



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
fin de grao

**Factores de risco cardiovascular nunha poboación con diabetes mellitus tipo 1**

**Factores de riesgo cardiovascular en una población con diabetes mellitus tipo 1**

**Cardiovascular risk factors in a population with type 1 diabetes mellitus**

**Autor:** Santiago González López

**Titor:** Miguel Ángel Martínez Olmos

**Cotitoras:** María Gemma Rodríguez Carnero; Antía Fernández Pombo

**Departamento:** Psiquiatría, Radioloxía, Saúde Pública, Enfermaría e Medicina

Defensa: 21 de xuño de 2022



## ÍNDICE DE CONTIDOS

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>8</b>
<b>2. RISCO CARDIOVASCULAR E ENFERMIDADE CARDIOVASCULAR.....</b>	<b>8</b>
<b>3. FACTORES DE RISCO CARDIOVASCULAR.....</b>	<b>10</b>
3.2. HIPERGLICEMIA .....	11
3.2. HIPOGLICEMIA.....	12
3.3. VARIABILIDADE GLICÉMICA .....	13
3.4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL .....	14
3.5. OBESIDADE .....	15
3.6. RESISTENCIA Á INSULINA .....	17
3.7. DISLIPEMIA .....	18
3.8. ATROSCLEROSE SUBCLÍNICA .....	19
3.9. TABAQUISMO.....	21
3.10. ASOCIACIÓN DOUTRAS ENFERMIDADES AUTOINMUNES.....	22
<b>4. ESTIMACIÓN DO RISCO CARDIOVASCULAR .....</b>	<b>22</b>
<b>5. XUSTIFICACIÓN, HIPÓTESE E OBXECTIVOS.....</b>	<b>25</b>
<b>6. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>26</b>
6.1. TIPO DE ESTUDO .....	26
6.2. DESCRICIÓN DA INTERVENCIÓN.....	26
6.3. VARIABLES DO ESTUDO.....	26
6.4. CÁLCULO DO TAMAÑO MOSTRAL.....	28
6.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
6.6. ASPECTOS ÉTICO-LEGAIS.....	28
<b>7. RESULTADOS .....</b>	<b>28</b>
<b>8. DISCUSIÓN .....</b>	<b>33</b>
8.1. ENFERMIDADE CARDIOVASCULAR .....	33
8.2. HIPERGLICEMIA .....	33
8.3. HIPOGLICEMIA.....	34
8.4. VARIABILIDADE GLICÉMICA .....	34
8.7. COMPLICACIÓNS MICROVASCULARES .....	35
8.5. HIPERTENSIÓN ARTERIAL .....	35
8.6. OBESIDADE .....	36
8.8. DISLIPEMIA .....	36
8.9. ATROSCLEROSE SUBCLÍNICA .....	38
8.10. TABAQUISMO.....	38
8.11. ASOCIACIÓN DOUTRAS ENFERMIDADES AUTOINMUNES.....	38
<b>9. LIMITACIÓNS E FORTALEZAS .....</b>	<b>39</b>
<b>10. CONCLUSIÓNS .....</b>	<b>39</b>
<b>11. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>41</b>

## RESUMO

A principal causa de morte nos pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é a enfermidade cardiovascular (ECV). A diferenza da diabetes mellitus tipo 2 (DM2), na que o aumento do risco cardiovascular pode explicarse pola asociación da enfermidade con factores de risco cardiovascular (FRCV) clásicamente ligados á ECV, os FRCV tradicionais non bastan para explicar a elevada prevalencia de eventos cardiovasculares que presentan as persoas con DM1. Isto implica que a DM1 produce un aumento do risco cardiovascular mediante FRCV específicos da enfermidade. No presente estudo analizamos a prevalencia de ECV e os distintos FRCV nunha poboación de 1252 pacientes con DM1 na nosa área sanitaria. Os nosos doentes con DM1 amosaron unhas cifras de prevalencia similares ás dispoñibles na literatura científica, o que confirma o seu alto risco cardiovascular. Os FRCV dos nosos pacientes con DM1 están sendo abordados terapéuticamente de maneira insuficiente e tardía, fronte á abordaxe precoz que recomendan as actuais guías de práctica clínica no seno da DM1.

**Palabras clave:** “diabetes mellitus tipo 1”, “risco cardiovascular”, “enfermidade cardiovascular”, “prevalencia”, “hiperglicemia”, “dislipemia”.

## RESUMEN

La principal causa de muerte en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es la enfermedad cardiovascular (ECV). Los pacientes con DM1 presentan una mayor prevalencia de ECV que la población general. A diferencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), en la que el aumento del riesgo cardiovascular puede explicarse por la asociación de la enfermedad con factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicamente ligados a la ECV, los FRCV tradicionales no bastan para explicar la elevada prevalencia de eventos cardiovasculares que presentan las personas con DM1. Esto implica que la DM1 produce un aumento del riesgo cardiovascular mediante FRCV específicos de la enfermedad. En el presente estudio hemos analizado la prevalencia de ECV y los distintos FRCV en una población de 1252 pacientes con DM1 de nuestra área sanitaria. Nuestros pacientes con DM1 han mostrado unas cifras de prevalencia similares a las disponibles en la literatura científica, lo que confirma su alto riesgo cardiovascular. Los FRCV de nuestros pacientes con DM1 están siendo abordados terapéuticamente de manera insuficiente y tardía, frente al abordaje precoz que recomiendan las actuales guías de práctica clínica en el seno de la DM1.

**Palabras clave:** “diabetes mellitus tipo 1”, “riesgo cardiovascular”, “enfermedad cardiovascular”, “prevalencia”, “hiperglucemia”, “dislipemia”.

## **ABSTRACT**

The main cause of death on patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) is cardiovascular disease (CVD). Unlike type 2 diabetes mellitus (T2DM), in which the increased cardiovascular risk can be explained by the association of the illness with cardiovascular risk factors (CVRF) classically linked to CVD, traditional CVRF are not sufficient to explain the high prevalence of cardiovascular events in people with T1DM. This implies that T1DM produces an increased cardiovascular risk through specific CVRF. In the present study, we have analyzed the prevalence of CVD and the different CVRF in a population of 1252 patients with T1DM from our health area. Our patients with T1DM have shown prevalence figures similar to those available in the scientific literature, confirming their high cardiovascular risk. The CVRF of our patients with T1DM are being therapeutically approached insufficiently and late, compared to the early approach recommended by the current clinical practice guidelines about the T1DM.

**Key words:** “type 1 diabetes mellitus”, “cardiovascular risk”, “cardiovascular disease”, “prevalence”, “hyperglycemia”, “dyslipidemia”.

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADA:	<i>American Diabetes Association</i>
AHA:	<i>American Heart Association</i>
ARA-II:	antagonista do receptor de aldosterona
CAC:	calcificación de arteria coronaria
CACTI:	<i>Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes</i>
CONFIRM:	<i>Coronary CT angiography Evaluation for Clinical Outcomes</i>
DCCT:	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DE:	desviación estándar
DIACAM1:	Diabetes tipo 1 en Castilla la Mancha
DM1:	diabetes mellitus tipo 1
DM2:	diabetes mellitus tipo 2
DMF:	dilatación mediada por flujo
EAC:	enfermedad de arteria coronaria
ECV:	enfermedad cardiovascular
EDC:	<i>Epidemiology of Diabetes Complications</i>
EDIC:	<i>Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications</i>
ERCT:	enfermedad renal crónica terminal
ESC/EAS:	<i>European Atherosclerosis Society</i>
FRCV:	factores de riesgo cardiovascular
GIMc:	grosor íntima-media carotídeo
GIMf:	grosor íntima-media femoral
HbA1c:	hemoglobina glicosilada
HR:	<i>hazard ratio</i>
HTA:	hipertensión arterial
IC:	intervalo de confianza
IECA:	inhibidor da enzima convertedora da angiotensina
IMC:	índice de masa corporal
ISPAD:	<i>International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes</i>
MACE:	eventos cardiovasculares maiores adversos

MAPA:	monitorización ambulatoria da presión arterial
NDR:	<i>Nationella Diabetesregistret</i>
PA:	presión arterial
RCV:	risco cardiovascular
RR:	risco relativo
SERGAS:	Servizo Galego de Saúde
SMD:	<i>standard mean differences</i>
TACC:	tomografía angiográfica coronaria computerizada
TC:	tomografía computerizada
TDGe:	taxa de disposición de glucosa estimada
TER:	tempo en rango
TMA:	taxa de mortalidade acumulada
TME:	taxa de mortalidade estandarizada
UI:	unidades de insulina
UKPDS:	<i>UK Prospective Diabetes Study</i>

## 1. INTRODUCCIÓN

A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é unha enfermidade crónica caracterizada pola destrución autoinmune das células beta pancreáticas, o que provoca unha deficiencia de insulina. Representa o 7-12% do total de persoas con diabetes [1], e a súa incidencia está a aumentar un 3,4% cada ano [2].

A principal causa de morte desta poboación é a enfermidade cardiovascular (ECV) [3], presentando entre 2 e 20 veces máis risco ca a poboación sen diabetes [4]. As persoas con DM1 de entre 45 e 55 anos amosan un risco de ECV comparable ao da poboación sen DM1 de 10 a 15 anos maior [5]. Describiuse que o 35% dos pacientes con DM1 falecerán por ECV antes dos 55 anos, mentres que esta cifra diminúe a un 4-8% na poboación xeral [6].

A causa de ECV en DM1 é multifactorial. Estímase que o 14-45% dos nenos con DM1 teñen máis de dous factores de risco cardiovascular (FRCV) [3]. Aos factores tradicionais de risco cardiovascular, coma a dislipemia ou a obesidade, engádense outros específicos da DM1 coma a hiperglicemia [7]. Pese ao importante papel que xoga a hiperglicemia crónica no risco cardiovascular, as persoas con DM1 que manteñen un adecuado control glicémico e sen FRCV adicionais tamén amosaron ter un maior risco de ECV ca os individuos sen diabetes [8].

O risco de presentar ECV diminúe cun mellor control dos factores de risco [8]. O estudo *Epidemiology of Diabetes Complications* (EDC) encontrou un aumento de 14 anos na esperanza de vida entre os pacientes con DM1 diagnosticados en 1950-1964 e os diagnosticados en 1965-1980 [9]. Esta melloría parece estar relacionada coa optimización do control glicémico, a mellor xestión dos FRCV e o desenvolvemento das técnicas de cardioloxía intervencionista na actualidade [8]. Non obstante, pese a estes avances, o risco total de ECV segue a ser maior nos pacientes con DM1 ca nos pacientes sen DM1, cun risco particularmente aumentado en mulleres [8,10]. A intervención precoz sobre os factores de risco modificables podería reducir a diferenza de esperanza de vida de ata 13 anos que os pacientes con DM1 presentan respecto á poboación xeral [10,11].

## 2. RISCO CARDIOVASCULAR E ENFERMIDADE CARDIOVASCULAR

Multitude de estudos epidemiolóxicos demostran a maior frecuencia e precocidade dos eventos de ECV nos pacientes con DM1 respecto á poboación xeral. O rexistro sueco *Nationella Diabetesregistret* (NDR) [11], que contén os datos de tódolos suecos con diabetes mellitus (uns 14.000 pacientes), observou que os pacientes con DM1, dunha idade media de 35,89 anos, tempo de evolución medio de 20,4 anos e hemoglobina glicosilada (HbA1c) media de 8,2%, presentaban un aumento do risco cardiovascular moi marcado (*hazard ratio* [HR]: 4,60), máis evidente en xoves e mulleres. Este risco aumentaba segundo o facía a HbA1c dos doentes, aínda que incluso aqueles cun bo control da súa glicemia (HbA1c < 7%) presentaban un risco tres

veces maior ao esperado para a súa idade e sexo. Para a estratificación do risco cardiovascular (RCV), as guías europeas empregan o risco de mortalidade [12], mentres que as americanas se basean nos eventos cardiovasculares maiores adversos ou MACE (a suma de infartos de miocardio e ictus mortais ou non mortais) [13]. O risco de MACE triplica o de mortalidade cardiovascular, aínda que esta diferenza se reduce ao dobre en anciáns, xa que a fragilidade asociada a ese rango de idade aumenta a mortalidade por MACE [12].

No estudo *EURODIAB IDDM Complications Study*, que incluíu a 3250 pacientes con DM1 de 16 países europeos, a prevalencia total de ECV foi de 9% en homes e 10% en mulleres. Ademais, a prevalencia de ECV demostrou relacionarse de maneira directamente proporcional ao tempo de evolución da enfermidade e a idade dos pacientes, cun 6% en suxeitos de 15-29 anos e un 25% en individuos de 45-69 anos [14]. Un estudo de razóns de prevalencia foi desenvolvido en pacientes con DM1 seleccionados por ser comparables en idade (media de 28 anos) e tempo de evolución (18-20 anos) nos estudos *EURODIAB IDDM Complications Study* e EDC [15]. Este informe confirma a alta prevalencia de ECV en suxeitos con DM1 e demostra a súa similitude en ambos grupos (homes 8,6% e 8,0%, e mulleres 7,4% e 8,5%, segundo EURODIAB e EDC, respectivamente). O *UK General Practice Research Database (GPRD)*, unha das análises máis robustas de risco CV, que inclúe datos de máis de 7400 pacientes con DM1 cunha media de idade de  $33 \pm 14,5$  anos e un tempo medio de evolución de  $15 \pm 12$  anos, declarou que os eventos cardiovasculares ocorrían de 10 a 15 anos antes en pacientes con DM1 ca no grupo de control de pacientes sen diabetes. Durante un tempo medio de seguimento de 4,7 anos, o cociente de risco para eventos maiores de ECV foi de 3,6 e 7,7 en varóns e mulleres con diabetes, respectivamente, tras ser estratificados por idade e sexo [5]. O *DCCT/EDIC Research Group and Collaborators* publicou, en base aos datos do estudo *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* e o seu posterior estudo de seguimento *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)*, unha análise a longo prazo da incidencia acumulada de eventos de ECV en pacientes con DM1 [16]. Dos doentes no estudo de cohortes *DCCT/EDIC* ( $n = 1441$ ), tanto os que recibían terapia convencional coma intensiva foron comparados cun subconxunto da poboación do EDC ( $n = 161$ ) tras 18,5 anos de seguimento. A incidencia acumulada de ECV no grupo de tratamento convencional do *DCCT/EDIC* foi semellante á da cohorte de EDC, cunha incidencia acumulada do 14%, pero significativamente maior ao 9% do grupo de tratamento intensivo do *DCCT/EDIC*. Estes achados reflicten que a frecuencia de complicacións agudas en pacientes con DM1 se reduciu entre os doentes que mantiveran un tratamento intensivo ao longo do tempo.

Os casos de mortalidade por debaixo dos 40 anos de idade en pacientes con DM1 demostraron deberse á isquemia cardíaca no 89% dos varóns e o 98% das mulleres estudados [17]. Recentemente, algúns estudos observacionais informaron de que, pese á melloría da situación durante os últimos anos, os ratios de mortalidade cardiovascular por ECV permanecen máis altos en pacientes DM1 ca na poboación xeral [10,18]. O rexistro sueco *NDR* demostrou un maior risco de mortalidade absoluta e taxas de mortalidade por ECV (de dous a nove e de tres a dez veces maior risco, respectivamente) en pacientes con DM1 respecto ao grupo de control, en función dos niveis de HbA1c [18]. No estudo *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)*, a taxa de mortalidade estandarizada (TME) para enfermidade cardíaca isquémica nun grupo de 1200 persoas con diabetes insulino dependentes diagnosticadas antes dos 30 anos foi de 9.1 en homes e 13 en mulleres [19]. Na base de datos escocesa do *Scottish Care Information - Diabetes Collaboration (SCI-DC)*, a taxa de incidencia axustada por idade para un evento cardiovascular asociado coa DM1 ( $n = 21.789$ ) foi máis alta en mulleres (3,0) ca en varóns (2,3), mentres que a taxa de incidencia para mortalidade asociada

con DM1, independentemente da súa causa, non amosou diferenzas significativas entre ambos sexos, cun 2,6 en homes e un 2,7 en mulleres [10]. O aumento da mortalidade cardiovascular nestes pacientes provoca unha perda da esperanza de vida, que neste mesmo estudo amosou reducirse 11 anos en varóns e 13 anos en mulleres en comparación coa poboación xeral.

