89
Tabla 9. Niveles de péptido C basal según la autoinmunidad pancreática.	97
Tabla 10. Variables analizadas como medidas de descompensación metabólica.	100
Tabla 11. Variables de descompensación metabólica en función del sexo.	106
Tabla 12. Bicarbonato según autoinmunidad pancreática.	107
Tabla 13. Correlación de glucemia con pH y bicarbonato.	111
Tabla 14. Correlación entre número de anticuerpos pancreáticos y péptido C y datos de descompensación metabólica.	112
Tabla 15. Medidas antropométricas.	113
Tabla 16. Categorías de IMC.	118
Tabla 17. IMC en el ingreso y antes del inicio de los síntomas según el sexo.	118
Tabla 18. IMC en el ingreso y pérdida de peso según autoinmunidad pancreática.	120
Tabla 19. Correlación entre las medidas antropométricas y las variables de reserva pancreática y de descompensación metabólica.	122
Tabla 20. Correlación entre el IMC previo a los síntomas y otros datos antropométricos y el tiempo de síntomas previo al ingreso.	122
Tabla 21. Número de inyecciones de insulina en el alta.	125
Tabla 22. Correlación entre la dosis de insulina en el alta y el IMC en el ingreso y la pérdida de peso previa al ingreso.	127
Tabla 23. Evolución de los parámetros en el diagnóstico a lo largo del período analizado.	128
Tabla 24. Evolución de la edad en el diagnóstico.	128
Tabla 25. HbA1c según el año del diagnóstico.	130
Tabla 26. IMC en el ingreso en función del año de diagnóstico.	132
Tabla 27. Días de ingreso según el año del diagnóstico.	133
Tabla 28. Número de inyecciones de insulina en el alta según el año de diagnóstico.	135
Tabla 29. Resumen de las dosis de insulina y la HbA1c durante la evolución.	141

Tabla 30. Correlación entre la HbA1c durante la evolución.	142
Tabla 31. Dosis de insulina (U/kg/día) a los 1 y 2 años de evolución según el sexo.	144
Tabla 32. Dosis de insulina (U/kg/día) en la evolución según la autoinmunidad pancreática en el ingreso.	148
Tabla 33. Correlación entre la dosis de insulina y la HbA1c en la evolución y el péptido C en el diagnóstico.	150
Tabla 34. Dosis de insulina en el alta y la evolución según presencia de CAD.	152
Tabla 35. Correlación entre dosis de insulina (U/kg/día) y HbA1c en la evolución y variables de descompensación metabólica.	153
Tabla 36. Correlación entre dosis de insulina (U/kg/día) en el alta y en la evolución.	154
Tabla 37. Variables en el ingreso y en la evolución en los pacientes con CGMS.	157
Tabla 38. Parámetros de variabilidad glucémica.	158
Tabla 39. Correlación entre MAGE y resto de parámetros de variabilidad glucémica.	159
Tabla 40. HbA1c en el diagnóstico en función de los valores de AUC superior a 180 mg/dl y de porcentaje de tiempo en hiperglucemia medidos por CGMS.	162
Tabla 41. Dosis de insulina en la evolución según el valor de AUC superior a 180 mg/dl medido por CGMS.	163







## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

<sup>1</sup> Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med.* 1986; 314(21): 1360-1368.

<sup>2</sup> De Block CEM, De Leeuw IH, Vertommen JJF, Rooman RPA, Du Caju MVL, Van Campenhout CM, *et al.* Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2001; 126(2): 236-241.

<sup>3</sup> García MA, Giralt P, Fernández B, Benito P. Diferencias evolutivas en pacientes pediátricos con diabetes mellitus de tipo 1 en función de su grupo genético HLA DQ. *Med Clin (Barc).* 2010; 134(9): 381-385.

<sup>4</sup> Eisenbarth GS. Update in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(7): 2403-2407.

<sup>5</sup> Oikarinen M, Tauriainen S, Oikarinen S, Honkanen T, Collin P, Rantala I, *et al.* Type 1 diabetes is associated with enterovirus infection in gut mucosa. *Diabetes.* 2012. 61(3): 687-691.

<sup>6</sup> Kim CS, Song MK, Park JS, Cho MH, Kim HJ, Nam JS, *et al.* The clinical and immunogenetic characteristics of adult-onset type 1 diabetes mellitus in Korea. *Acta Diabetol.* 2007; 44(2): 45-54.

<sup>7</sup> Noble JA, Valdes AM, Varney MD, Carlson, JA, Moonsamy P, Fear AL, *et al.* HLA class I and genetic susceptibility to type 1 diabetes: results from the type 1 diabetes genetics consortium. *Diabetes.* 2010; 59(11): 2972-2979.

<sup>8</sup> Pozzilli P, Strollo R, Barchetta I. Natural history and immunopathogenesis of type 1 diabetes. *Endocrinol Nutr.* 2009; 56(Suppl 4): 50-52.

<sup>9</sup> Pociot F, Akolkar B, Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G, *et al.* Genetics of type 1 diabetes: what's next? *Diabetes.* 2010; 59(7): 1561-1571.

<sup>10</sup> Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, *et al.* HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*. 2008; 57(4): 1084-1092.

<sup>11</sup> Giralt P, Urra JM, Sanabria C, Giralt J, Pérez MJ, Benito P. Diferencias biológicas en la presentación de la diabetes tipo 1A en relación con los marcadores genéticos HLA-DQ. *Med Clin (Barc)*. 2002; 120(1): 6-9.

<sup>12</sup> Couper JJ, Donaghue KC. Phases of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10(Suppl 12): 13-16.

<sup>13</sup> Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am*. 2005; 52(6): 1553-1578.

<sup>14</sup> Mäkinen A, Härkönen T, Ilonen J, Knip M; the Finnish Pediatric Diabetes Register. Characterization of the humoral immune response to islet antigen 2 in children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159(1): 19-26.

<sup>15</sup> Roep BO. The role of T-cells in the pathogenesis of type 1 diabetes: from cause to cure. *Diabetologia*. 2003; 46(3): 305-321.

<sup>16</sup> Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(1): 25-33.

<sup>17</sup> Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, *et al.* The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 17040-17045.

<sup>18</sup> Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 A diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001; 358(9277): 221-229.

<sup>19</sup> Kawasaki E, Matsuura N, Eguchi K. Type 1 diabetes in Japan. *Diabetologia*. 2006; 49(5): 828-836.

<sup>20</sup> Aguilera E, Recasens M, Morínigo RA, Casamitjana R, Oriola J, Ercilla G, *et al.* Características clínicas, metabólicas, inmunológicas y genotípicas de un grupo de adolescentes y adultos con diabetes mellitus tipo 1A. Inicio y pronóstico a corto plazo. *Med Clin (Barc.)*. 2003; 120(4): 121-124.

<sup>21</sup> Soriano P, De Pablos PL. Epidemiología de la diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*. 2007; 54(Suppl 3): 2-7.

<sup>22</sup> López-Siguero JP, Del Pino-De la Fuente A, Martínez-Aedo MJ, Moreno-Molina JA. Increased incidence of type 1 diabetes in the south of Spain. *Diabetes Care*. 2002; 25(6): 1099.

<sup>23</sup> Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Petitti DB, Pihoker C, Rodríguez B, *et al.* Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2008; 121(5): e1258-1266.

<sup>24</sup> Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009; 373(9680): 2027-2033.

<sup>25</sup> Imkampe AK, Gulliford MC. Trends in type 1 diabetes incidence in the UK in 0- to 14-year-olds and in 15- to 34-year-olds, 1991-2008. *Diabet Med*. 2011; 28(7): 811-814.

<sup>26</sup> Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet*. 2008; 371(9626): 1777-1782.

<sup>27</sup> Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, Möllsten A, Dahlquist G, for the Swedish Childhood Diabetes Study Group. Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes. The accelerating increase by time tends to level off in Sweden. *Diabetes*. 2011; 60(2): 577-581.

<sup>28</sup> Pundziute-Lyckå A, Dahlquist G, Nyström L, Arnqvist H, Björk E, Blohmé G, *et al.* The incidence of type I diabetes has not increased but shifted to a younger age at diagnosis in the 0-34 years group in Sweden 1983-1998. *Diabetologia*. 2002; 45(7): 783-791.

<sup>29</sup> Dahlquist GG, Nyström L, Patterson CC. Incidence of type 1 diabetes in Sweden among individuals aged 0-34 years, 1983-2007: an analysis of time trends. *Diabetes Care*. 2011; 34(8): 1754-1759.

<sup>30</sup> Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Cerutti F, Grosso N, De Salvia A, *et al.*; Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. Increasing trend of type I diabetes in children and young adults in the province of Turin (Italy): analysis of age, period and birth cohort effects from 1984 to 1996. *Diabetologia*. 2001; 44(1): 22-25.

<sup>31</sup> Feltbower RG, McKinney PA, Parslow RC, Stephenson CR, Bodansky HJ. Type 1 diabetes in Yorkshire, UK: time trends in 0-14 and 15-29-year-olds, age at onset and age-period-cohort modelling. *Diabet Med*. 2003; 20(6): 437-441.

<sup>32</sup> Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A; Eurodiab Ace Study Group. Geographical variation of presentation of type 1 diabetes in children: the EURODIAB study. *Diabetologia*. 2001; 44(Suppl 3): B75-B80.

<sup>33</sup> Seissler J, de Sonnaville JJ, Morgenthaler NG, Steinbrenner H, Glawe D, *et al.* Immunological heterogeneity in type I diabetes: presence of distinct autoantibody patterns in patients with acute onset and slowly progressive disease. *Diabetologia*. 1998; 41(8): 891-897.

<sup>34</sup> Vermeulen I, Weets I, Asanghanwa M, Ruige J, Van Gaal L, Mathieu C, *et al.* Contribution of antibodies against IA-2 $\beta$  and zinc transporter 8 to classification of diabetes diagnosed under 40 years of age. *Diabetes Care*. 2011; 34(8): 1760-1765.

- <sup>35</sup> Vandewalle CL, Coeckelberghs MI, De Leeuw IH, Du Caju MV, Schuit FC, Pipeleers DG, *et al.* Epidemiology, clinical aspects, and biology of IDDM patients under age 40 years. *Diabetes Care.* 1997; 20(10): 1501-1631.
- <sup>36</sup> Sabbah E, Savola K, Ebeling T, Kulmala P, Vähäsalo P, Ilonen J, *et al.* Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood- and adult-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000; 23(9):1326-1332.
- <sup>37</sup> Borg H, Gottsater A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Sundkvist G. High levels of antigen-specific islet antibodies predict future [beta]-cell failure in patients with onset of diabetes in adult age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(7): 3032-3038.
- <sup>38</sup> Thunander M, Petersson C, Jonzon K, Fornander J, Ossiansson B, Torn C, *et al.* Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg, Sweden. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 82(2): 247-255.
- <sup>39</sup> Karjalainen J, Salmela P, Ilonen J, Surcel HM, Knip M. A comparison of childhood and adult type I diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1989; 320(14): 881-886.
- <sup>40</sup> Xin Y, Yang M, Chen XJ, Tong YJ, Zhang LH. Clinical features at the onset of childhood type 1 diabetes mellitus in Shenyang, China. *J Paediatr Child Health.* 2010; 46(4): 171-175.
- <sup>41</sup> Weets I, Truyen I, Verschraegen I, Van der Auwera B, De Schepper J, Dorchy H, *et al.* Belgian Diabetes Registry. Sex- and season-dependent differences in C-peptide levels at diagnosis of immune-mediated type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2006; 49(6): 1158-1162.
- <sup>42</sup> Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2005; 6(2): 75-78.