O estudo EDC demostrou que a principal causa de morte nos pacientes con DM1 é a enfermidade de arteria coronaria (EAC). O estudo observacional de Krolewski et. al de 1987 [20] foi o primeiro en incluír a taxa de mortalidade acumulada (TMA) debido a EAC en pacientes con DM1, que aos 55 anos de idade era do 35% en pacientes con DM1, moito máis elevada que as cifras da poboación sen diabetes publicadas no *Framingham Heart Study*, dun 8% en varóns e un 4% en mulleres. Do mesmo xeito, a TMA combinada para EAC incluíndo anxina, infarto agudo de miocardio non mortal e EAC asintomática detectada en probas de esforzo foi dun 33% entre os pacientes con DM1 de entre 45 e 59 anos. Segundo os datos do *Allegheny County Type 1 Diabetes Registry* [21], a incidencia de eventos maiores de EAC en adultos con DM1 de 28-38 anos de idade foi dun 0,98% anual, superando o 3% anual ao superar os 55 anos de idade [3], cunha TMA por ECV de 8,8 e 14,7 para varóns e mulleres, respectivamente.

O infarto de miocardio (IM) tamén presenta unha maior prevalencia nos suxeitos con DM1 respecto aos pacientes sen diabetes. Os datos do rexistro sueco NDR mostraron que os pacientes con DM1 diagnosticada con anterioridade aos 10 anos de idade experimentaban con respecto á poboación sen diabetes un risco 30 veces maior de infarto agudo de miocardio nos seus primeiros anos de idade adulta (de 26 a 30 anos). Estes datos demostráronse aínda máis alarmantes na poboación feminina, que amosou un risco de entre 60 e 90 veces maior ao da poboación xeral [11].

Deste modo, podemos concluír que a incidencia de ECV é moito maior nos suxeitos con DM1, e que se ven particularmente afectados a poboación feminina e os pacientes diagnosticados na infancia temperá. Tamén se demostrou a súa precocidade con respecto á poboación xeral, ocorrendo os eventos cardiovasculares de 10 a 15 anos antes nos pacientes con DM1. A prevalencia de ECV mostrou depender da idade dos pacientes estudados, así como do tempo de evolución da DM1 ou do seu control glicémico.

### **3. FACTORES DE RISCO CARDIOVASCULAR**

Non está clara a fisiopatoloxía subxacente aos eventos de ECV nos pacientes con DM1. Os FRCV tradicionais, coma o tabaquismo ou a dislipemia, aumentan os eventos cardiovasculares dos pacientes con DM1 do mesmo xeito ca na poboación xeral [22]. Porén, estes factores de risco non adoitan estar presentes no momento do diagnóstico da enfermidade. Por outra banda, demostrouse que aqueles xoves con DM1 sen factores de risco convencionais teñen un maior risco cardiovascular ca a poboación sen diabetes [23]. Estes datos suxiren a presenza de factores de risco específicos da enfermidade que aumentan a prevalencia de ECV. A continuación, explicaremos os principais FRCV que presentan os pacientes con DM1.

### 3.1. HIPERGLICEMIA

A hiperglicemia crónica, medida habitualmente en función da hemoglobina glicosilada (HbA1c) media ao longo do tempo, supón un dos factores de risco máis importantes para o desenvolvemento de ECV. Un estudo publicado en 2016 [24], baseado no grupo de pacientes do estudo DCCT/EDIC, que relacionaba a incidencia de MACE con varios factores de risco de ECV (HbA1c media, HTA, dislipemia, tempo de evolución da enfermidade, eventos de hipoglicemia, tabaquismo e historia familiar de diabetes) concluíu que a HbA1c é o factor de risco máis importante para o desenvolvemento de MACE, só por detrás do tempo de evolución. Unha análise baseada nos datos deste mesmo estudo demostrou que, aínda que FRCV coma a HTA ou a dislipemia van aumentando a súa importancia de xeito proporcional á idade do paciente, a relación da hiperglicemia coa aparición de ECV mantense estable ao longo do tempo [25]. Desta forma, o estudo EDC concluíu que a hiperglicemia crónica constitúe un factor de risco independente para a mortalidade por enfermidade coronaria. A hiperglicemia é o principal axente fisiopatolóxico para o desenvolvemento das complicacións microvasculares da enfermidade, coma a nefropatía, a neuropatía ou a retinopatía diabéticas [26]. Publicouse que un aumento do 1% nos niveis de HbA1c se asocia cun incremento do 37% no risco de desenvolver complicacións microvasculares [27], que á súa vez aumentan o risco de presentar complicacións cardiovasculares coma a enfermidade coronaria [26]. A base fisiopatolóxica da hiperglicemia como factor de risco para a ECV baséase nas súas accións a nivel fisiolóxico, coma o estado de estrés oxidativo crónico que promove, a activación da proteína-kinasa C e a glicosilación non enzimática. Estes procesos tamén favorecen por si mesmos o desenvolvemento de aterosclerose [28].

Diversos estudos epidemiolóxicos e experimentais concluíron que a hiperglicemia crónica constitúe o principal factor de risco etiopatoxénico da aterosclerose en pacientes con DM1 [26,29], correlacionándose, do mesmo xeito, coa súa extensión [30]. Da mesma forma, tamén se relaciona coa aparición precoz de aterosclerose subclínica. Nunha poboación de 1680 nenos con DM1, o estudo *SEARCH for Diabetes in Youth* contemplou que os pacientes cunha HbA1c máis elevada asociaban un perfil lipídico de maior risco para o desenvolvemento de ECV, con maiores niveis de colesterol total, C-LDL e triglicéridos [31]. No estudo SEARCH CVD mediuse a rixidez arterial en dúas ocasións, con 5 anos entre sendas medicións, dun grupo de 298 xoves con DM1 cunha media de idade de 14,5 anos e un tempo medio de evolución da enfermidade de 4,8 anos, observando que un peor control glicémico se asociaba a un aumento da súa rixidez arterial [32]. O estudo de Oslo, tras 18 anos de seguimento, demostrou que un aumento do 1% na HbA1c media se asocia cun incremento do 6,4% da estenose de vasos coronarios [30]. No estudo observacional baseado no rexistro sueco, o cociente de riscos para enfermidade coronaria foi de 1,3 nos pacientes con DM1 que amosaban un aumento do 1% da HbA1c sobre os valores de referencia [33]. Así mesmo, o risco de mortalidade cardiovascular en pacientes cun bo control glicémico ( $HbA1c \leq 6,9\%$ ) segue a ser o dobre ca o da poboación xeral, mentres que no caso dos pacientes cun control glicémico moi deficiente ( $HbA1c \geq 9,7\%$ ), o risco é 10 veces maior ca o da poboación sen diabetes [18].

Nos estudos realizados en poboacións infantoxuvenís non se demostrou unha correlación tan evidente entre o control glicémico e a aparición de eventos cardiovasculares coma nos realizados en poboacións adultas [34]. Non obstante, esta falta de asociación débese á falta dun seguimento prolongado dos pacientes, como quedou probado no caso do estudo DCCT e o seu posterior estudo de seguimento EDIC [35]. Durante o estudo DCCT, a baixa incidencia de eventos cardiovasculares non permitiu observar diferenzas estatisticamente significativas entre

o grupo de pacientes baixo tratamento convencional e aqueles baixo terapia insulínica intensiva. Tras completar este estudo, o 93% dos participantes do mesmo aceptou participar no estudo EDIC, onde foron monitorizados durante 17 anos. Pese a que as cifras de HbA1c se igualaron entre os que formaran parte de ambos grupos, durante o seguimento do estudo DCCT si que apareceron as diferenzas que non se acharan nun principio. Os doentes que no seu momento recibiran o tratamento intensivo presentaron unha redución do 42% no risco de presentar calquera evento adverso cardiovascular, e unha diminución do 57% no risco de presentar eventos cardiovasculares adversos (incluíndo neste grupo accidentes cardiovasculares, infartos agudos de miocardio non mortais e morte por ECV) [35]. Estes resultados débense principalmente ás diferenzas de HbA1c entre ambos grupos durante o estudo DCCT, e apoian a implicación do proceso coñecido como “memoria metabólica” no prognóstico destes pacientes. Este mecanismo, que en si mesmo amosa os beneficios a longo prazo dun adecuado control glicémico, débese a unha maior formación de especies celulares reactivas ao osíxeno e produtos avanzados de glicación como resposta á hiperglicemia crónica, o que se relaciona cos mecanismos implicados na patoxenia das complicacións relacionadas coa enfermidade [36].

Pese á terapia intensiva con insulina, moitos pacientes son incapaces de alcanzar os obxectivos glicémicos propostos [18]. Un estudo de 2013 [37] demostrou, nunha ampla proporción de nenos e xoves con DM1, que o 79% non alcanzaba os obxectivos de HbA1c propostos pola *American Diabetes Association* (ADA) [38] e a *International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) [39]. Do mesmo modo que un adecuado control glicémico resulta de vital importancia para a prevención de fenómenos ateroscleróticos e de eventos de ECV, tamén quedou demostrada a súa implicación noutros procesos vinculados coa diminución do risco cardiovascular, coma a redución da frecuencia cardíaca, o aumento da fracción de exceción ventricular [40], a diminución da aparición de trastornos lipídicos de carácter cuantitativo e cualitativo [41], e a redución de varias manifestacións de enfermidade renal crónica, coma a microalbuminuria, a macroalbuminuria ou a alteración do filtrado glomerular, que á súa vez se asocian a un maior risco cardiovascular [42].

### 3.2. HIPOGLICEMIA

A hipoglicemia severa é frecuente na DM1, ocorrendo no 11,8% dos pacientes [43]. No estudo DCCT, os eventos de hipoglicemia severa foron observados con máis frecuencia naqueles pacientes con niveis de HbA1c máis baixos [42]. Outros estudos [43] non atoparon unha relación tan evidente, pero limitábanse a contemplar os episodios severos de hipoglicemia, sen cuantificar os moderados. A hipoglicemia asóciase ao exercicio físico [44], cobrando especial importancia os episodios de hipoglicemia nocturnos tras ter realizado deporte durante as últimas horas da tarde [45]. A hipoglicemia aguda amosou, en condicións experimentais, ter efectos adversos a nivel cardiovascular como disfunción endotelial, inflamación subclínica, trombose, isquemia, disfunción autonómica ou arritmias. Isto pode favorecer a aparición de aterotrombose, isquemia cardíaca ou alteracións na repolarización cardíaca [46]. Un recente estudo publicou a relación entre os casos de hipoglicemia recorrentes e o desenvolvemento precoz de ECV [47]. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que contan con máis estudos ás súas costas, a hipoglicemia, tanto sintomática como asintomática, asociouse con problemas cardíacos, arritmias e aumento da mortalidade [48]. Unha metaanálise concluíu que a hipoglicemia severa duplica o risco de ECV (HR = 2,05; Intervalo de confianza [IC] 95%: 1,74-2,42), descartando que esta asociación puidera deberse integramente á confusión xerada por outras comorbilidades asociadas [49]. A dilatación mediada por fluxo (DMF), unha medida

non invasiva do grao de disfunción endotelial, foi asociada cos eventos de hipoglicemia, sen atopar relación entre a DMF e a hiperglicemia crónica [50]. Unha metaanálise realizada sobre estudos de monitorización continuada dos niveis de glicemia en pacientes con DM1 e DM2 concluíu que a hipoglicemia, especialmente no período nocturno, provocaba descenso na variabilidade da frecuencia cardíaca e prolongacións no intervalo QT, sendo ambos factores precipitantes de morte súbita [51]. Estes datos suxiren, á espera de máis estudos centrados en pacientes con DM1, que un adecuado control glicémico debe evitar os episodios de hipoglicemia que poidan xerar arritmias potencialmente mortais, especialmente en suxeitos con maior risco cardiovascular ou ECV establecida.

Á perda dos islotes  $\beta$  pancreáticos que ocorre na enfermidade, responsable do déficit de secreción de insulina, asóciase unha alteración no funcionamento das células  $\alpha$  que diminúe a liberación de glicagón hepático ante fenómenos de hipoglicemia, prolongándose así o estado de hipoglicemia e os seus síntomas [52]. Isto tamén causa un déficit na supresión da liberación de glicagón postprandial, o que provoca, ademais dun aumento anormal da glicemia posterior á inxesta [53], un risco elevado de hipoglicemia en etapas avanzadas da enfermidade [54].

A hipoglicemia estimula a nivel psicolóxico unha necesidade imperiosa (*craving*) de consumir alimentos ricos en hidratos de carbono, o que se asociou cunha significativa ganancia ponderal e a aparición de trastornos da conduta alimentaria [55]. Para compensar as hipoglicemias recoméndase a inxesta de 15 gramos de hidratos de carbono de absorción rápida. A inxesta diaria desta cantidade ao longo dun ano supoñería unha ganancia de 2,7kg de peso, o que aumentaría o risco cardiovascular destes pacientes. Por outra banda, moitos pacientes adoitan esta inxesta recomendada de 15 gramos en caso de hipoglicemia, o que aumenta en demasía a súa inxesta calórica e empeora o seu control glicémico [56].

A administración de insulina subcutánea xera unha hiperinsulinemia periférica que pode contribuír á ganancia de peso e a unha maior frecuencia de fenómenos hipoglicémicos [57]. O uso de sistemas de infusión continua de insulina, en comparación coa administración insulínica tradicional, reduce a aparición destes eventos. Unha metaanálise de 21 estudos mostrou unha diferenza significativa entre ambos grupos, cunha razón de taxas de 4,19 (IC 95%: 2,86 fronte a 6,13) [58]. Nun grupo de xoves de 12 a 20 anos, os usuarios de sistemas de infusión continua de insulina amosaron unha redución de aproximadamente o 50% na frecuencia de eventos de hipoglicemia que necesitasen asistencia médica ou acabasen en coma [59].

### 3.3. VARIABILIDADE GLICÉMICA

O aumento de variabilidade glicémica considérase un factor de risco cardiovascular en suxeitos con DM2 e pacientes sen diabetes [60]. O estudo de Walden et al. considerou a variabilidade glicémica coma factor predictor de eventos cardiovasculares, sendo esta relación independente doutros factores coma a HbA1c media [61]. O estudo *Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes* [62] demostrou a asociación entre variabilidade glicémica e calcificación coronaria en pacientes con DM1. O papel deste fenómeno na ECV podería deberse aos mecanismos que promove, coma son a glicación non enzimática, o estrés oxidativo, a activación de vías inflamatorias ou a disfunción endotelial [63].

A monitorización continua dos niveis de glicosa en sangue demostrou unha maior variabilidade glicémica en nenos prepúberes ca nos de idade puberal [64]. Esta forma de medición glicémica permitiu medir a variabilidade segundo o tempo en rango (TER), definido

coma o período de tempo durante o cal os niveis de glicosa se manteñen nunha marxe aceptable (xeralmente recoméndase manter a glicemia en niveis de entre 70 e 180 mg/dL durante polo menos o 70% do tempo) [65]. Unha recente análise realizada sobre os datos do estudo DCCT mostrou a relación dun baixo TER coa aparición e progresión de complicacións microvasculares da enfermidade, asociando un incremento do 40% no risco de aparición de nefropatía diabética e do 64% en canto á progresión de retinopatía diabética [66]. Non obstante, nestes momentos son poucos os estudos que vinculan o TER coas complicacións cardiovasculares da DM1.