<sup>43</sup> Fava D, Gardner S, Pyke D, David R, Leslie RDG. Evidence that the age of diagnosis of IDDM is genetically determined. *Diabetes Care*. 1998; 21(6): 925-929.

<sup>44</sup> Howson JM, Rosinger S, Smyth DJ, Boehm BO; the ADBW-END Study Group, Todd JA. Genetic analysis of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes*. 2011; 60(10): 2645-2653.

<sup>45</sup> Tridgell DM, Spiekerman C, Wang RS, Greenbaum CJ. Interaction of onset and duration of diabetes on the percent of GAD and IA-2 antibody-positive subjects in the Type 1 Diabetes Genetics Consortium Database. *Diabetes Care*. 2011; 34(4): 988-993.

<sup>46</sup> Wang J, Miao D, Babu S, Yu J, Barker J, Klingensmith J, *et al.* Prevalence of autoantibody-negative diabetes is not rare at all ages and increases with older age and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(1): 88-92.

<sup>47</sup> Sabbah E, Savola K, Kulmala P, Veijola R, Vahasalo P, Karjalainen J, *et al.* Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(5): 1534-1539.

<sup>48</sup> Roth J, Whitford I, Dankner R, Szulc AL. How the immunoassay transformed C-peptide from a duckling into a swan. *Diabetologia*. 2012; 55(4): 865-869.

<sup>49</sup> Ludvigsson J, Carlsson A, Forsander G, Ivarsson S, Kockum I, Lernmark A, *et al* C-peptide in the classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2012; 13(1): 45-50.

<sup>50</sup> Sherry NA, Tsai EB, Herold KC. Natural history of [beta]-cell function in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005; 54(Suppl 2): S32-S39.

<sup>51</sup> Palmer JP. C-peptide in the natural history of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009. 25(4): 325-328.

<sup>52</sup> Torn C, Landin-Olsson M, Lernmark A, Palmer JP, Arnqvist HJ, Blohme G, *et al.* Prognostic factors for the course of beta cell function in autoimmune diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(12): 4619-4623.

<sup>53</sup> Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, Herold KC, Jansa LD, Kolb H, *et al.* C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function. *Diabetes.* 2004; 53(1): 250-264.

<sup>54</sup> Caillat-Zucman S, Garchon HJ, Timsit J, Assan R, Boitard C, Djilali-Saiah I, *et al.* Age-dependent HLA genetic heterogeneity of type 1 insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1992; 90(6): 2242-2250.

<sup>55</sup> Leslie RD. Predicting adult-onset autoimmune diabetes: clarity from complexity. *Diabetes* 2010; 59(2): 330-331.

<sup>56</sup> Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care.* 2011; 34(8): 1878-1884.

<sup>57</sup> Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003; 26(Suppl 1): S5-20.

<sup>58</sup> Furlanos S, Varney MD, Tait BD, Morahan G, Honeyman MC, Colman PG, *et al.* The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care.* 2008; 31(8): 1546-1549.

<sup>59</sup> Ma RC, Chan JC. Diabetes: incidence of childhood type 1 diabetes: a worrying trend. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5(10): 529-530.

<sup>60</sup> Forlenza GP, Rewers M. The epidemic of type 1 diabetes: what is it telling us? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011; 18(4): 248-251.

<sup>61</sup> Sandhu N, Witmans MB, Lemay JF, Crawford S, Jadavji N, Pacaud D. Prevalence of overweight and obesity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008; 21(7): 631-640.

<sup>62</sup> Beato P, Rodríguez P, Guzmán C, Rasero I, Cordero V, Cabanillas MO. Nutritional assessment in type 1 diabetic patients. *Obes Rev.* 2010; 11(Suppl 1): 360.

<sup>63</sup> Hyppönen E, Virtanen SM, Kenward MG, Knip M, Akerblom HK; Childhood Diabetes in Finland Study Group. Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. *Diabetes Care.* 2000; 23(12): 1755-1760.

<sup>64</sup> Gale EA. Spring harvest? Reflections on the rise of type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2005; 48(12): 2445-2450.

<sup>65</sup> Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type I and type II diabetes. *Diabetologia.* 2001; 44(7): 914-922.

<sup>66</sup> Tuomi T. Type 1 and Type 2 diabetes: what do they have in common? *Diabetes.* 2005; 54(Suppl 2): S40-S45.

<sup>67</sup> Dabelea D, D'Agostino RB Jr, Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ, Imperatore G, Dolan LM, *et al.*; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Testing the accelerator hypothesis: body size, b-cell function, and age at onset of type 1 (autoimmune) diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29(2): 290-294.

<sup>68</sup> Verbeeten KC, Elks CE, Daneman D, Ong KK. Association between childhood obesity and subsequent type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2011; 28(1): 10-18.

<sup>69</sup> Betts P, Mulligan J, Ward P, Smith B, Wilkin T. Increasing body weight predicts the earlier onset of insulin-dependant diabetes in childhood: testing the 'accelerator hypothesis' (2). *Diabet Med.* 2005; 22(2): 144-151.