### 3.4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

A hipertensión arterial (HTA) é frecuente en pacientes con DM1. No estudo Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI), desenvolvido nunha poboación adulta, o 43% de pacientes con DM1 presentaban HTA, unha porcentaxe moito máis alta que o 15% dos suxeitos pacientes sen diabetes emparellados por idade e sexo [67]. Aproximadamente unha cuarta parte dos pacientes incluídos no EURODIAB IDDM Complications Study mostraron HTA ou recibiron tratamento farmacolóxico hipotensor [68], mentres que no estudo EDC, o 38% dos doentes con DM1 mostraron ter antecedentes clínicos de HTA, respecto a un 8% nos suxeitos sen diabetes [69]. En canto á poboación pediátrica, o estudo SEARCH, baseado nunha ampla poboación de nenos con DM1, amosou unha prevalencia infantil de HTA do 6%. Nun estudo publicado en 2014, 52 pacientes con DM1 cunha media de idade de  $14,07 \pm 3,03$  anos e un tempo medio de evolución de  $5,13 \pm 2,18$  anos mostraron na monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) cifras máis altas de tensión arterial ca os suxeitos sen diabetes [70]. Do mesmo xeito, en comparación coa poboación sen diabetes, os individuos do estudo cunhas cifras de presión arterial (PA) máis altas mostraron concentracións significativamente maiores de selectina, un marcador de disfunción endotelial. A HTA é un importante factor de risco para a ECV, tanto en pacientes con DM1 coma na poboación xeral [3]. Publicouse que se asocia, en xoves con DM1, cun empeoramento do 7% na rixidez arterial ao longo de 5 anos [32], así coma cun incremento do 2% no grosor íntima-media carotídeo (GIMc) [71]. Estudos *postmortem* en pacientes pediátricos mostraron a relación entre a HTA e lesións ateroscleróticas en arterias coronarias e aorta [72], o que tamén aumenta o risco de mortalidade por ECV.

Mentres que en adultos a HTA se define xeralmente como a presentación de cifras superiores a 140/90 mmHg, a *Task Force for Blood Pressure in Children* [73] define a HTA en nenos e adolescentes coma a presentación de cifras de PA sistólica e/ou diastólica superiores ao percentil 95 para idade, sexo e altura en máis de tres medicións separadas no tempo. Os valores de PA entre os percentís 90 e 95 defínense como pre-HTA, así coma os niveis superiores a 120/80 mmHg en nenos e adolescentes, aínda que non alcancen o percentil 90 [73]. Ao incluír os estados pre-hipertensivos, os estudos DPV [74], SEARCH CVD [75] e BMC [76] obtiveron unha prevalencia de HTA do 20-23% nos xoves con DM1. A aparición de HTA aumenta significativamente a partir da puberdade, como quedou demostrado nas diferenzas obtidas polos estudos *SEARCH for Diabetes in Youth Study* [77], que publicou unha prevalencia de HTA de só un 6% en pacientes dunha media de 11 anos de idade, e o estudo CHW, que contemplaba a pacientes dunha media de 15 anos, no que a prevalencia aumentou ata o 15%. Pese a non presentar unha prevalencia moi elevada nos primeiros anos da vida, certas implicacións de padecer HTA na etapa infantil poñen de manifesto a necesidade de evitar estes fenómenos. Un recente estudo norteamericano publicou que os nenos cunha sola medida elevada de PA presentan un maior risco de desenvolver HTA na idade adulta, e por tanto un maior risco de

mortalidade por ECV a longo prazo [78]. Do mesmo xeito, describiuse que o dano subclínico de órganos diana debido á HTA pode comezar na idade infantil [79]. Nun estudo publicado en 2014 mediuse mediante MAPA a tensión arterial de 159 nenos con DM1, resultando nunha prevalencia de HTA do 23,3%. Esta cifra, máis elevada ca os resultados de estudos baseados en medicións puntuais da PA, suxire que a MAPA podería ser unha ferramenta máis adecuada ca o método de medición tradicional para a detección de HTA en estadíos precoces [80], pese á dificultade do seu emprego en idades temperás.

Descríronse varios factores de risco que actúan independentemente do establecemento da hipertensión, coma a idade do paciente, antecedentes familiares de hipertensión, obesidade, alta HbA1c, alta inxestión de sodio, tabaquismo, apnea obstrutiva do sono ou enfermidade renal [77,81]. O estudo DCCT/EDIC destacou a importancia da hiperglicemia crónica no desenvolvemento da HTA, cuxos participantes amosaron unha redución do 24% no risco de desenvolver HTA ao someterse a un tratamento hipoglicemiante intensivo [82].

A *American Heart Association* (AHA) e a *ISPAD* recomendan un obxectivo de PA por debaixo do percentil 90 por idade e sexo para a poboación infantil con DM1 [83,84]. No estudo T1D Exchange Clinic Registry, o 22% dos suxeitos superaron estes límites [37]. As novas directrices estadounidenses [85] e europeas [86] apostan por un obxectivo de PA <130/80 mmHg en pacientes con DM1 e DM2. As directrices canadenses van máis alá, recomendando o cribado bienal de HTA en nenos con DM1, así coma o uso rutineiro de ABPM ou o tratamento precoz de cifras altas de HTA [87]. O enfoque da HTA en pacientes con DM1 parece proporcionar resultados prometedores: unha diminución da PA sistólica de 10 mmHg nun grupo de pacientes con DM levou a unha redución significativa do risco de MACE (HR = 0,81) e de ictus (HR = 0,74) [88]. Do mesmo xeito, o mantemento das cifras de PA por debaixo de 120/70 mmHg nos pacientes do estudo DDCT/EDIC provocou unha diminución significativa da súa incidencia de complicacións renais [89].

### 3.5. OBESIDADE

A definición de sobrepeso e obesidade en nenos e adolescentes, segundo o *Expert Committee Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity*, correspóndese cun índice de masa corporal (IMC) entre os percentís 25 e 95 para o sobrepeso e superior ao percentil 95 para a obesidade [90]. Na poboación adulta con DM1 publicáronse prevalencias de obesidade do 37% en pacientes estadounidenses [91] e do 12% en europeos [92]. O estudo SEARCH mostrou unha prevalencia de sobrepeso significativamente maior nos xoves con DM1 de 3 a 19 anos que na poboación sen diabetes (21,1% fronte ao 16,1%) [93]. A nivel mundial, un estudo internacional sobre sobrepeso e obesidade na DM1 publicou cifras de prevalencia do 17% e do 10%, respectivamente [94]. As cifras foron máis altas nos EEUU ca no estudo SEARCH, que mostrou unha prevalencia do 26% de sobrepeso e do 14% de obesidade [95]. Estudos publicados recentemente indican que a prevalencia de sobrepeso e obesidade en pacientes con DM1 é similar á da poboación xeral no momento do diagnóstico [96], pero aumenta coa progresión da enfermidade ata un 68% nos maiores de 50 anos [97]. No estudo EDC, a prevalencia do sobrepeso aumentou dun 29% inicial ao 42% despois de 18 anos de seguimento, mentres que a obesidade aumentou do 3% ao 23% [98]. O aumento da prevalencia de sobrepeso e obesidade en suxeitos con DM1 reflicte a tendencia observada na poboación xeral [32], pero tamén podería explicarse por precaucións que os pacientes toman respecto ás hipoglicemias, aumentando a inxestión calórica e limitando o exercicio físico [99]. Estes comportamentos por medo á hipoglicemia poderían explicar o

feito de que os xoves con DM1 realicen menos actividade física que os pacientes sen diabetes [99,100]. Só o 8% dos xoves con DM1 cumpren a recomendación da ADA de realizar polo menos 60 minutos de actividade física ao día [100].

Aínda que a fisioloxía e as consecuencias da obesidade foron estudadas con moita maior profundidade na DM2 [101] ca na DM1, a evidencia científica dispoñible destaca o impacto negativo deste fenómeno na saúde cardiovascular da poboación con DM1. Do mesmo xeito que na poboación en xeral, o sobrepeso e a obesidade aumentan o risco destes pacientes de morte prematura por ECV [102]. A obesidade infantil asóciase á ECV desde os dous primeiros anos da idade adulta [32], e constitúe un factor de risco para o desenvolvemento da HTA [77]. Os pacientes con DM1 con sobrepeso ou obesidade tamén ven alterado o seu perfil lipídico, mostrando alteracións proateroxénicas coma o aumento dos niveis de C-LDL e triglicéridos, o que aumenta o seu risco cardiovascular independentemente da calidade do seu control glicémico [103]. O estudo SEARCH CVD observou que os adolescentes con diabetes cun perímetro abdominal superior ao percentil 90 tiñan unha maior rixidez arterial [32] e publicou que o IMC é un preditor de GIMc [102]. Do mesmo xeito, a obesidade presentouse coma un importante factor de risco para a calcificación das arterias coronarias, independentemente doutros factores como a dislipemia, a inflamación ou a HTA [105]. A extensión da aterosclerose e a aparición de MACE tamén se asociaron ao aumento de peso nos pacientes que participaron no estudo DCCT/EDIC [106]. Unha alteración hepática tan vinculada á obesidade coma o ácido graxo non alcólico aparece con máis frecuencia na poboación con DM1 ca na poboación xeral. Os estudos realizados ao respecto demostraron unha prevalencia do 0% en nenos sans cun peso adoitado [107], do 4,7% en nenos con DM1 con bo control glicémico e do 13,4% en nenos obesos con DM1 con bo control glicémico [108], mentres que na poboación adulta alcanza o 52,4% [109]. Todos estes datos demostran o importante papel do sobrepeso e a obesidade na aparición de complicacións cardiovasculares, co consecuente aumento do risco de mortalidade por ECV.

O IMC amosou unha relación inversamente proporcional á idade de diagnóstico de DM1 [110]. En adolescentes, a obesidade central correlaciónase cun inicio máis precoz da enfermidade [111]. Nun estudo europeo describíronse varios factores de risco específicos da DM1 para o desenvolvemento de obesidade: o sexo feminino, recibir altas doses de insulina, ter sido diagnosticado de DM1 durante a puberdade, ter un baixo IMC ao diagnóstico e o propio tempo de evolución da enfermidade [112]. O estudo *T1D Exchange Registry*, levado a cabo en adolescentes norteamericanos, encontrou unha prevalencia de obesidade maior no sexo feminino e nas etnias latina e afroamericana [113]. A obesidade en pacientes con DM1 ten algunhas particularidades, coma a presentación duns maiores niveis de adiponectina [114]. Así mesmo, a adiposidade central parece constituír un factor de risco cardiovascular máis sensible que o IMC ou que a porcentaxe de graxa corporal [115].

A saciedade, o apetito e o volume da inxesta están regulados por diversas hormonas, entre as que se atopan a amilina, a insulina ou o glicagón, todas elas alteradas na DM1, o que podería xogar un papel no aumento do IMC nesta poboación [116]. Da mesma forma, o tratamento insulínico tamén se asociou á ganancia ponderal [117]. Os suxeitos cunha ganancia de peso situada no cuartil superior do estudo DCCT amosaron requirir maiores doses de insulina ca os pacientes con normopeso [106]. O aumento do IMC cobra especial importancia nos adolescentes con DM1, que amosaron, debido a percepcións estéticas asociadas a fenómenos psicosociais, condutas como restricións dietéticas inadecuadas ou manipulacións de doses de insulina como forma de controlar o seu peso, o que podería aumentar o risco de complicacións

cardiovasculares [117]. Estímase que o 20-40% dos xoves con DM1 empregaron a manipulación da súa dose insulínica coma un perigoso método de control ponderal [118].

### **3.6. RESISTENCIA Á INSULINA**

A resistencia á insulina, consistente no descenso da resposta dos tecidos periféricos aos efectos da insulina [119], foi proposta coma un fiable factor predictor de complicacións na DM1 [120]. A aparición deste fenómeno é característica do desenvolvemento puberal e pode agravarse coa presenza de obesidade [121]. Na DM1 tamén se asocia a un perímetro abdominal aumentado [122], aínda que tamén aparece nos pacientes con normopeso. Varios estudos demostraron unha maior resistencia á insulina en xoves con DM1 ca en suxeitos sen diabetes de similar peso e idade [123]. A diferenza doutros FRCV, a resistencia insulínica non depende da calidade do control glicémico dos pacientes, dada a similar prevalencia deste fenómeno na actualidade entre os xoves que amosan un mellor control glicémico por poder beneficiarse dos recentes avances tecnolóxicos e terapéuticos [124].

Son varios os factores presentes no seno da DM1 que provocan a resistencia á insulina. A administración subcutánea de insulina necesita, en comparación coa secreción portal fisiolóxica dun páncreas normofuncionante, niveis máis altos de insulinemia para suprimir a gluconeoxénese hepática. Esta hiperinsulinemia crónica altera a regulación dos receptores insulínicos, e os baixos niveis de insulina en sangue a nivel portal reducen a secreción do factor de crecemento insulínico (IGF-1) [125]. Estes mecanismos de aparición da resistencia á insulina, que difiren dos de suxeitos sen DM1, poderían explicar outras diferenzas coma a falta de presentación nos pacientes con DM1 do fenotipo clasicamente asociado á resistencia á insulina en individuos obesos ou con DM2 (baixos niveis de adiponectina, exceso de adiposidade e depósitos anormais de lípidos no tecido muscular) [123].

A ferramenta máis empregada a nivel clínico para a estimación da resistencia á insulina é a taxa de disposición de glicosa estimada (TDGe), calculada en función da HbA1c, o perímetro abdominal e a presenza de HTA [122]. Son varios os estudos que demostraron a relación entre o descenso da TDGe e un maior risco de aparición das complicacións da DM1, tanto micro como macrovasculares [120]. O estudo liderado por Olson et al. demostrou que unha baixa TDGe constituía un predictor de mortalidade cardiovascular nos seguintes 10 anos. Tamén foi relacionada con outros factores que incrementan o risco cardiovascular coma a hipertrigliceridemia [126]. A resistencia á insulina en pacientes con DM1 constitúe un factor de risco para o desenvolvemento de aterosclerose e predí a aparición e progresión de calcificación de arteria coronaria (CAC) [124], así como outras complicacións coma infarto agudo de miocardio ou morte por enfermidade coronaria [127]. Un estudo en pacientes con DM1 publicado en 2020 amosou que a rixidez arterial provocada polo aumento dos niveis de C-LDL puido ser atenuada ao controlar a resistencia á insulina nestes pacientes [128]. Isto suxire que os efectos cardiovasculares adversos xerados pola elevación do C-LDL poderían gardar relación coa resistencia á insulina. Este fenómeno tamén foi asociado, en xoves con diabetes con normopeso, á diminución da función cardíaca e da capacidade de exercicio físico [123].

### 3.7. DISLIPEMIA

A dislipemia defínese, segundo o *Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents*, coma a presenza de colesterol total >200 mg/dL, c-LDL >160 mg/dL, c-HDL <35 mg/dL ou triglicéridos >150 mg/dL [129]. Os xoves con DM1 amosan unha maior prevalencia de dislipemia que a poboación sen diabetes [72], alcanzando o 29% no caso dos xoves norteamericanos do estudo SEARCH [95].

A ADA recomenda como obxectivos manter o c-LDL por debaixo de 100 mg/dL, o c-HDL superior a 35 mg/dL e os triglicéridos inferiores a 150 mg/dL [38]. Nos participantes no estudo EDC observouse que aqueles cun c-LDL maior ao nivel recomendado presentaban eventos de ECV con máis frecuencia [130]. A dislipemia asociouse en pacientes con DM1 ao incremento de FRCV coma a rixidez arterial [32] ou o GIMc [131], así como ao desenvolvemento e progresión de nefropatía diabética [132]. O estudo SEARCH CVD observou que un incremento de 30,89 mg/dL nos niveis de c-LDL de pacientes xoves con DM1 supoñía, tras 5 anos de seguimento, un incremento do 1,9% na velocidade da onda do pulso [32], un indicador da rixidez arterial. Cos datos obtidos do estudo DCCT/EDIC [24], o c-LDL puido ser establecido coma un factor independente de ECV e MACE, e demostrouse o aumento de risco cardiovascular asociado á hipertrigliceridemia. A metaanálise de *Cholesterol Treatment Trialists* [134] revelou que unha diminución do c-LDL de 38,61 mg/dL nos pacientes con DM1 reduciu o risco relativo de MACE nun 21%, mentres que noutro estudo, o aumento de 38,61 mg/dL nos niveis de c-LDL incrementou un 35-50% o risco de ECV e a súa mortalidade [135]. Outros estudos coma o DCCT/EDIC [24] e o EDC [136] apoiaron estes datos, considerando o c-LDL coma un importante marcador de risco para o desenvolvemento de MACE. A dislipemia tamén amosou unha clara asociación coa enfermidade aterosclerótica: o Heart Study [72] mostrou unha relación similar entre o incremento de c-LDL e o inicio do proceso ateromatoso, que foi corroborada por estudos *postmortem* realizados en xoves con DM1 coma o *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth* (PDAY) [79].

A hiperglicemia crónica relaciónase coa dislipemia. Das relacións establecidas entre a HbA1c e os distintos FRCV na poboación do estudo DCCT, a máis evidente foi entre esta e o colesterol c-LDL [24]. O estudo SEARCH demostrou que os seus integrantes con maiores niveis de HbA1c mostraban con maior frecuencia un perfil lipídico desfavorable, con valores elevados de colesterol total, c-LDL e triglicéridos [40]. O estudo CACTI mostrou resultados similares, encontrando que o aumento dun 1% na HbA1c supuxo un incremento nos niveis de c-LDL e triglicéridos de 3,98 mg/dL e 2,01 mg/dL, respectivamente [137]. Pese a que o efecto prexudicial da DM1 no perfil lipídico resulta máis evidente na poboación feminina, a optimización do control glicémico demostrou mellorar os valores de lípidos tanto en varóns coma en mulleres. Respecto ao c-LDL, a optimización glicémica reduce do 78% ao 42% a proporción de pacientes con c-LDL superior a 100 mg/dL, e do 66% ao 26% naqueles cun c-LDL > 130 mg/dL [138].

Un feito diferenciador da dislipemia atopada en pacientes con DM1, ademais da menor expresión sérica de apolipoproteína apo-CI [1], é a presentación de alteracións cualitativas e cuantitativas nas súas lipoproteínas, que asocian un aumento do seu potencial ateroxénico, incluso naqueles suxeitos cun adoitado control glicémico [41]. Pese a que o efecto deste fenómeno sobre o desenvolvemento de ECV debe ser mellor definido en futuras investigacións, certas alteracións no c-LDL foron asociadas coa presenza e progresión de aterosclerose nesta poboación [41]. A presentación de baixas concentracións de c-HDL considérase un factor de risco independente para a ECV precoz na poboación xeral [139]. Do mesmo xeito, niveis

elevados desta lipoproteína amosaron previr a aterosclerose na poboación xeral, dado o seu papel de transporte de colesterol desde os tecidos periféricos ata o fígado [140]. O c-HDL mostrou niveis máis elevados en suxeitos con DM1 ca nos individuos pacientes sen diabetes [141], o que suxeriría o descenso do seu risco cardiovascular; non obstante, de maneira paradoxal, os pacientes con DM1 con niveis altos de C-HDL amosan un maior risco cardiovascular [142], debido a que a DM1 causa alteracións na composición e o metabolismo do c-HDL [143] que o converte nun marcador de risco de ECV nestes pacientes [144] mediante mecanismos coma a diminución da súa capacidade antioxidante ou da súa capacidade de efluxo de colesterol [145]. Así, a diferenza do que acontece na poboación xeral, en pacientes con DM1 os niveis altos de c-HDL aceleran o desenvolvemento de complicacións cardiovasculares debido a mecanismos proateroxénicos, proinflamatorios e inmunóxenos, convertendo ao c-HDL nunha lipoproteína de perfil ateroxénico, en lugar de ser cardioprotectora coma nos suxeitos sen diabetes [146]. Estes cambios na función do c-HDL poderían deberse ao estado de inflamación crónica xerado pola hiperglicemia, que altera o contido proteico destas lipoproteínas [147] mediante procesos de glucoxidación e peroxidación [148]. Un estudo levado a cabo en xoves con DM1 mostrou que ditas alteracións do C-HDL están presentes desde etapas precoces da enfermidade e persisten co paso do tempo [145]. Ademais, a diferenza do exposto previamente sobre o c-LDL e a normalización glicémica, a redución da HbA1c debido a un bo control glicémico non semella mellorar estas alteracións funcionais do c-HDL, xa que non restaura a súa capacidade antioxidante nin a súa capacidade de efluxo de colesterol [1].

Dado que a prevalencia da dislipemia na DM1, ao igual que na poboación xeral, aumenta coa idade dos pacientes, o estudo *T1D Exchange* mostrou un aumento paralelo dos tratamentos hipolipemiantes, publicando a porcentaxe de uso de estatinas segundo franxa de idade: un 2% de 10 a 18 anos, un 4% de 18 a 25 anos e un 21% en adultos de 25 a 40 anos [149]. Publicacións recentes destacaron o fenómeno de “inercia terapéutica”, segundo o cal o uso precoz de terapias hipolipemiantes en xoves con DM1 podería previr o desenvolvemento de complicacións cardiovasculares asociadas a un inadecuado perfil lipídico durante a idade adulta [149].

### **3.8. ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA**

A presentación clínica da aterosclerose sucede na mediana idade, pero o proceso aterosclerótico comeza durante a infancia e vese acelerado pola presenza de factores de risco [150]. O desenvolvemento do proceso aterosclerótico sucede máis rapidamente en nenos con DM1 ca en nenos sen diabetes, o que probablemente se relacione coa incidencia aumentada doutros FRCV coma a HTA, o colesterol total, o C-LDL, os marcadores inflamatorios ou a resistencia á insulina [151]. Neste contexto, foi aumentando o interese en métodos que detectan aterosclerose subclínica coma unha maneira de predicir futuros eventos de ECV e de previr unha morbimortalidade excesiva por ECV en pacientes con DM1 [152]. Os datos dispoñibles baseados no grosor íntima-media, a tomografía computerizada (TC) para a calcificación de arteria coronaria (CAC), a tomografía angiográfica coronaria computerizada (TACC) e a rixidez arterial suxiren que a aterosclerose preclínica é moito máis frecuente e extensa en xoves con DM1. Estas alteracións parecen gardar relación coa hiperglicemia crónica, xa que foi demostrada a relación entre o aumento de HbA1c e a aparición de aterosclerose coronaria subclínica en idades temperás [153].

O GIMc, medido mediante ultrasonografía, é un método predictivo dos eventos de ECV usado en amplos estudos prospectivos en suxeitos pacientes sen diabetes asintomáticos maiores

de 45 anos [154], e tamén foi empregado en estudos en nenos, adolescentes e adultos xoves con DM1. Estes estudos revelaron un GIMc aumentado de forma significativa nos pacientes con DM1 comparados co grupo de control, amosando unha clara asociación cun inadecuado control glicémico e outros FRCV coma a HTA ou o consumo de tabaco [155]. O estudo DCCT/EDIC mostrou que o emprego de terapia intensiva insulínica enlentecía a progresión do GIMc [156]. A diferenza do GIMc en comparación coa poboación sen diabetes, especialmente evidente naqueles suxeitos que presentan complicacións crónicas asociadas a un prolongado tempo de evolución coma son a nefropatía ou a retinopatía [157], está xa presente en estadios precoces da enfermidade, tanto en xoves coma en adultos de recente diagnóstico [140]. Unha revisión sistemática e metaanálise de 90 estudos [152] confirmou que os pacientes con DM1 teñen un maior risco de aparición de cambios ateroscleróticos subclínicos, ao probar que o seu grupo de pacientes, dunha media idade de  $23,4 \pm 11,3$  anos e un tempo medio de evolución de  $10,2 \pm 5,8$  anos, mostraron, en comparación cos suxeitos sen DM1, un GIMc significativamente maior (*standard mean differences* [SMD]: 0,89; IC 95%, 0,69-1,09;  $p < 0,001$ ), un significativo descenso na dilatación endotelial dependente do fluxo (SMD: -1,45%; IC 95%, -1,74 a -1,17;  $p < 0,001$ ), unha velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral significativamente maior (SMD: 0,57; IC 95%, 0,03-1,11;  $p < 0,001$ ) e un grao de dilatación mediada por nitroglicerina significativamente menor (SMD: -1,11; IC 95%, -1,55 a -0,66;  $p < 0,001$ ). O grosor íntima-media femoral (GIMf), que tamén mostrou maiores niveis nos pacientes con DM1 [158], foi menos estudado ca o GIMc, pero relaciónase moito máis ca este último cos factores de risco tradicionais e a aparición de enfermidade de arteria coronaria [159].

O *score* de *Coronary Artery Calcium* (CAC) é un excelente preditor de aterosclerose e foi mencionado como un factor de risco independente para futuros eventos coronarios en pacientes con DM2 e pacientes sen diabetes [160]. A DM1 aumenta a prevalencia e severidade da calcificación coronaria, sendo ambos parámetros maiores en mulleres ca en varóns. Isto adoita asociarse co tempo de evolución e a presenza doutros marcadores ou FRCV, coma o índice de masa corporal, o perímetro abdominal, a graxa intraabdominal, os ácidos graxos libres, o tabaquismo, a resistencia á insulina, os niveis de inactividade física, a HbA1c ou a variabilidade glicémica [124]. Tamén mostrou relación con outros indicadores de ECV subclínica coma o propio GIMc [161] ou con parámetros coma a variabilidade cardíaca, confirmando a relación entre o proceso aterosclerótico e a neuropatía autonómica [162]. A TACC permite a detección de estenose luminal, e recentes estudos multicéntricos confirmaron o seu valor prognóstico para eventos de ECV e mortalidade por ECV [163]. O estudo de Raggi et al. mostrou que cada un dos catro niveis do *score* de CAC (11 - 100, 101 - 400, 401 - 1000, >1000) supoñía un incremento do 44% na mortalidade cardiovascular [164]. No rexistro multicéntrico *Coronary CT angiography Evaluation for Clinical Outcomes* (CONFIRM), os pacientes con diabetes (DM1 e DM2) mostraron unha maior prevalencia, extensión e severidade da enfermidade de arteria coronaria (EAC) comparado cos suxeitos sen diabetes. Aínda máis importante, cun grao comparable de EAC, os pacientes con diabetes amosaron un maior risco de mortalidade que a poboación de control [165]. A lipoproteín-fosfolipasa A2 é unha enzima vinculada ao metabolismo das lipoproteínas [166] que, ademais de constituír en si mesma un factor de risco independente para o desenvolvemento de ECV [136], se asocia de forma independente coa progresión do proceso de calcificación coronaria, o que suxire que esta enzima, que presenta na DM1 un descenso na súa actividade, pode desenvolver un papel importante na progresión da aterosclerose subclínica [167]. A pre-caliceína plasmática tamén foi relacionada coa aparición de alteracións vasculares subclínicas [168].

A estimación mediante diferentes métodos da función endotelial tamén amosa a súa alteración incluso en estadio moi precoces da DM1 [169]. Un estudo de 2014 levado a cabo en nenos dunha media de  $11,1 \pm 3,8$  anos de idade demostrou un maior grao de disfunción endotelial naqueles con DM1, en base á menor dilatación mediada por fluxo que amosaban respecto aos suxeitos sen diabetes ( $4,60 \pm 2,13\%$  fronte a  $9,31 \pm 2,29\%$ , respectivamente). O *score* de disfunción endotelial correlaciónase cos niveis sanguíneos de glicosa e ten unha relación inversamente proporcional ao tempo de evolución. Polo tanto, non é sorprendente que os pacientes con DM1 que tiñan marcadores de disfunción arterial mostraran unha maior probabilidade de desenvolver EAC no estudo EDC [170].

A rixidez arterial, medida habitualmente mediante a velocidade de onda de pulso, é outro marcador de enfermidade aterosclerótica subclínica asociado coa aparición de eventos cardiovasculares e a súa mortalidade asociada [171]. Varios estudos comprobaron un maior grao de rixidez arterial nos pacientes con DM1 ca na poboación xeral [172]. Os factores preditores máis importantes da rixidez arterial nestes pacientes son a idade do paciente e o tempo de evolución da enfermidade [173]. Publicouse que a aparición de complicacións crónicas da enfermidade, tanto cardiovasculares como renais, autonómicas ou oftalmolóxicas, asócianse cun especial incremento na velocidade de onda de pulso [174]. Este parámetro tamén foi relacionado coa resistencia insulínica, dado que os xoves cunha maior sensibilidade á insulina amosaron menores variacións da velocidade de onda de pulso [175].

Tamén foi descrita a alteración subclínica da función miocárdica nos xoves con DM1. O estudo mediante ecocardiograma da función cardíaca en nenos con DM1 mostrou, con respecto á poboación de control, certo grao de disfunción diastólica e hipertrofia ventricular esquerda [123].

### 3.9. TABAQUISMO

O hábito tabáquico constitúe un dos factores de risco máis importantes para o desenvolvemento de ECV, incrementando substancialmente a mortalidade por causas cardiovasculares nos seus consumidores. A prevalencia do tabaquismo entre os pacientes con DM1 aseméllase á da poboación sen diabetes [176]. O consumo de tabaco mostrou efectos negativos na saúde dos pacientes con DM1, á marxe dos amplamente coñecidos para a poboación xeral [176].

O tabaquismo empeora o control da enfermidade, implicando unha peor regulación glicémica, maiores niveis de HbA1c e maior frecuencia de hipoglicemias [177]. Así mesmo, en comparación cos non fumadores, os participantes fumadores mostraron un maior risco para o desenvolvemento de complicacións microvasculares coma a nefropatía diabética, así como para a aparición de eventos macrovasculares [178]. Nun estudo publicado en 2008 puido observarse que os nenos e adolescentes con diabetes que consumían tabaco presentaron unha morbimortalidade en etapas vitais posteriores dun 50 a un 75% maior ca os xoves con DM1 que nunca fumaran [179].

Pese ao maior risco cardiovascular que os pacientes con DM1 teñen de forma basal, isto non parece reducir a incidencia do tabaquismo entre eles. De feito, pese a presentar un peor estado de saúde que os seus pares pacientes sen diabetes, os fumadores con DM1 parecen considerarse de forma subxectiva como menos susceptibles aos efectos adversos do tabaco e ven os cigarros como menos aditivos [180] con respecto aos consumidores de tabaco que non teñen diabetes.

### 3.10. ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMIDADES AUTOINMUNES

É frecuente a asociación da DM1 con outras patoloxías de etioloxía autoinmune. O estudo Diabetes tipo 1 en Castilla La Mancha (DIACAM1) [181], levado a cabo nunha poboación española de 1465 pacientes con DM1, mostrou que o 29,2% dos participantes tiña unha alteración autoinmune asociada. A máis prevalente foi a tiroidite autoinmune, presente no 23,48% dos pacientes. Outras enfermidades asociadas en menor medida foron a gastrite crónica (3,6%), a vitilix (1,6%), a enfermidade celíaca (1,6%) ou a insuficiencia suprarrenal (0,3%).