<sup>70</sup> Pozzilli P, Buzzetti R. A new expression of diabetes: double diabetes. *Trends in Endocrinol Metab.* 2007; 18(2): 52-57.

<sup>71</sup> Pozzilli P, Guglielmi C, Pronina E, Petraikina E. Double or hybrid diabetes associated with an increase in type 1 and type 2 diabetes in children and youths. *Pediatr Diabetes.* 2007; 8(Suppl 9): 88-95.

<sup>72</sup> Bowden SA, Hoffman RP. Triple diabetes: coexistence of type 1 diabetes mellitus and a novel mutation in the gene responsible for MODY3 in an overweight adolescent. *Pediatr Diabetes.* 2008; 9(2): 162-164.

<sup>73</sup> Guglielmi C, Astorri E, Portuesi R, Bombardieri M, Valorani M, Pozzilli P. A diet rich in protein and poor in starch with reduced food intake prevents diabetes in the NOD mouse: the significance of Reg gene expression in the pancreas. *Diabetologia.* 2008; 51(Suppl 1): S229.

<sup>74</sup> Gale EA. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia.* 2005; 48(11): 2195-2199.

<sup>75</sup> Pozzilli P, Guglielmi C, Caprio S, Buzzetti R. Obesity, autoimmunity, and double diabetes in youth. *Diabetes Care.* 2011; 34(Suppl 2): S166-170.

<sup>76</sup> Ize-Ludlow D, Sperling MA. The classification of diabetes mellitus: a conceptual framework. *Pediatr Clin North Am.* 2005; 52(6): 1533-1552.

<sup>77</sup> Gale EA. Declassifying diabetes. *Diabetologia.* 2006; 49(9): 1989-1995.

<sup>78</sup> Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, Lambeth HC, Stentz F, Bush A, *et al.* Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care.* 2003; 26(4): 1181-1185.

<sup>79</sup> Mehmet M, Ozlem K, Levent T, Alper D, Elif G, Yilmaz K, *et al.* Screening frequency of celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Turkey and comparison with last surveys. *Endocrinologist.* 2010; 20(4):171-173.

<sup>80</sup> Fasy EA, Umpierrez G. Celiac disease: an important comorbidity associated with type 1 diabetes. *Clin Diabetes*. 2008; 26(2): 85-87.

<sup>81</sup> Sud S, Marcon M, Assor E, Palmert MR, Daneman D, Mahmud FH. Celiac disease and pediatric type 1 diabetes: diagnostic and treatment dilemmas. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010; 2010:161285. Epub 2010 Jun 23.

<sup>82</sup> The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329(14): 977-986.

<sup>83</sup> Rosenbauer J, Dost A, Karges B, Hungele A, Stahl A, Bächle C, *et al*. Improved metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes: A trend analysis using prospective multicenter data from Germany and Austria. *Diabetes Care*. 2012; 35(1): 80-86.

<sup>84</sup> Viswanathan V, Sneeringer MR, Miller A, Eugster EA, DiMeglio LA. The utility of hemoglobin A1c at diagnosis for prediction of future glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 92(1): 65-68.

<sup>85</sup> Thompson SJ, Auslander WF, White NH. Comparison of single-mother and two-parent families on metabolic control of children with diabetes. *Diabetes Care*. 2001, 24(2): 234-238.

<sup>86</sup> Mortensen HB, Swift PGF, Holl RW, Hougaard P, Hansen L, Bjoerndalen H, *et al*. Multinational study in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes: association of age, ketoacidosis, HLA status, and autoantibodies on residual beta-cell function and glycemic control 12 months after diagnosis. *Pediatr Diabetes*. 2010; 11(4): 218-226.

<sup>87</sup> Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M, Messina MF, Ruggeri C, Arrigo T, *et al*. Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon

frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis. *Diabetes Nutr Metab.* 2002; 15(4): 246-251.

<sup>88</sup> Johannesen J, Lyngsøe L, Rida H, Andersen ML, Lauridsen MH, Hertz B, *et al.* Diabetic ketoacidosis at onset of T1DM associates to futures HbA1c levels. *Pediatr Diabetes.* 2010; 11(Suppl 14): 33-34.

<sup>89</sup> Bowden SA, Duck MM, Hoffman RP. Young children (< 5 years) and adolescents (> 12 years) with type 1 diabetes mellitus have low rate of partial remission: diabetic ketoacidosis is an important risk factor. *Pediatr Diabetes.* 2008; 3(3 Pt 1): 197-201.

<sup>90</sup> Bober E, Dundar B, Buyukgebiz A. Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14(4): 435-441.

<sup>91</sup> Ampudia-Blasco FJ. Hiperglucemia posprandial y variabilidad glucémica: nuevos objetivos de control en la diabetes. *Av Diabetol.* 2010; 26(Suppl 1): 29-34.

<sup>92</sup> Ceriello A. Glycemic variability: a new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting. *Av. Diabetol.* 2010; 26(4): 222-225.

<sup>93</sup> Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, *et al.* Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2008; 57(5): 1349-1354.

<sup>94</sup> Marling CR, Shubrook JH, Vernier SJ, Wiley MT, Schwartz FL. Characterizing blood glucose variability using new metrics with continuous glucose monitoring data. *J Diabetes Sci Technol.* 2011; 5(4): 871-878.

<sup>95</sup> Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29(7): 1486-1490.

<sup>96</sup> Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Glucose variability and diabetes complication risk: we need to know the answer. *Diabet Med.* 2010; 27(8): 868-871.

<sup>97</sup> Bragd J, Adamson U, Bäcklund LB, Lins PE, Moberg E, Oskarsson P. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes Metab.* 2008; 34(6 Pt 1): 612-616.