## 4. ESTIMACIÓN DO RISCO CARDIOVASCULAR

As guías internacionais para a prevención de enfermidades cardiovasculares recomendan o uso de tratamentos farmacolóxicos hipoglicemiantes, hipolipemiantes e hipotensores para alcanzar os obxectivos propostos, dos que se beneficiarán en maior medida os suxeitos cun risco cardiovascular máis elevado. As guías resaltan que a decisión de tratar e as características do tratamento deben basearse na valoración do risco de ECV do paciente nos próximos 10 anos. Pese a que, como describimos previamente, o elevado risco cardiovascular na DM1 ten algunhas características que o diferencian do risco dos pacientes con DM2 ou sen diabetes, a maioría das recomendacións destas guías derivan de estudos en DM2 [162]. A idade, vinculada ao tempo de evolución da enfermidade, é o factor de risco máis significativo, seguido da hiperglicemia crónica [25,35]. Isto explica a subestimación do risco de ECV nestes pacientes que realizan as calculadoras de risco empregadas na poboación xeral, coma os modelos do *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) ou o de Framingham, ao basearse en factores de risco convencionais [7]. Esta infravaloración do risco quedou patente no estudo EDC, onde sendas ecuacións se mostraron ineficaces para predicir o risco de eventos de ECV en pacientes con DM1, publicando resultados máis alonxados da realidade naquelas categorías de maior risco [7].

Existen poucas escalas de risco de ECV desenvolvidas especificamente para os pacientes con DM1 [180], entre as cales destaca a *Steno Type 1 Risk Score*, especialmente para a predición do primeiro evento de ECV. Esta escala inclúe 10 factores de risco (idade, sexo, tempo de evolución, HbA1c, PA sistólica, c-LDL, taxa de filtrado glomerular, albuminuria, tabaquismo e actividade física), e demostrou solidez na predición a 10 anos vista de eventos cardiovasculares nun grupo de 4306 adultos con DM1 sen antecedentes de ECV [182]. O *Steno Type 1 Risk Engine* demostrou a súa superioridade fronte a outras escalas, como o *Swedish T1-DM Risk Score*, a *Pooled Cohort Risk Equation* ou o citado *UKPDS Risk Engine*, na predición a cinco anos do risco de ECV aterosclerótica. Do mesmo xeito, demostrou a súa utilidade para identificar individuos con aterosclerose subclínica na poboación adulta española e italiana con DM1 [183]. Emporiso, o risco absoluto foi sobreestimado na cohorte italiana, onde a taxa de eventos observados foi significativamente menor á estimada (3 fronte a 13) [184]. Isto débese á limitación sufrida pola baixa representatividade de pacientes con DM1 diagnosticada nos primeiros anos da infancia, que constitúe un dos principais condicionantes do risco de ECV.

Ao abordar o risco dos pacientes con DM1 máis xoves resulta imprescindible contemplar os beneficios e riscos a longo prazo das intervencións preventivas propostas. Os menores de 40 anos teñen un risco relativamente reducido de aparición de ECV durante o período de 10 anos proposto polas guías, pero o seu risco de padecer algún evento cardiovascular ao longo da súa vida é moi elevado. Polo tanto, a estimación do risco cardiovascular ao longo de toda a vida podería resultar unha mellor estratexia para a identificación daqueles pacientes que xa na súa vida temperá amosan un alto risco cardiovascular, podendo previr e tratar de maneira anticipada o desenvolvemento de aterosclerose. Pese á creación de modelos predictivos para pacientes con e sen diabetes [185], estes non lograron mostrar a súa eficacia.

Existe controversia en torno ao uso de técnicas de imaxe na avaliación do risco de ECV aterosclerótica en pacientes asintomáticos. As guías europeas de 2019 da *European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) defenden a potencial utilidade do *score* de CAC, o índice nocelo-brazo e o *screening* de placas carotídeas na avaliación do risco de ECV en pacientes asintomáticos con risco cardiovascular moderado, así coma o uso de TACC para o cribado de enfermidade coronaria en pacientes con diabetes sen sintomatoloxía [186]. As guías de *Diabetes Canada* recomendan o *screening* bienial de HTA na poboación infantil con DM1, dado que constitúe un importante factor de risco para o desenvolvemento de enfermidade aterosclerótica [87]. Por outra banda, a ADA non recomenda o cribado de pacientes asintomáticos, dado o dubidoso balance final de beneficios, riscos e custos, especialmente na estratificación do risco de enfermidade aterosclerótica [83]. Ningunha guía recomenda a avaliación rutineira de biomarcadores circulantes para a estimación do risco cardiovascular [186].

A continuación, expóñense os criterios das principais guías de referencia na estratificación do risco cardiovascular e o seu manexo terapéutico na DM1. As guías europeas ESC/EAS (Táboa 1) de 2019 clasifican aos pacientes con DM1 segundo o seu risco de ECV en moi alto risco ( $\geq 10\%$  de risco de eventos mortais de ECV en 10 anos), alto risco (5 - 9%) e moderado risco (3 - 4%). Segundo este método, a maioría de pacientes con DM1 pertencen ás categorías de risco alto ou moi alto, o que implica, ademais da necesidade dun control máis estrito da tensión arterial e o uso de axentes antiplaquetarios [187], o establecemento de obxectivos de c-LDL moi ambiciosos, recomendando cifras inferiores a 70 mg/dL para a maioría de doentes e, no caso dos numerosos pacientes de moi alto risco, valores inferiores a 55 mg/dL. As cifras recomendadas de c-LDL das guías da ADA (Táboa 2) establecen obxectivos menos estritos, recomendando manter valores inferiores a 70 mg/dL só nos casos de enfermidade aterosclerótica establecida [83]. As guías canadenses (Táboa 3) non establecen obxectivos concretos de c-LDL para cada nivel da escala de risco. Estas guías de referencia non só plantexan o uso de estatinas como tratamento hipolipemiente, senón que en determinados casos recomendan empregar ezetimibe, inhibidores da enzima PCSK9, inhibidores da enzima convertedora da anxiotensina (IECAs), antagonistas do receptor de aldosterona (ARA-II) ou ácido acetilsalicílico (AAS).

Un estudo de 2020 [188] comparou, en 575 adultos con DM1 dunha media de 36 anos de idade, a clasificación do risco de ECV das guías ESC/EAS 2019 coas predicións de risco de ECV a 10 anos segundo o *Steno Type 1 Risk Engine*. Segundo o criterio das guías europeas, case a metade (45%) dos pacientes sen ECV establecida presentaban un risco moi alto de ECV; non obstante, entre eles, só o 12% dos maiores de 35 anos puido ser identificado como de moi

alto risco de ECV segundo o algoritmo do *Steno Type 1 Risk Engine*. Os baremos utilizados nas tres guías expostas anteriormente tamén amosan diferenzas significativas segundo a escala empregada. Estas discrepancias implican grandes diferenzas para a iniciación e a elección do tratamento farmacolóxico preventivo segundo a ferramenta empregada para estratificar o risco, o que se traduce nun gran impacto na atención clínica destes pacientes, especialmente nos máis novos.

Táboa 1: Recomendacións das guías ESC/EAS (2019) para os obxectivos lipídicos na DM1

RISCO	PACIENTES	OBXECTIVO DE C-LDL	TRATAMENTO SE SE EXCEDE O OBXECTIVO
Risco moderado	Idade <35 anos con DM de <10 anos sen outros FRCV	<100 mg/dL	Considerar estatinas
Risco alto	DM de 10 a 20 anos o con outros FRCV sen dano de órgano diana (nefropatía, retinopatía, neuropatía)	<70 mg/dL	Estatinas; se se excede o obxectivo con máxima dose tolerada, engadir ezetimibe
Risco moi alto	DM de >20 anos, con $\geq 3$ FRCV, dano de órgano diana ou aterosclerose establecida	<55 mg/dL con redución >50% sobre o valor basal	Estatinas; se se excede o obxectivo coa máxima dose tolerada, engadir ezetimibe; se aínda así se excede, considerar engadir un iPCSK9 (se hai aterosclerose establecida, engadilo)

Táboa 2: Recomendacións da guías da ADA (2021) para os obxectivos lipídicos na DM1

PACIENTES	OBXECTIVO DE C-LDL	TRATAMENTO
Idade 20-39 anos sen ECV establecida	<100 mg/dL	Considerar estatinas a doses medias se hai FRCV adicionais
Idade $\geq 40$ anos sen ECV establecida	<100 mg/dL; redución 50% sobre o valor basal se $\geq 20\%$ risco de ECV nos próximos 20 anos	Estatinas a doses medias. Se idade 50-70 anos ou múltiples FRCV adicionais: estatinas a altas doses. Se o risco de ECV nos próximos 10 anos alcanza o 20%: engadir ezetimibe.
ECV establecida	<70 mg/dL	Estatinas a altas doses. Se risco moi alto e non se alcanza o obxectivo de c-LDL coa máxima dose tolerada: considerar engadir ezetimibe ou un iPCSK9.

Táboa 3: Recomendacións das guías de Diabetes Canada (2018) para os obxectivos lipídicos na DM1

PACIENTES	TRATAMENTO
Idade $\geq 40$ anos ou idade $\geq 30$ anos con DM de $> 15$ anos	Estatinas
Idade $\geq 55$ anos con FRCV adicionais ou dano de órgano diana	Estatinas e IECA ou ARA-II
ECV establecida (isquemia cardíaca, enfermidade arterial periférica, enfermidade cerebrovascular ou carotídea)	Estatinas, IECA ou ARA-II, e AAS

## 5. XUSTIFICACIÓN, HIPÓTESE E OBXECTIVOS

**Xustificación:** descoñecemos a prevalencia dos distintos FRCV na poboación con DM1 da nosa área sanitaria. Dado o alto risco cardiovascular que presentan estes pacientes, o obxectivo do noso estudo é atopar estes datos e contrastalos coa información dispoñible na literatura científica para poder estimar o seu risco de ECV, dilucidando se un posible tratamento precoz destes factores de risco podería resultar nunha diminución da incidencia de ECV e da mortalidade asociada.

**Hipótese:** os pacientes con DM1 da nosa área sanitaria teñen unha prevalencia elevada dos diferentes FRCV coñecidos.

**Obxectivo principal:** coñecer a prevalencia dos FRCV (control glicémico, obesidade, HTA, dislipemia, tabaquismo).

**Obxectivos secundarios:** coñecer a prevalencia de comorbilidades microvasculares e macrovasculares; describir o perfil lipídico dos pacientes con DM1 do noso estudo; coñecer o grao de control lipídico dos pacientes con DM1 do noso estudo; coñecer a porcentaxe destes pacientes que reciben tratamento hipolipemiante; describir o tratamento hipolipemiante dos pacientes con DM1 do noso estudo; e coñecer a prevalencia de enfermidade autoinmune asociada á DM1.

## 6. MATERIAL E MÉTODOS

### 6.1. TIPO DE ESTUDO

Trátase dun estudo retrospectivo observacional multicéntrico dun tamaño mostral de 1252 pacientes no que se avaliaron os datos procedentes das bases de datos clínicas dos pacientes con DM1 de catro centros da Comunidade Autónoma de Galicia: Complexo Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF), Complexo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS), Complexo Hospitalario Universitario da Coruña (CHUAC) e Complexo Hospitalario de Pontevedra (CHOP). Realizouse unha busca nos rexistros clínicos de Endocrinoloxía e Nutrición dos centros participantes para a identificación de pacientes con DM1 seguidos na actualidade en Consultas Externas. Ditas bases teñen un obxectivo asistencial: a avaliación da calidade da atención aos pacientes, e inclúen diversas patoloxías da DM1 e distintos tratamentos. Destas bases seleccionáronse os doentes que cumprían os criterios de inclusión e non tiñan criterios de exclusión para que constituísen a nosa poboación de estudo.

**Criterios de inclusión:** pacientes con DM1, maiores de 18 anos de idade, con polo menos unha visita no 2020, que teñan seguimento en Endocrinoloxía no ano previo e dispoñan dun perfil lipídico previo (no caso de que recibisen calquera tratamento hipolipemiente, ao inicio de dito tratamento hipolipemiente) e que dispoñan dun perfil lipídico nos últimos 12 meses.

**Criterios de exclusión:** pacientes con hipercolesterolemia familiar.

### 6.2. DESCRICIÓN DA INTERVENCIÓN

Ao tratarse dun estudo de natureza observacional, non existe intervención como tal. Toda a información necesaria para a consecución dos obxectivos do presente traballo atópase nas bases de datos dos diferentes servizos de Endocrinoloxía e Nutrición, realizadas con fins asistenciais. Delas, foron seleccionadas tres visitas clínicas para a recollida de datos do estudo: a primeira visita, ao diagnóstico da DM1; a visita intermedia, ao inicio o tratamento hipolipemiente; e a última visita, a máis recente dispoñible no seguimento. Así mesmo, seleccionouse a data das visitas para calcular o tempo transcorrido entre elas. No caso dos doentes que non recibiron tratamento hipolipemiente, só foron seleccionadas dúas visitas: a primeira visita ao diagnóstico da DM1 e a última visita dispoñible.

O deseño da investigación respecta os principios éticos asentados pola Declaración de Helsinki (versión de outubro 2013).

### 6.3. VARIABLES DO ESTUDO

Dos datos dispoñibles nas bases asistenciais de DM1, seleccionáronse as seguintes variables en cada paciente:

**Primeira visita** (visita de debut da diabetes): data da visita, idade (anos), sexo, estatura, peso, consumo de tabaco (cig/día), HTA (si/non e data de diagnóstico), PA sistólica (mmHg), PA diastólica (mmHg), HbA1c (%), colesterol total (mg/dl), c-LDL (mg/dl), c-HDL (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), albuminuria (mg/g Cr), antidiabéticos orais (ningún/metformina), antihipertensivos (si/non), complicacións microvasculares (ningunha, retinopatía, nefropatía, neuropatía, retinopatía con nefropatía, retinopatía con neuropatía, nefropatía con neuropatía, retinopatía con neuropatía e nefropatía), complicacións macrovasculares (ningunha, arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, aterosclerose subclínica, outras), patoloxías autoinmunes asociadas (ningunha, vitilixe, enfermidade celíaca, enfermidade tiroidea autoinmune, gastrite crónica atrófica, insuficiencia suprarrenal primaria, outras).

**Visita intermedia** (no momento no que se inicia o tratamento hipolipemiante; só se rexistraron os datos daqueles que reciben tratamento hipolipemiante): data da visita, estatura, peso, consumo de tabaco (cig/día), HTA (si/non e data de diagnóstico), PA sistólica (mmHg), PA diastólica (mmHg), HbA1c (%), colesterol total (mg/dl), c-LDL (mg/dl), c-HDL (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), albuminuria (mg/g Cr), antidiabéticos orais (ningún/metformina), antihipertensivos (si/non), complicacións microvasculares (ningunha, retinopatía, nefropatía, neuropatía, retinopatía con nefropatía, retinopatía con neuropatía, nefropatía con neuropatía, retinopatía con neuropatía e nefropatía), complicacións macrovasculares (ningunha, arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, aterosclerose subclínica, outras), patoloxías autoinmunes asociadas (ningunha, vitilixe, enfermidade celíaca, enfermidade tiroidea autoinmune, gastrite crónica atrófica, insuficiencia suprarrenal primaria, outras), dislipemia (data de diagnóstico e data de inicio de tratamento hipolipemiante), tipo de dislipemia (non dislipemia, definida como colesterol total < 200 mg/dL, c-LDL <130 mg/dL, c-HDL  $\geq$ 40 mg/dL e triglicéridos <150 mg/dL; hipercolesterolemia, definida como colesterol total  $\geq$  200 mg/dL; hipertrigliceridemia, definida como triglicéridos  $\geq$  150 mg/dL; ou dislipemia mixta, definida como a suma de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), tratamento hipolipemiante (estatina, fibrato, ezetimibe, estatina con fibrato, estatina con ezetimibe; dose farmacolóxica).