<sup>98</sup> Siegelaar S, Kilpatrick E, Rigby A, Atkin S, Hoekstra J, DeVries J. Glucose variability does not contribute to the development of peripheral and autonomic neuropathy in type 1 diabetes: data from the DCCT. *Diabetologia.* 2009; 52(10): 2229-2232.

<sup>99</sup> Giménez M, Gilabert R, Lara M, Conget I. Preclinical arterial disease in patients with type 1 diabetes without other major cardiovascular risk factors or micro-/ macrovascular disease. *Diab Vasc Dis Res.* 2011; 8(1): 5-11.

<sup>100</sup> Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50(12): 2553-2561.

<sup>101</sup> Sassa M, Yamada Y, Hosokawa M, Fukuda K, Fujimoto S, Toyoda K, *et al.* Glycemic instability in type 1 diabetic patients: Possible role of ketosis or ketoacidosis at onset of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 81(2): 190-195.

<sup>102</sup> Penckofer S, Quinn L, Byrn M, Ferrans C, Miller M, Strange P. Does glycemic variability impact mood and quality of life? *Diabetes Technol Ther.* 2012, 14(4): 303-310.

<sup>103</sup> Standl E, Schnell O, Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and glycemic variability: should we care? *Diabetes Care.* 2011; 34(Suppl 2): S120-127.

<sup>104</sup> Cameron FJ, Donath SM, Baghurst PA. Measuring glycaemic variation. *Curr Diabetes Rev.* 2010; 6(1): 17-26.

<sup>105</sup> Cameron FJ, Baghurst PA, Rodbard D. Assessing glycemic variation: why, when and how? *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010; 7(Suppl 3): 432-444.

<sup>106</sup> Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability; does it matter?. *Endocr Rev.* 2010; 31(2): 171-182.

<sup>107</sup> Weber C, Schnell O. The assessment of glycemic variability and its impact on diabetes-related complications: an overview. *Diabetes Technol Ther.* 2009; 11(10): 623-633.

<sup>108</sup> Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes.* 1970; 19(9): 644-655.

<sup>109</sup> Service FJ, O'Brien PC, Rizza RA. Measurements of glucose control. *Diabetes Care.* 1987; 10(3): 225-237.

<sup>110</sup> Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, *et al.* Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 2006; 295(14): 1681-1687.

<sup>111</sup> Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care.* 2008; 31(Suppl 2): S150-S154.

<sup>112</sup> Wentholt IME, Kulik W, Michels RPJ, Hoekstra JBL, DeVries JH. Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2008; 51(1): 183-190.

<sup>113</sup> Monnier L, Colette C, Mas E, Michel F, Cristol JP, Boegner C, *et al.* Regulation of oxidative stress by glycaemic control: evidence for an independent inhibitory effect of insulin therapy. *Diabetologia.* 2010; 53(3): 562-571.

<sup>114</sup> Monnier L, Colette C, Owens D. The glyceimic triumvirate and diabetic complications: Is the whole greater than the sum of its component parts? *Diabetes Res Clin Pract.* 2012. 95(3): 303-311.

<sup>115</sup> Monnier L, Colette C, Boegner C, Pham TC, Lapinski H, Boniface H. Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes: why? when? whom? *Diabetes Metab.* 2007; 33(4): 247-252.

<sup>116</sup> Conget I, Giménez M. Real-time continuous glucose monitoring. Panacea or just a distraction. *Av Diabetol* 2010; 26(2): 71-72.

<sup>117</sup> Méndez Pérez P, Hernández R, Núñez M, Pérez C. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en el Hospital Materno Infantil de Badajoz. *Vox Paediatrica.* 2005; 13(2): 31-38.

<sup>118</sup> Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, *et al.* Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA.* 2007; 297(24): 2716-2724.

<sup>119</sup> Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998; 15(7): 539-553.

<sup>120</sup> Hosszúfalusi N, Vatay A, Rajczy K, Prohászka Z, Pozsonyi E, Horváth L, *et al.* Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care.* 2003; 26(2): 452-457.

<sup>121</sup> Montanya E, Fernández-Castañer M, Soler J. Improved metabolic control preserved beta-cell function two years after diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 1997; 23(4): 314-319.

<sup>122</sup> American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2001; 24(1): 154-161.

<sup>123</sup> Pinkey JH, Bingley PJ, Sawtell PA, Dunger DB, Gale EA. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: a prospective population-based study. *Diabetologia*. 1994; 37(1): 70-74.

<sup>124</sup> Mastrototaro J. The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999; 12(Suppl 3): 751-758.

<sup>125</sup> Czerwoniuk D, Fendler W, Walenciak L, Mlynarski W. GlyCulator: A glyceemic variability calculation tool for continuous glucose monitoring data. *J Diabetes Sci Technol*. 2011; 5(2): 447-451.

<sup>126</sup> Zapata C, Losfablos F, de Diego P, Crespo C, Trincado P, Playán J. Estudio epidemiológico de pacientes ingresados por debut de diabetes mellitus tipo 1 en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza. *Endocrinol Nutr*. 2008; 55(Suppl 5): 24.

<sup>127</sup> Schölin A, Berne C, Schavarcz E, Karlsson FA, Björk E. Factors predicting clinical remission in adult patients with type 1 diabetes. *J Intern Med*. 1999; 245(2): 155-162.

<sup>128</sup> Kyvik KO, Nystrom L, Gorus F, Songini M, Oestman J, Castell C, *et al*. The epidemiology of type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. *Diabetologia*. 2004; 47(3): 377-384.

<sup>129</sup> Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia*. 2001; 44(1): 3-15.

<sup>130</sup> Weets I, De Leeuw IH, Du Caju MV, Rooman R, Keymeulen B, Mathieu C, *et al*. The incidence of type 1 diabetes in the age group 0-39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000: evidence for earlier disease manifestation. *Diabetes Care*. 2002; 25(5): 840-846.

<sup>131</sup> Neu A, Eehalt S, Willasch A, Kehrler M, Hub R, Ranke MB. Varying clinical presentations at onset of type 1 diabetes mellitus in children -

epidemiological evidence for different subtypes of the disease? *Pediatr Diabetes*. 2001; 2(4): 147-153.

<sup>132</sup> Martínez MA, Acosta D, Cózar MV, Soto A, González D, Venegas E, *et al*. Patrones estacionales en la incidencia de diabetes mellitus tipo 1. *Av Diabetol*. 2000; 16(Suppl 1): 40.

<sup>133</sup> Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyoty H, Vaarala O, Akerblom H. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005; 54(Suppl 2): S125-S136.

<sup>134</sup> Littorin B, Sundkvist G, Nyström L, Carlson A, Landin-Olsson M, Ostman J, *et al*. Family characteristics and life events before the onset of autoimmune type 1 diabetes in young adults: a nationwide study. *Diabetes Care*. 2001; 24(6): 1033-1037.

<sup>135</sup> Wales JK. Does psychological stress cause diabetes? *Diabet Med*. 1995; 12(2): 109-112.

<sup>136</sup> Hägglöf B, Blom L, Dahlquist G, Ionnberg G, Sahlin B. The Swedish childhood diabetes register: indication of severe psychological stress as a risk factor for type 1 IDDM in childhood. *Diabetologia*. 1991; 34(8): 579-583.

<sup>137</sup> Nakamura K, Kawasaki E, Imagawa A, Awata T, Ikegami H, Uchigata Y, *et al*. Type 1 diabetes and interferon therapy: a nationwide survey in Japan. *Diabetes Care*. 2011; 34(9): 2084-2089.

<sup>138</sup> Levy-Marchal C, Papoz L, Beaufort C, Doutreix J, Froment V, Voirin J, *et al*. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabet Med*. 1992; 9(3): 279-284.

<sup>139</sup> Pardo C, García C, Moreno O, López P, Meoro A. Debut de diabetes mellitus en el adulto en situación cetósica. Factores predictores del tipo de diabetes. *Endocrinol Nutr*. 2002; 49(Suppl 1): 31-32.



<sup>140</sup> Losfablos F, de Castro P, Crespo C, de Diego P, Trincado P, Sanz A. Características clínicas de los pacientes ingresados por diabetes mellitus tipo 1 de inicio en el Hospital Miguel Servet. *Endocrinol Nutr.* 2008; 55(Suppl 5): 23.

<sup>141</sup> Pilacinski S, Adler AI, Zozulinska-Ziolkiewicz DA, Gawrecki A, Wierusz-Wysocka B. Smoking and other factors associated with short-term partial remission of type 1 diabetes in adults. *Diabet Med.* 2012; 29(4): 464-469.

<sup>142</sup> Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J, for the ABIS Study Group. Asthma and allergic symptoms and type 1 diabetes-related autoantibodies in 2.5-yr-old children. *Pediatr Diabetes.* 2011; 12(7): 604-610.

<sup>143</sup> Kero J, Gissler M, Hemminki E, Isolauri E. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 781-783.

<sup>144</sup> Stene LC, Nafstad P. Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma. *Lancet* 2001; 357: 607-608.

<sup>145</sup> Fernández-Castañer M, Molina A, Lopez-Jimenez L, Gomez JM, Soler J. Clinical presentation and early course of type one diabetes in patients with and without thyroid autoimmunity. *Diabetes Care.* 1999; 22(3): 377-381.

<sup>146</sup> Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ, *et al.* Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care.* 2011; 34(5): 1211-1213.

<sup>147</sup> Jin P, Huang G, Lin J, Yang L, Xiang B, Zhou W, *et al.* High titre of antiglutamic acid decarboxylase autoantibody is a strong predictor of the development of thyroid autoimmunity in patients with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 74(5): 587-592.

<sup>148</sup> Barker JM. Type 1 diabetes associated autoimmunity: natural history, genetic associations and screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(4): 1210-1217.

<sup>149</sup> Weetman AP. Diseases associated with thyroid autoimmunity: explanations for the expanding spectrum. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 2011; 74(4): 411-418.

<sup>150</sup> González GC, Capel I, Rodríguez-Espinosa J, Mauricio D, de Leiva A, Perez A. Thyroid autoimmunity at onset of type 1 diabetes as a predictor of thyroid dysfunction. *Diabetes Care.* 2007; 30(6): 1611-1612.

<sup>151</sup> Jaeger C, Hatziagelaki E, Petzoldt R, Bretzel RG. Comparative analysis of organ-specific autoantibodies and celiac disease-associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first-degree relatives, and healthy control subjects. *Diabetes Care.* 2001; 24(1): 27-32.

<sup>152</sup> American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2011. *Diabetes Care.* 2011; 34(Suppl 1): S11-61.

<sup>153</sup> Aguilera E, Morinigo R, Recasens M, Fernández-Balsells J, Vidal R, Casamitjana R, *et al.* Pronóstico a corto plazo (1 año) del control metabólico y de la función beta pancreática en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (inmunológicamente negativa). *Av diabetol.* 2000; 16(Suppl 1): 15-16.

<sup>154</sup> Fajardo C, Carles C, Sánchez-Cuenca JM, Carmena E, Ferrer JC, Puig N. Asociación entre marcadores de autoinmunidad y haplotipos de riesgo en la diabetes tipo 1. *Av Diabetol.* 2000; 16(Suppl 1): 13.