**Última visita** (última visita rexistrada na base asistencial): data da visita, estatura, peso, consumo de tabaco (cig/día), HTA (si/non e data de diagnóstico), PA sistólica (mmHg), PA diastólica (mmHg), HbA1c (%), colesterol total (mg/dl), c-LDL (mg/dl), c-HDL (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), albuminuria (mg/g Cr), antidiabéticos orais (ningún/metformina), antihipertensivos (si/non), complicacións microvasculares (ningunha, retinopatía, nefropatía, neuropatía, retinopatía con nefropatía, retinopatía con neuropatía, nefropatía con neuropatía, retinopatía con neuropatía e nefropatía), complicacións macrovasculares (ningunha, arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, aterosclerose subclínica, outras), patoloxías autoinmunes asociadas (ningunha, vitilixe, enfermidade celíaca, enfermidade tiroidea autoinmune, gastrite crónica atrófica, insuficiencia suprarrenal primaria, outras), dislipemia (data de diagnóstico e data de inicio de tratamento hipolipemiante), tratamento hipolipemiante (estatina, fibrato, ezetimibe, estatina con fibrato, estatina con ezetimibe; dose farmacolóxica).

#### **6.4. CÁLCULO DO TAMAÑO MOSTRAL**

Trátase dun estudo descritivo dos pacientes con DM1 de dous centros da nosa Comunidade Autónoma. Polo tanto, debido á súa natureza descritiva, o mostreo empregado foi o de tódolos casos incidentes, é dicir, o de tódolos casos con DM1 presentes nas nosas bases de datos asistenciais que cumpriran os criterios de inclusión e no cumpriran ningún criterio de exclusión. Deste xeito, o mostreo foi consecutivo de tódolos pacientes que cumprían os criterios de inclusión entre as datas sinaladas (desde a creación da base de datos con fins asistenciais ata o ano 2020).

#### **6.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

A análise estatística foi realizada utilizando o *Statistical Package for Social Sciences* versión 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EE. UU.). A distribución normal das variables cuantitativas examinouse mediante a proba de Kolmogorov-Smirnov. As variables que coinciden coa distribución normal presentaranse en termos de media e desviación estándar (DE). As variables categóricas expresaranse coma porcentaxes.

#### **6.6. ASPECTOS ÉTICO-LEGAIS**

O estudo realizouse conforme ás normas de Boa Práctica Clínica e segundo os postulados éticos fundamentados na Declaración de Helsinki na súa última actualización (Fortaleza 2013). O Comité de Ética e Investigación Clínica de Santiago de Compostela aprobou o protocolo de estudo (Anexo I). A anonimidade dos doentes preservouse co Código de Rexistro 2021/234.

## **7. RESULTADOS**

O noso grupo de estudo está formado por 1252 pacientes, dos cales o 50,3% (630) eran varóns e o 49,7% (622), mulleres. Tiñan unha media de idade de 40,52 anos DE 18,27 (rango 18 - 82 anos). A idade media ao diagnóstico da DM1 foi de 18,27 anos DE 11,33 (rango 0 - 64 anos), cun tempo medio de evolución da enfermidade de 20,38 anos DE 12,01 (rango 0 - 64 anos). O IMC medio, calculado en 1016 dos 1252 pacientes, foi de 25,77 kg/m<sup>2</sup> DE 4,68 (rango 17,10 - 63,64 kg/m<sup>2</sup>). A PA sistólica media, medida en 805 dos participantes do estudo, foi de 126,85 mmHg DE 15,99, e a PA diastólica media, de 74,11 mmHg DE 9,74. A Hb1Ac, medida en tódolos participantes do estudo, amosa un valor medio de 7,91% DE 1,35. Cuantificamos as unidades de insulina (UI) diarias de 709 destes pacientes, obtendo unha media diaria de de 51,07 UI DE 24,77. O 86,6% (1085) estaban baixo tratamento multidoso de insulina, mentres que o 13,34% (167) usaban sistemas de infusión subcutánea de insulina. Estes datos recóllense na Táboa 4.

Táboa 4: Características xerais dos pacientes estudados

	Número	Media	DE
Idade ao diagnóstico (anos)	1252	18,27	11,33
Idade actual (anos)	1252	40,52	13,29
Tempo de evolución (anos)	1252	20,38	12,01
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1016	25,77	4,68
PA sistólica (mmHg)	805	126,85	15,99
PA diastólica (mmHg)	805	74,11	9,74
Hb1Ac (mmHg)	1252	7,910	1,35
Dose de insulina (UI diarias)	709	51,07	24,77

O 6,64% (80) dos nosos pacientes presentaban complicacións macrovasculares. O 2,40% (30) tiñan antecedentes persoais de arteriopatía periférica. O 3,68% (46) presentaron cardiopatía isquémica. O 0,96% (12) tiñan antecedentes de ictus, e o 0,79% (10), historia persoal de insuficiencia cardíaca. O 0,48% (6) presentaron outras complicacións cardiovasculares non especificadas entre as anteriores. Véxase a Táboa 5.

Táboa 5: Prevalencia das complicacións macrovasculares dos pacientes con DM1

	Número	Porcentaxe
Arteriopatía periférica	30	2,40
Cardiopatía isquémica	46	3,68
Ictus	12	0,96
Insuficiencia cardíaca	10	0,80
Outras	6	0,48
Ningunha	1172	93,6

O 35,78% (448) dos pacientes de noso estudo tiñan algunha complicación microvascular da DM1. O 30,91% (387) presentaban retinopatía diabética. O 14,54% (182) padecían nefropatía diabética (máis frecuentemente asociada coa retinopatía respecto á súa presentación en solitario). Deles, ao 9,03% (113) detectóuselles microalbuminuria (niveis de albuminuria entre 30 e 300 mg en 24 horas), e ao 5,51% (69), macroalbuminuria (máis de 300 mg en 24 horas). O 7,59% (95) presentaban neuropatía diabética. Estes datos preséntanse na Táboa 6.

Táboa 6: Prevalencia das complicacións microvasculares dos pacientes con DM1

	Número	Porcentaxe
Retinopatía	387	30,91
Nefropatía	Albuminuria	113
	Macroalbuminuria	69
Neuropatía	95	7,59
Ningunha	804	64,22

Co obxectivo de coñecer a prevalencia da dislipemia no noso entorno, determinamos o perfil lipídico do grupo de estudo. Os valores medios de colesterol total foron de 188,32 mg/dL DE 42,55 (rango 77 - 497 mg/dL). O c-LDL medio foi de 109,25 mg/dL DE 36,03 (rango 7 - 251 mg/dL). O c-HDL medio foi de 59,82 mg/dL DE 17,40 (rango 20 - 219 mg/dL). Os niveles medios de triglicéridos foron de 96,08 mg/dL DE 96,95 (rango 11 - 2350 mg/dL). Véxase a Táboa 7.

**Táboa 7: Perfil lipídico dos pacientes con DM1**

	Número	Media	DE
Colesterol total (mg/dL)	1248	188,32	42,55
c-LDL (mg/dL)	1248	109,25	36,03
c-HDL (mg/dL)	1248	59,82	17,40
TG (mg/dL)	1248	96,08	96,95

A metade dos nosos pacientes, o 49,92% (625), presentaban algún tipo de dislipemia no momento de recollida dos datos. O colesterol total excedía os límites recomendados no 19,97% (250) dos casos. O 24,92% dos participantes (312) presentaban niveis de c-LDL que excedían o obxectivo. O 1,44% (18) presentaban cifras medias de triglicéridos superiores ao obxectivo. O 3,59% (45) presentaban dislipemia mixta. Véxase a Táboa 8.

**Táboa 8: Prevalencia da dislipemia dos pacientes con DM1**

	Número	Porcentaxe
Hipercolesterolemia	250	19,97
c-LDL fóra de obxectivo	312	24,92
Hipertrigliceridemia	18	1,44
Dislipemia mixta	45	3,59
Sen dislipemia	627	50,08

Algúns dos participantes do estudo xa foran tratados pola súa dislipemia antes da recollida de datos. O 36,74% (460) dos integrantes da nosa poboación recibirían tratamento hipolipemiente, mentres que dispoñemos do perfil lipídico previo ao inicio terapéutico no 28,51% (357) dos casos. Entre os pacientes que acabarían recibindo tratamento hipolipemiente, o colesterol medio medido con anterioridade ao inicio da terapia farmacolóxica situábase en 222,48 mg/dL DE 41,69 (rango 120-497 mg/dL); o c-LDL medio, en 141,74 mg/dL DE 31,11 (rango 59-251 mg/dL); o c-HDL medio, 58,04 mg/dL DE 15,43 (rango 25-120 mg/dL); e os niveis medios de triglicéridos, 127,83 mg/dL DE 163,55 (rango 11-2350 mg/dL). A práctica totalidade de este subgrupo de pacientes, 344 dos 357, recibirían tratamento con estatinas (atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina o pitavastatina): o 5,88% (21), a baixa intensidade; o 57,14% (204), a intensidade moderada; e o 29,13% (104), a alta intensidade. O 3,59% (45) estaban tratados con ezetimibe: en 5 deles, como monoterapia, e asociada a estatinas nos 40

restantes. O 0,88% (11) recibían terapia con fibrato: 8 en monoterapia e 3 en asociación con estatinas.

Os valores de lípidos dos 460 pacientes que recibían tratamento hipolipemiente foron os seguintes: o colesterol medio foi de 173,3 mg/dL DE 39,98; o c-LDL medio, de 95,56 mg/dL DE 32,53; o c-HDL medio, de 57,78 mg/dL DE 17,05; e os triglicéridos medios, de 99,03 mg/dL DE 66,50. Véxanse as Táboas 9 e 10.

**Táboa 9: Niveis de lípidos en sangue, en mg/dL, antes e despois do tratamento hipolipemiente**

	Número	Media	DE
Colesterol total antes	357	222,48	41,69
C-LDL antes	357	141,74	31,11
C-HDL antes	357	58,04	15,43
TG antes	357	127,83	163,55
Colesterol total despois	460	173,30	39,38
C-LDL despois	460	95,56	32,53
C-HDL despois	460	57,78	17,05
TG despois	460	99,03	66,50

**Táboa 10: Tratamento hipolipemiente recibido**

		Número	Porcentaxe
Estatinas	Baixa intensidade	21	1,68
	Moderada intensidade	204	16,29
	Alta intensidade	104	8,31
Ezetimibe	Con estatinas	40	3,19
	Monoterapia	5	0,40
Fibrato	Con estatinas	3	0,24
	Monoterapia	8	0,64

O IMC medio da nosa poboación, como se amosa na Táboa 1, foi de 25,77 kg/m<sup>2</sup>. O 2% (25) dos nosos pacientes situábanse en rango de baixo peso (IMC <18,5 kg/m<sup>2</sup>); o 47,04% (589) presentaban normopeso (IMC 18,5 – 24,9 kg/m<sup>2</sup>); o 36,02% (451), sobrepeso (IMC 25 – 29,9 kg/m<sup>2</sup>); e o 14,94% (187), obesidade (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>). Ver Táboa 11.

**Táboa 11: Distribución dos pacientes con DM1 en función do seu IMC**

	Número	Porcentaxe
Baixo peso (<18,5 kg/m <sup>2</sup> )	15	2,00
Normopeso (18,5 - 24,9 kg/m <sup>2</sup> )	589	47,04
Sobrepeso (25 - 29,9 kg/m <sup>2</sup> )	451	36,02
Obesidade (> 30 kg/m <sup>2</sup> )	187	14,94

En relación ao consumo de tabaco, o 19% (237) dos participantes eran fumadores activos; o 8,6% (108), exfumadores; e o 72,4% (907) negaron ter consumido tabaco nalgún momento. Ver Táboa 12.

**Táboa 12: Consumo de tabaco nos pacientes da poboación**

	Número	Porcentaxe
Fumador activo	237	19,0
Exfumador	108	8,6
Nunca fumador	907	72,4

O 72,60% (909) dos pacientes do noso estudo non presentaban ningunha enfermidade autoinmune á marxe da súa DM1, pero un 27,4% (343) si mostraban algunha alteración autoinmune asociada. A enfermidade tiroidea resultou ser a máis prevalente, padecida polo 23,48% (294). Outras alteracións autoinmunes presentaron cifras máis discretas: gastrite crónica atrófica (1,84%; N = 23), enfermidade celíaca (1,60%; N = 20), vitilixe (0,96%; N = 15), insuficiencia suprarrenal (0,48%; N = 6). O 3,27% (41) mostraron outra alteración autoinmune non especificada entre as anteriores. A Táboa 13 amosa estes datos.

**Táboa 13: asociación da DM1 con outras patoloxías autoinmunes**

	N	Porcentaxe
Enfermidade tiroidea	294	23,48
Gastrite crónica atrófica	23	1,84
Enfermidade celíaca	20	1,60
Vitilixe	15	1,20
Insuficiencia suprarrenal primaria	6	0,48
Outra	41	3,27
Ningunha	909	72,60

Con respecto a outros tratamentos que os pacientes recibían con anterioridade, o 4,31% (54) tomaban metformina, e o 22,20% (278) recibían tratamento antihipertensivo. Véxase a Táboa 14.

**Táboa 14: outros tratamentos**

	Número	Porcentaxe
Metformina	54	4,31
Bomba de insulina	167	13,34
Antihipertensivo	278	22,22

## 8. DISCUSIÓN

### 8.1. ENFERMIDADE CARDIOVASCULAR

A poboación con DM1 amosou unha maior precocidade e incidencia de eventos cardiovasculares que a poboación xeral. O estudo EURODIAB, levado a cabo sobre unha poboación europea, publicou cifras de prevalencia de ECV do 9% en varóns e do 10% en mulleres [26]. O estudo sueco NDR, cunha poboación similar á nosa (idade media de 35,89 anos, tempo medio de evolución de 20,4 anos e HbA1c media do 8,2%), demostrou maior risco de ECV que a poboación xeral [33].

O 6,64% dos integrantes de noso estudo tiñan antecedentes ou padecían algunha complicación vascular. En canto aos MACE, definidos como a suma de infartos de miocardio e ictus (mortais e non mortais), encontramos unha prevalencia do 2,8%. Estas cifras de prevalencia son superiores ás esperadas por idade e sexo para o noso grupo de estudo.

Os datos epidemiolóxicos da nosa poboación, presentados anteriormente na Táboa 4, non deberían implicar unha alta prevalencia de ECV, dado que se trata dunha poboación xove (media de idade de 40,52 anos), cun IMC medio por debaixo do rango de obesidade ( $25,77 \text{ kg/m}^2$ ) e unhas cifras medias de PA sistólica e diastólica adecuadas (126,85 e 74,11 mmHg, respectivamente). Non obstante, os nosos participantes presentaron unha prevalencia elevada de cardiopatía isquémica (3,68%), insuficiencia cardíaca (0,8%) e ictus (0,96%) para o esperable segundo a súa idade, sexo, IMC e tensión arterial. Pese a que existen poucas publicacións científicas que investigaran as prevalencias de cada unha das complicacións cardiovasculares acontecidas no seno da DM1, os nosos datos son congruentes co aumento de prevalencia que amosan algúns estudos. Unha extensa metaanálise publicada en 2021 amosou un risco relativo (RR) de cardiopatía isquémica do 9.38 (IC 95%, 5.56 - 15.82) e un RR de infarto de miocardio de 6.37 (IC 95%, 3.81-10.66). Os RR de insuficiencia cardíaca e ictus foron de 4,29 (IC 95%, 3,54 - 5,19) e 4,08 (IC 95%, 3,42 - 4,86), respectivamente [188].

### 8.2. HIPERGLICEMIA

A hiperglicemia crónica, medida habitualmente segundo os niveis plasmáticos de HbA1c, é considerada o factor de risco máis importante para o desenvolvemento de MACE na poboación con DM1, tan só por detrás do tempo de evolución da enfermidade [24]. Proboouse a súa relación coa aparición e extensión de aterosclerose [26], e publicouse que un aumento dun 1% sobre o obxectivo de referencia supón un incremento do 6,4% na estenose de vasos coronarios nestes pacientes [30].

A nosa poboación amosou unha HbA1c media de 7,9%, o que supera o obxectivo clásico de HbA1c < 7%. Nun estudo realizado en 2013 [37] comprobouse que o 79% dos xoves estadounidenses mostraron unhas cifras de HbA1c superiores ao obxectivo proposto pola ADA e a ISPAD. Como se expuxo anteriormente, a nosa poboación ten unha media de idade superior aos 40 anos, o que inflúe á hora de comparar a prevalencia dos FRCV coas poboacións doutros estudos que, coma no caso da ADA e da ISPAD no exemplo que nos ocupa, traballan sobre poboacións infantoxuvenís; secasí, a HbA1c demostrou manterse estable ao longo da vida do paciente, cursando de forma independente á idade, a diferenza doutros FRCV coma a obesidade ou a HTA, que aumentan a súa incidencia conforme os pacientes envellecen [25]. Isto

permítenos establecer unha comparación máis directa entre os nosos datos e os publicados anteriormente por outras investigacións, observando que na nosa poboación tamén se adoita exceder o obxectivo proposto de HbA1c < 7%. No caso dos nosos participantes máis novos, a porcentaxe de pacientes coa HbA1c fora de rango aumentaría se tomásemos como referencia obxectivos máis estritos, coma o 6,5% proposto pola Sociedade Europea de Cardioloxía para a poboación infantoxuvenil [186].

Polo tanto, resulta fundamental a optimización do control glicémico dos pacientes de noso entorno, onde deberíamos lograr reducir a HbA1c media a niveis por debaixo do obxectivo do 7%. Non obstante, pese a tratarse do segundo factor de risco independente máis importante para o desenvolvemento de MACE, os xoves cuns niveis glicémicos niveis dentro do obxectivo (HbA1c ≤ 6,9%) amosaron ter o dobre de risco de aparición de ECV [18], o que suxire, de novo, a implicación doutros factores de risco distintos aos considerados tradicionalmente.

### **8.3. HIPOGLICEMIA**

A hipoglicemia demostrou aumentar o risco cardiovascular dos pacientes con DM1 pola aparición de arritmias e doutros eventos cardiovasculares. Do mesmo xeito, favorece a aparición de trastornos da conducta alimentaria, especialmente en pacientes adolescentes [55].

Non medimos a frecuencia de eventos de hipoglicemia na nosa poboación. Así e todo, coñecemos que os sistemas de administración subcutánea de insulina, utilizadas polo 13,34% o noso grupo de estudo, demostraron reducir a frecuencia de eventos de hipoglicemia graves, definidos coma aqueles que precisan de asistencia médica para a súa resolución ou rematan en episodios de coma, á metade [59]. Por tanto, deducimos que estes dispositivos poden ser beneficiosos para o control glicémico dos pacientes da nosa área sanitaria, diminuindo, do mesmo xeito, o risco cardiovascular asociado aos propios eventos hipoglicémicos. Do mesmo modo, os sensores de monitorización continua de glicosa, utilizados por cada vez máis pacientes da nosa área sanitaria, demostraron reducir o risco de eventos de hipoglicemia, tanto graves coma non graves [191].

### **8.4. VARIABILIDADE GLICÉMICA**

A implicación da variabilidade glicémica no risco cardiovascular foi pouco estudada na DM1. Foi publicada a relación entre esta variable, valorada na práctica clínica en función do tempo en rango (TER), coa aparición de eventos cardiovasculares en poboacións sen diabetes e con DM2 [60]. Así mesmo, a variabilidade demostrou na DM1 unha estreita relación coa aparición de complicacións microvasculares, que á súa vez contribuíron a incrementar o risco cardiovascular, polo que a variabilidade podería aumentar o risco de ECV de forma indirecta neste grupo [66].

Non determinamos o TER dos nosos participantes, polo que non podemos precisar a variabilidade glicémica que presenta a nosa poboación. Non obstante, os sensores de monitorización continua de glicosa, de uso crecente na nosa poboación, demostraron reducir a variabilidade glicémica dos seus usuarios [192]. Por outra banda, á hora de abordar a redución de HbA1c necesaria para diminuír o risco cardiovascular asociado á hiperglicemia crónica, debemos evitar que este descenso na HbA1c se dea a expensas de eventos hipoglicémicos, o cal aumentaría significativamente a variabilidade glicémica dos pacientes.

## 8.5. COMPLICACIONES MICROVASCULARES

Máis dun de cada tres pacientes do noso estudo (35,78%) padecían algunha complicación microvascular da DM. A máis prevalente foi a retinopatía diabética, presente no 30,91% (387), que adoita ser a complicación microvascular máis precoz, precedendo ás demais na maioría de ocasións. Aproximadamente a metade dos que padecían retinopatía, o 14,54%, presentaban nefropatía diabética (máis frecuentemente asociada coa retinopatía respecto á súa presentación en solitario). Deles, ao 9,03% (113) detectóuselles microalbuminuria (niveis de albuminuria entre 30 e 300 mg en 24 horas), e ao 5,51% (69), macroalbuminuria (máis de 300 mg en 24 horas). A neuropatía diabética, presente no 7,59% dos casos, está probablemente infradiagnosticada, tal e como reportaron outros estudos [193].

A ADA publicou en 2017 unha prevalencia de microalbuminuria do 20-30% nunha poboación de xoves con 5-10 anos de evolución da enfermidade [194]. Un estudo realizado en 2021 sobre unha poboación africana revela cifras similares, alcanzando o 28,3% [195]. O noso grupo de estudo presenta, cun tempo de evolución maior (media de 20,38 anos), unha prevalencia de microalbuminuria significativamente menor a ambas publicacións citadas (9,03%), que non alcanza o 15% se engadimos aos pacientes con macroalbuminuria, o que podería deberse a un mellor control da DM1 e doutros FRCV da nosa poboación en comparación con outros grupos.

A causa máis frecuente a nivel global de enfermidade renal crónica terminal (ERCT) é a nefropatía diabética [196]. A principal causa de morbimortalidade nos pacientes con ERCT é a ECV [197], polo que os pacientes con nefropatía diabética asocian un maior risco de padecer ECV polo deterioro da súa función renal. Podemos concluír que enlentecer a aparición e progresión da nefropatía diabética da nosa poboación, que xa presenta unha prevalencia menor á observada noutros estudos, diminuiría o seu risco cardiovascular.

## 8.6. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Como se expuxo no apartado correspondente, a HTA constitúe un dos factores de risco máis importantes na prevención de ECV. O estudo CACTI, levado a cabo nunha poboación norteamericana, atopou unha prevalencia de HTA do 43% entre os seus participantes con DM1, unha cifra significativamente superior ao 15% de prevalencia que amosou o seu grupo de control, composto por participantes sen diabetes [67]. Os resultados do estudo EDC, levado a cabo nun grupo de pacientes europeos, tamén mostraron unha maior prevalencia de HTA no grupo de pacientes con DM1, cun 38% de hipertensos, fronte ao grupo de control, con só un 8% [69].

O noso estudo, porén, amosou entre os nosos pacientes con DM1 unha prevalencia de HTA inferior á dos estudos citados e, así mesmo, similar á atopada entre a poboación xeral española. A prevalencia de HTA no noso grupo de estudo foi do 22%, considerando como hipertensos a aqueles pacientes que recibiron tratamento antihipertensivo. Esta porcentaxe resulta moi similar ao 23,5% de pacientes baixo tratamento antihipertensivo que o estudo *di@bet.es* mostrou na poboación española sen diabetes [198].

Polo tanto, os resultados do noso estudo non orientan a unha maior prevalencia de HTA entre a poboación con DM1, senón que mostran uns datos moi similares aos da poboación xeral. Con todo, dado o maior risco cardiovascular que presentan estes pacientes debido a outras causas, sería oportuno considerar unha abordaxe terapéutica máis agresiva do habitual fronte á

HTA nesta poboación, co obxectivo de previr as complicacións cardiovasculares que a ela se asocian, tal e como recomendan as guías de práctica clínica internacionais coma a ADA [38] ou a ESC/EASD [186].

## 8.7. OBESIDADE

A obesidade considérase un dos factores de risco modificables de maior importancia para o desenvolvemento de ECV. O estudo de Anderson et al. amosou unha prevalencia de sobrepeso do 17% e unha prevalencia de obesidade do 10% na poboación con DM1 a nivel global [94]. O estudo de Urbina et al, realizado sobre unha poboación con DM1 estadounidense, mostrou unha prevalencia de sobrepeso e obesidade do 26 e 14%, respectivamente. Debe terse en conta que ambos estudos se desenvolveron sobre poboacións infantoxuvenís, que tenden a mostrar valores medios de IMC menores aos da poboación adulta, téndose demostrado que a prevalencia de sobrepeso e obesidade aumentan significativamente coa idade dos pacientes [98].

Este feito podería explicar as cifras que atopamos na nosa poboación a estudo, dunha media de 40,52 anos de idade, amosando un 36% e un 15% de prevalencia de sobrepeso e obesidade, respectivamente. Estes datos son similares aos da poboación infantoxuvenil española sen diabetes, segundo o estudo Enkid, que publicou uns valores de 38,5% de sobrepeso e 14,5% de obesidade [200]. Polo tanto, podemos afirmar que a nosa poboación con DM1 non amosa uns valores de IMC superiores aos atopados na poboación xeral do noso país; porén, do mesmo xeito que describimos en apartados anteriores, a demostrada maior incidencia de eventos cardiovasculares nos pacientes con DM1 deberían facernos aumentar os esforzos preventivos e terapéuticos para limitar na medida do posible o sobrepeso e a obesidade neste grupo.

## 8.8. DISLIPEMIA

O perfil lipídico observado na nosa poboación a estudo amosa uns valores medios de 188,32 mg/dL de colesterol total, 109,25 mg/dL de c-LDL, 59,82 mg/dL de c-HDL e 96,08 mg/dL de triglicéridos. Este perfil é similar ao que atopamos na literatura científica sobre a DM1. Un estudo realizado en Cataluña sobre 508 pacientes con DM1 dunha poboación de idade similar á do noso estudo (media de 45,52 anos) publicou uns valores de lípidos moi similares aos nosos, cun colesterol total medio de 179 mg/dL; un c-LDL medio de 103 mg/dL; un c-HDL medio de 50 mg/dL; e uns triglicéridos medios de 70 mg/dL, sendo este último o parámetro con máis variabilidade respecto ao noso estudo [201]. Tamén atopamos un perfil lipídico similar nun estudo realizado en 72 pacientes brasileiros, unha poboación máis nova que a nosa (media de idade de 22,7 anos), que mostrou uns valores similares aos nosos, cun colesterol total medio de 175 mg/dL; un c-LDL medio de 111,19 mg/dL; un c-HDL medio de 46 mg/dL; e uns triglicéridos medios de 61 mg/dL [202]. A Táboa 15 mostra os datos das publicacións citadas.

Táboa 15: Perfil lipídico do presente estudo, do de Amor et al (Cataluña) e do de Arcanjo et al (Brasil)

	A nosa poboación	Amor AJ et al.	Arcanjo CL et al.
Colesterol total medio (mg/dL)	188,32	179,00	175,00
c-LDL medio (mg/dL)	109,25	103,00	111,19
HDL medio (mg/dL)	59,82	50,00	46,00
TG medio (mg/dL)	96,08	70,00	61,00

A similitude dos valores obtidos por estes tres estudos, coa excepción dos lixeiramente superiores niveis de triglicéridos que presentou o noso grupo, permítenos elaborar un perfil lipídico típico da DM1. Este perfil correspóndese a uns niveis lipídicos considerados óptimos ou case óptimos para a poboación xeral, cun colesterol total medio inferior a 200 mg/dL, un c-LDL medio lixeiramente superior aos 100 mg/dL, un c-HDL superior a 40 mg/dL e uns triglicéridos inferiores a 150 mg/dL [138].

Se ben estes resultados poden presentar lixeiras diferenzas respecto aos valores esperables na poboación xeral, estas leves alteracións analíticas non se corresponden co considerable aumento de ECV e outras complicacións vasculares que observamos nos nosos pacientes con DM1. A dislipemia ateroxénica, o perfil lipídico relacionado cun maior risco cardiovascular e que adoita estar presente na maioría de pacientes con DM1 con DM2, comprende un colesterol total elevado ( $> 200$  mg/dL), un descenso nos niveis de c-HDL ( $< 40$  mg/dL) e uns valores aumentados de c-LDL ( $> 130$  mg/dL) e triglicéridos ( $> 150$  mg/dL), alteracións non presentes na maioría dos nosos pacientes, o que suxire a intervención doutros factores no seu incremento de risco cardiovascular. A excepción dentro do perfil lipídico aparentemente cardioprotector da DM1 son os altos niveis de c-HDL presentes na nosa poboación, que en condicións normais supoñerían un factor protector a nivel cardiovascular, pero nestes pacientes demostraron aumentar o risco de ECV debido a alteracións na súa función e estrutura, pasando a considerarse unha partícula ateroxénica [203].

Os participantes do noso estudo que recibiron tratamento hipolipemiante amosaron unha clara melloría nos seus niveis de lípidos en sangue. O colesterol total medio presentou, nos pacientes tratados, unha redución do 22,10% ao pasar de 222,48 a 173,3 mg/dL. O c-LDL medio, considerado o parámetro máis relacionado co risco de ECV entre os citados neste apartado, reduciuse un 32,58% ao descender de 141,74 a 95,56 mg/dL. As cifras de triglicéridos medios mostraron un descenso do 22,53%, ao pasar de 127,83 a 99,03 mg/dL. O c-HDL medio non amosou variacións significativas co tratamento hipolipemiante.

Pese á melloría do perfil lipídico dos participantes tratados con estatinas e outros fármacos hipolipemiantes, o valor de c-LDL medio posterior ao tratamento (95,56 mg/dL) exceden os obxectivos de c-LDL medio propostos polas guías europeas ESC/EAS para gran parte da poboación con diabetes. Estas guías establecen un obxectivo de c-LDL de  $< 70$  mg/dL naqueles pacientes con DM1 con entre 10 e 20 anos de evolución, así coma nos que padecen algunha complicación microvascular propia da enfermidade. Entre aqueles con máis de 20 anos de evolución, con máis de dous FRCV adicionais, con dano de órgano diana ou con enfermidade aterosclerótica establecida, o obxectivo proposto é aínda máis estrito ( $< 55$  mg/dL).

Os niveis de lípidos en sangue previos ao inicio do tratamento non só nos resultan útiles para comprobar a eficacia da terapia farmacolóxica nestes pacientes, senón que suxiren certo retraso terapéutico á hora de abordar a súa dislipemia. O feito de que o c-LDL medio previo ao tratamento supere os 140 mg/dL choca cos obxectivos das guías europea e americana expostas con anterioridade, xa que ambas recomendan comezar a terapia con estatinas ao superar os 100 mg/dL, sendo este o obxectivo máis laxo entre os propostos, deseñado para os pacientes xoves, con pouco tempo de evolución, sen FRCV adicionais e sen ECV establecida [83]. Estes datos, tendo en consideración o elevado risco cardiovascular dos pacientes con DM1, suxiren que deberíamos optar por unha estratexia terapéutica máis precoz para normalizar os seus niveis lipídicos e reducir a aparición de complicacións vasculares.

## 8.9. ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA

Numerosos estudos relacionaron a DM1 cunha maior precocidade e extensión da aterosclerose subclínica [62], considerada un factor predictor de eventos ECV [204]. A medida máis estudada na práctica clínica para a súa estimación é a medición do GIMc mediante ecografía [154]. A significativa prevalencia de aterosclerose subclínica que outras publicacións amosan nos pacientes con DM1 é congruente co aumento de risco cardiovascular que mostra a nosa poboación a estudo; porén, no noso estudo non empregamos o GIMc nin outros métodos de estimación da aterosclerose subclínica, polo que non podemos medir a súa prevalencia.