<sup>155</sup> Álvarez E, Rodríguez D, Rodríguez R, Luna R, Chamorro JL, Requeijo R, *et al.* Autoanticuerpos anti GAD y anti IA-2 en diabetes mellitus tipo 1. *Endocrinol Nutr.* 2003; 50(Suppl 2): 22-87.

<sup>156</sup> Winter WE, Harris N, Schatz D. Immunological markers in the diagnosis and prediction of autoimmune type 1a diabetes. *Clin Diabetes*. 2002; 20(4): 183-191.

<sup>157</sup> Landin-Olsson M, Arnqvist HJ, Blohmé G, Littorin B, Lithner F, Nyström L, *et al.* Appearance of islet cell autoantibodies after clinical diagnosis of diabetes mellitus. *Autoimmunity*. 1999; 29(1): 57-63.

<sup>158</sup> Decochez K, Tits J, Coolens JL, Van Gaal L, Krzentowski G, Winnock F, *et al.* High frequency of persisting or increasing islet-specific autoantibody levels after diagnosis of type 1 diabetes presenting before 40 years of age. *Diabetes Care*. 2000; 23(6): 838-844.

<sup>159</sup> Weets I, Siraux V, Daubresse JC, De Leeuw IH, Féry F, Keymeulen B, *et al.*; Belgian Diabetes Registry. Relation between disease phenotype and HLA-DQ genotype in diabetic patients diagnosed in early adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(6): 2597-2605.

<sup>160</sup> Hameed S, Ellard S, Woodhead HJ, Neville KA, Walker JL, Craig ME, *et al.* Persistently autoantibody negative (PAN) type 1 diabetes mellitus in children. *Pediatr Diabetes*. 2011; 12(3 Pt 1): 142-149.

<sup>161</sup> Dabelea D, Pihoker C, Talton JW, D'Agostino RB Jr, Fujimoto W, Klingensmith GJ, *et al.* Etiological approach to characterization of diabetes type. The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2011; 34(7): 1628-1633.

<sup>162</sup> González E, Hinojosa MC, Inglada L. Diabetes mellitus tipo 1 y 2: etiopatogenia, formas de comienzo, manifestaciones clínicas, historia natural. *Medicine*. 2008; 10(17): 1091-1101.

<sup>163</sup> Fajardo C, Carmona E, Sánchez-Cuenca, Ferrer JC, Campos V, Moreno F, Piñón F. Formas de comienzo de la diabetes tipo 1 según edad: diferencias clínicas e inmunológicas. *Endocrinol Nutr*. 1999; 46(Suppl 1): 3.

<sup>164</sup> Graham J, Hagopian WA, Kockum I, Li LS, Lowe RM, Schaefer JB, *et al.* Diabetes Incidence in Sweden Study Group; Swedish Childhood Diabetes Study Group. Genetic effects on age-dependent onset and islet cell autoantibody markers in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51(5): 1346-1356.

<sup>165</sup> Sabbah E, Kulmala P, Veijola R, Vahasalo P, Karjalainen J, Tuomilehto-Wolf E, *et al.* Glutamic acid decarboxylase antibodies in relation to other autoantibodies and genetic risk markers in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81(7): 2455-2459.

<sup>166</sup> Kordonouri, O, Charpentier N, Hartmann, R. GADA positivity at onset of type 1 diabetes is a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis. *Pediatric Diabetes*. 2011; 12(1): 31-33.

<sup>167</sup> Eisenbarth GS, McCulloch DK. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. 2012 Up to date®.

<sup>168</sup> Aguilera E, Casamitjana R, Ercilla G, Oriola J, Gomis R, Conget I. Adult-Onset Atypical (Type 1) Diabetes: Additional insights and differences with type 1A diabetes in a European Mediterranean population. *Diabetes Care*. 2004; 27(5): 1108-1114.

<sup>169</sup> Domínguez MS, Ruiz de Adana S, González M, Lainez M, Gonzalo I, González MJ, *et al.* Evaluación del tratamiento inicial en los diabéticos tipo 1 en una consulta específica de debut. *Endocrinol Nutr*. 2007; 54(Espec Congr): 15.

<sup>170</sup> Rosário PW, Reis JS, Amim R, Fagundes TA, Calsolari MR, Silva SC *et al.* Comparison of clinical and laboratory characteristics between adult-onset type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2005; 28(7): 1803-1804.

<sup>171</sup> Quintana MB, García JA, Saldaño E, Santamaría J, Gaztambide S. ¿La reserva pancreática al debut de DM puede predecir su evolución posterior? *Endocrinol Nutr*. 2005; 52(Espec Congr): 37.

<sup>172</sup> Katz LE, Jawad AF, Ganesh J, Abraham M, Murphy K, Lipman TH. Fasting c-peptide and insulin-like growth factor-binding protein-1 levels help to distinguish childhood type 1 and type 2 diabetes at diagnosis. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8(2): 53-59.

<sup>173</sup> Bizzarri C, Benevento D, Ciampalini P, Patera Ippolita P, Schiaffini R, Migliaccio A, *et al.* Clinical presentation and autoimmune characteristics of very young children at the onset of type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010; 23(11): 1151-1158.

<sup>174</sup> Ferrer JC, Fajardo D, Antonio, P, Rodríguez-Ineba A, Campos V, Merino F, *et al.* El péptido C basal vs test de glucagón en la evaluación de la reserva pancreática en dm tipo 1. *Av Diabetol*. 2000; 16(Suppl 1): 47.

<sup>175</sup> Spoletini M, Petrone A, Zampetti S, Capizzi M, Zavarella S, Osborn J, *et al.* Low-risk HLA genotype in type 1 diabetes is associated with less destruction of pancreatic B-cells 12 months after diagnosis. *Diabet Med*. 2007; 24(12): 1487-1490.

<sup>176</sup> Thunander M, Törn C, Petersson C, Ossiansson B, Fornander J, Landin-Olsson M. Levels of C-peptide, body mass index and age, and their usefulness in classification of diabetes in relation to autoimmunity, in adults with newly diagnosed diabetes in Kronoberg, Sweden. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166(6): 1021-1029.

<sup>177</sup> Hekkala A, Knip M, Veijola R. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children in Northern Finland: temporal changes over 20 years. *Diabetes Care*. 2007. 30(4); 861-866.

<sup>178</sup> Jiménez MR, García E, Chamizo B, Sánchez MM, Lendínez F, Gómez JL, *et al.* Diabetes tipo 1 en la edad pediátrica: características al debut. *Anales Españoles de Pediatría*. 2001; 54(Suppl 5): 6.

<sup>179</sup> Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. *Arch Dis Child*. 1996; 75(5): 410-415.

<sup>180</sup> Schober E, Rami B, Waldhoer T; Austrian Diabetes Incidence Study Group. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children in 1989-2008: a population-based analysis. *Diabetologia*. 2010; 53(6): 1057-1061.

<sup>181</sup> Neu A, Hofer SE, Karges B, Oeverink R, Rosenbauer J, Holl RW, *et al*. Ketoacidosis at diabetes onset is still frequent in children and adolescents: a multicenter analysis of 14,664 patients from 106 institutions. *Diabetes Care*. 2009; 32(9): 1647-1648.

<sup>182</sup> Hekkala A, Reunanen A, Koski M, Knip M, Veijola R and for the Finnish Pediatric Diabetes Register. Age-related differences in the frequency of ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2010; 33(7):1500-1502.

<sup>183</sup> Parkkola A, Härkönen T, Ryhänen SJ, Ilonen J, Knip M; the Finnish Pediatric Diabetes Register. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care*. 2012 Oct 1. Epub ahead of print.

<sup>184</sup> Mallare JT, Cordice CC, Ryan BA, Carey DE, Kreitzer PM, Frank GR. Identifying risk factors for the development of diabetic ketoacidosis in new onset type 1 diabetes mellitus. *Clin Pediatr (Phila)*. 2003; 42(7): 591-597.

<sup>185</sup> American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011; 34(Suppl 1): S62-69.

<sup>186</sup> Samuelsson U, Stenhammar L. Clinical characteristics at onset of type 1 diabetes in children diagnosed between 1977 and 2001 in the south-east region of Sweden. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005; 68(1): 49-55.

<sup>187</sup> Rica I, Gómez M, Goikoetxea I, Vela A, Martul P. ¿Está cambiado la presentación al debut de la diabetes mellitus tipo 1 infantil? *Av Diabetol.* 2000; 16(Suppl 1): 9-10.

<sup>188</sup> Jackson W, Hofman PL, Robinson EM, Elliot RB, Pichler CC, Cutfield WS. The changing presentation of children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2001; 2(4):154-159.

<sup>189</sup> Govan L, Wu O, Briggs A, Colhoun HM, Fischbacher CM, Leese GP, *et al.* Achieved levels of HbA1c and likelihood of hospital admission in people with type 1 diabetes in the Scottish population. *Diabetes Care.* 2012; 34(9): 1992-1997.

<sup>190</sup> Shalitin S, Phillip M. Which factors predict glycemic control in children diagnosed with type 1 diabetes before 6.5 years of age? *Acta Diabetol.* 2011; 49(5): 355-365.

<sup>191</sup> Edge JA, James T, Shine B. Persistent individual tracking within overall improvement in HbA1c in a UK paediatric diabetes clinic over 15 years. *Diabet Med.* 2010; 27(11): 1284-1288.

<sup>192</sup> Ortega E, Mauricio D, Ortiz A, Cubero JM, Carreras G. Prevalencia y características de los subtipos de diabetes tipo 1 según la presencia de marcadores de autoinmunidad. *Av Diabetol.* 2000; 16(Suppl 1): 13.

<sup>193</sup> Juvenile Diabetes Research Foundation. Continuous Glucose Monitoring Study Group. Variation of interstitial glucose measurements assessed by continuous glucose monitors in healthy, nondiabetic individuals. *Diabetes Care.* 2010; 33(6): 1297-1299.

<sup>194</sup> Service FJ, Nelson RL. Characteristics of glycemic stability. *Diabetes Care.* 1980; 3(1): 58-62.

<sup>195</sup> Zhou J, Li H, Ran X, Yang W, Li Q, Peng Y, Li Y, *et al.* Establishment of normal reference ranges for glycemic variability in Chinese subjects using continuous glucose monitoring. *Med Sci Monit.* 2011; 17(1): CR9-C13.

<sup>196</sup> Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal reference range for mean tissue glucose and glyceemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther.* 2011; 13(9): 921-928.

<sup>197</sup> Fritzsche G, Kohnert KD, Heinke P, Vogt L, Salzsieder E. The use of a computer program to calculate the mean amplitude of glyceemic excursions. *Diabetes Technol Ther.* 2011; 13(3): 319-325.

<sup>198</sup> Buscemi S, Re A, Batsis JA, Arnone M, Mattina A, Cerasola G, *et al.* Glycaemic variability using continuous glucose monitoring and endothelial function in the metabolic syndrome and in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2010; 27(8): 872-878.