## 8.10. TABAQUISMO

Os poucos estudos que mediron a o consumo de tabaco entre os pacientes con DM1 amosan unha prevalencia similar á da poboación xeral [176]. Os datos da nosa investigación mostran que un 19% dos participantes eran fumadores activos no momento de recollida de datos, mentres que un 8,6% se declaraban exfumadores. Estas cifras amosan un consumo de tabaco menos frecuente ca o da poboación xeral española, que un informe da OMS de 2021 situou nun 24% de fumadores activos e un 25% de exfumadores (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240032095>).

O tabaco considérase o principal factor de risco modificable relacionado coa mortalidade cardiovascular [199]. Ademais, demostrouse que o tabaquismo empeora o control da propia enfermidade diabética, aumentando as cifras de HbA1c e o risco de aparición das complicacións asociadas á DM1 [177]. Se ben é certo que os nosos datos reflicten unha prevalencia de tabaquismo menor á esperada na poboación sen diabetes, o persoal sanitario debería acrecentar os seus esforzos para diminuír aínda máis o consumo de tabaco entre os xoves con DM1, xa que estes pacientes amosan un maior risco cardiovascular de base.

## 8.11. ASOCIACIÓN DE ENFERMIDADES AUTOINMUNES

No noso grupo de estudo, o 27,4% dos pacientes mostraron a asociación doutras patoloxías de etiopatoxenia autoinmune. A nosa poboación amosa unhas características epidemiolóxicas moi similares ás do estudo DIACAM1 [181], realizado sobre 1465 xoves españois con DM1 de 39,4 anos de media de idade e 19,4 anos de tempo medio de evolución, no que se obtivo unha prevalencia do 29,2%.

As cifras de prevalencia para as enfermidades autoinmunes por separado tamén mostraron valores similares entre os dous estudos. A enfermidade tiroidea foi, con certa folgora, a máis prevalente entre as asociadas, tanto no estudo DIACAM1 coma no presente (25,4% respecto a 23,48%, respectivamente). A segunda patoloxía por frecuencia de asociación en ambos estudos foi a gastrite crónica, que amosou practicamente o dobre de prevalencia no estudo DIACAM1 ca no noso (3,6% respecto a 1,84%). As outras patoloxías consideradas mostraron cifras similares no estudo DIACAM1 e no presente, respectivamente: enfermidade celíaca (1,6% para os dous estudos), vitilixe (1,6% fronte a 1,2%) e insuficiencia suprarrenal (0,3% respecto a 0,48%).

A asociación da DM1 con algunha destas alteracións pode implicar un aumento do risco de ECV. Demostrouse que a patoloxía máis prevalente entre as comentadas, a tiroidite

autoimmune, aumenta o risco de arritmias cardíacas e a mortalidade cardiovascular [206]. Isto suxire a necesidade de manter un bo control da función tiroidea para evitar un aumento do risco cardiovascular aínda maior ao derivado da propia diabetes.

## **9. LIMITACIÓNS E FORTALEZAS**

A principal limitación do presente estudo deriva da súa natureza descritiva e retrospectiva. Este tipo de deseño, pese a facilitar a recollida de datos en base á historia clínica dos nosos pacientes, presenta certas desvantaxes fronte a un deseño prospectivo, coma a imposibilidade de recoller información adicional á descrita na historia clínica electrónica do Servizo Galego de Saúde (SERGAS), ou o feito de non poder valorar a exposición a FRCV non rexistrados no seu momento.

Unha das principais fortalezas do presente traballo é o amplo tamaño mostral do que dispoñemos con 1252 pacientes estudados, tratándose dun estudo multicéntrico baseado na poboación galega con DM1. Así mesmo, o feito de que os valores epidemiolóxicos foran recollidos na consulta implica unha maior exactitude na obtención dos datos, aínda que isto podería constituír un sesgo de selección, ao dispoñer unicamente dos datos da poboación galega con DM1 que acude a consulta no SERGAS.

## **10. CONCLUSIÓNS**

**1.** A prevalencia de enfermidade cardiovascular na nosa poboación con DM1 é elevada, afectando ao 6,64% do total de casos.

**2.** En relación aos factores de risco cardiovascular clásicos, o IMC medio, a prevalencia de HTA e o hábito tabáquico foron menores do descrito noutras series de pacientes con DM1.

**3.** O perfil lipídico dos pacientes con DM1 da nosa serie coincide cos niveles lipídicos considerados óptimos para a poboación xeral, e é semellante ao descrito noutros grupos. Porén, o 50% dos pacientes do noso estudo non alcanzan os obxectivos de c-LDL indicados nas guías de práctica clínica.

**4.** O control glicémico da nosa serie, medido mediante a HbA1c, é superior ao recomendado polas guías de práctica clínica, pero similar ao descrito noutras series de pacientes con DM1.

**5.** Os pacientes con DM1 presentan un elevado risco cardiovascular. Polo tanto, debemos optimizar o control dos seus FRCV e traballar no cumprimento das guías de practica clínica.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Manjunatha S, Distelmaier K, Dasari S, Carter RE, Kudva YC, Nair KS. Functional and proteomic alterations of plasma high density lipoproteins in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2016;65(9):1421-1431.
2. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia*. 2019;62(3):408-417.
3. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2843-2863.
4. Skriverhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia*. 2006;49(2):298-305.
5. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. All-cause mortality rates in patients with type 1 diabetes mellitus compared with a non-diabetic population from the UK general practice research database, 1992-1999. *Diabetologia*. 2006;49(4):660-666.
6. Libby P, Nathan DM, Abraham K, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Cardiovascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2005;111(25):3489-3493.
7. Zgibor JC, Piatt GA, Ruppert K, Orchard TJ, Roberts MS. Deficiencies of cardiovascular risk prediction models for type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1860-1865.
8. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392(10146):477-486.
9. Miller RG, Secrest AM, Sharma RK, Songer TJ, Orchard TJ. Improvements in the life expectancy of type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study cohort. *Diabetes*. 2012;61(11):2987-2992.
10. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. *JAMA*. 2015;313(1):37-44.
11. Huo L, Shaw JE, Wong E, Harding JL, Peeters A, Magliano DJ. Burden of diabetes in Australia: life expectancy and disability-free life expectancy in adults with diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(7):1437-1445.
12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381.
13. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA / ACC / AACVPR / AAPA / ABC / ACPM / ADA / AGS / APhA / ASPC / NLA / PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-e1143.
14. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care*. 1996;19(7):689-697.
15. Orchard TJ, Stevens LK, Forrest KY, Fuller JH. Cardiovascular disease in insulin dependent diabetes mellitus: similar rates but different risk factors in the US compared with Europe. *Int J Epidemiol*. 1998;27(6):976-983.
16. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med*. 2009;169(14):1307-1316.
17. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(6):760-765.
18. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1972-1982.

19. Moss SE, Klein R, Klein BE. Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes. *Am J Public Health*. 1991;81(9):1158-1162.
20. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med*. 1987;317(22):1390-1398.
21. Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, Laporte RE, Orchard TJ. Cause-specific mortality trends in a large population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes*. 2010;59(12):3216-3222.
22. Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL. Síndrome metabólica, resistência à ação da insulina e doença cardiovascular no diabete melito tipo 1. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(1):134-139.
23. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Range of Risk Factor Levels: Control, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2017;135(16):1522-1531.
24. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(5):1370-1379.
25. Bebu I, Braffett BH, Pop-Busui R, et al. The relationship of blood glucose with cardiovascular disease is mediated over time by traditional risk factors in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Diabetologia*. 2017;60(10):2084-2091.
26. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, et al. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*. 2004;27(2):530-537.
27. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, et al. Resistance Exercise in Already-Active Diabetic Individuals (READI): study rationale, design and methods for a randomized controlled trial of resistance and aerobic exercise in type 1 diabetes. *Contemp Clin Trials*. 2015;41:129-138.
28. Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol*. 2002;1:1.
29. Airaksinen KE. Silent coronary artery disease in diabetes--a feature of autonomic neuropathy or accelerated atherosclerosis?. *Diabetologia*. 2001;44(2):259-266.
30. Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes*. 2002;51(8):2637-2641.
31. Pettiti DB, Imperatore G, Palla SL, et al. Serum lipids and glucose control: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(2):159-165.
32. Dabelea D, Talton JW, D'Agostino R Jr, et al. Cardiovascular risk factors are associated with increased arterial stiffness in youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3938-3943.
33. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, et al. Glycemic control and cardiovascular disease in 7,454 patients with type 1 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabetes Care*. 2010;33(7):1640-1646.
34. Soedamah-Muthu SS, Vergouwe Y, Costacou T, et al. Predicting major outcomes in type 1 diabetes: a model development and validation study. *Diabetologia*. 2014;57(11):2304-2314.
35. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA*. 2003;290(16):2159-2167.
36. Goh SY, Cooper ME. Clinical review: The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1143-1152.
37. Wood JR, Miller KM, Maahs DM, et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care*. 2013;36(7):2035-2037.
38. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: *Standards of Medical Care in Diabetes-2021*. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S125-S150.
39. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:105-114.
40. Paterson AD, Rutledge BN, Cleary PA, Lachin JM, Crow RS; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on resting heart rate in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Diabetes Care*. 2007;30(8):2107-2112.

41. Rivas-Urbina A, Benitez S, Perez A, Sanchez-Quesada JL. Modified low-density lipoproteins as biomarkers in diabetes and metabolic syndrome. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018;23:1220-1240.
42. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986.
43. Weinstock RS, Xing D, Maahs DM, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3411-3419.
44. MacMillan F, Kirk A, Mutrie N, Matthews L, Robertson K, Saunders DH. A systematic review of physical activity and sedentary behavior intervention studies in youth with type 1 diabetes: study characteristics, intervention design, and efficacy. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(3):175-189.
45. Tsalikian E, Mauras N, Beck RW, et al. Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2005;147(4):528-534.
46. Snell-Bergeon JK, Nadeau K. Cardiovascular disease risk in young people with type 1 diabetes. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5(4):446-462.
47. Giménez M, Gilabert R, Monteagudo J, et al. Repeated episodes of hypoglycemia as a potential aggravating factor for preclinical atherosclerosis in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(1):198-203.
48. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364(9):818-828.
49. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*. 2013;347:f4533.
50. Peña AS, Couper JJ, Harrington J, et al. Hypoglycemia, but not glucose variability, relates to vascular function in children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(6):457-462.
51. Fitzpatrick C, Chatterjee S, Seidu S, et al. Association of hypoglycaemia and risk of cardiac arrhythmia in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(9):2169-2178.
52. Gerich JE, Langlois M, Noacco C, Karam JH, Forsham PH. Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. *Science*. 1973;182(4108):171-173.
53. Dinneen S, Alzaid A, Turk D, Rizza R. Failure of glucagon suppression contributes to postprandial hyperglycaemia in IDDM. *Diabetologia*. 1995;38(3):337-343.
54. McCrimmon RJ, Sherwin RS. Hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2010;59(10):2333-2339.
55. Strachan MW, Ewing FM, Frier BM, Harper A, Deary IJ. Food cravings during acute hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Physiol Behav*. 2004;80(5):675-682.
56. Merwin RM, Moskovich AA, Dmitrieva NO, et al. Disinhibited eating and weight-related insulin mismanagement among individuals with type 1 diabetes. *Appetite*. 2014;81:123-130.
57. Matteucci E, Giampietro O, Covolan V, Giustarini D, Fanti P, Rossi R. Insulin administration: present strategies and future directions for a noninvasive (possibly more physiological) delivery. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:3109-3118.
58. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008;25(7):765-774.
59. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(11):1779-1784.
60. Zhou Z, Sun B, Huang S, Zhu C, Bian M. Glycemic variability: adverse clinical outcomes and how to improve it?. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):102.
61. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, et al. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009;58(11):2649-2655.
62. Snell-Bergeon JK, Roman R, Rodbard D, et al. Glycaemic variability is associated with coronary artery calcium in men with Type 1 diabetes: the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study. *Diabet Med*. 2010;27(12):1436-1442.
63. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(3):221-230.
64. Zhu J, Volkening LK, Laffel LM. Distinct Patterns of Daily Glucose Variability by Pubertal Status in Youth With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(1):22-28.

65. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-1603.
66. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2019;42(3):400-405.
67. Maahs DM, Kinney GL, Wadwa P, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in an adult type 1 diabetes population and a comparable general population. *Diabetes Care*. 2005;28(2):301-306.
68. Collado-Mesa F, Colhoun HM, Stevens LK, et al. Prevalence and management of hypertension in type 1 diabetes mellitus in Europe: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 1999;16(1):41-48.
69. Nunley KA, Rosano C, Ryan CM, et al. Clinically Relevant Cognitive Impairment in Middle-Aged Adults With Childhood-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1768-1776.
70. Machnica L, Deja G, Polanska J, et al. Blood pressure disturbances and endothelial dysfunction markers in children and adolescents with type 1 diabetes. *Atherosclerosis*. 2014;237(1):129-134.
71. Dalla Pozza R, Beyerlein A, Thilmann C, et al. The effect of cardiovascular risk factors on the longitudinal evolution of the carotid intima medial thickness in children with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:53.
72. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1650-1656.
73. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-576.
74. Schwab KO, Doerfer J, Marg W, Schober E, Holl RW; DPV Science Initiative and the Competence Network Diabetes mellitus. Characterization of 33 488 children and adolescents with type 1 diabetes based on the gender-specific increase of cardiovascular risk factors. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(5):357-363.
75. Alman AC, Talton JW, Wadwa RP, et al. Cardiovascular health in adolescents with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(7):502-510.
76. Correia JC, Lachat S, Lagger G, et al. Interventions targeting hypertension and diabetes mellitus at community and primary healthcare level in low- and middle-income countries:a scoping review. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1542. Published 2019 Nov 21.
77. Rodriguez BL, Dabelea D, Liese AD, et al. Prevalence and correlates of elevated blood pressure in youth with diabetes mellitus: the SEARCH for diabetes in youth study. *J Pediatr*. 2010;157(2):245-251.e1.
78. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, Pickoff AA, Arslanian SS, Daniels SR. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics*. 2007;119(2):237-246.
79. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA*. 1999;281(8):727-735.
80. Atabek ME, Akyürek N, Eklioglu BS, Alp H. Impaired systolic blood dipping and nocturnal hypertension: an independent predictor of carotid intima-media thickness in type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2014;28(1):51-55.
81. Schnell O, Cappuccio F, Genovese S, Standl E, Valensi P, Ceriello A. Type 1 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:156.
82. de Boer IH, Kestenbaum B, Rue TC, et al. Insulin therapy, hyperglycemia, and hypertension in type 1 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2008;168(17):1867-1873.
83. Delamater AM, de Wit M, McDarby V, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:237-249.
84. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH / ASPC / NMA / PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115.
85. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
86. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Wherrett D, Huot C, Mitchell B, Pacaud D. Type 1 diabetes in children and adolescents. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S153-S162.

87. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35(5):922-944.
88. Ku E, McCulloch CE, Mauer M, Gitelman SE, Grimes BA, Hsu CY. Association Between Blood Pressure and Adverse Renal Events in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(12):2218-2224.
89. Barlow SE; Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007;120 Suppl 4:S164-S192.
90. Fourlanos S, Elkassaby S, Varney MD, Colman PG, Harrison LC. Higher body mass index in adults at diagnosis of the slowly progressive form of type 1 diabetes mellitus is associated with lower risk HLA genes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104(3):e69-e71.
91. Kapellen TM, Gausche R, Dost A, et al. Children and adolescents with type 1 diabetes in Germany are more overweight than healthy controls: results comparing DPV database and CrescNet database. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(3-4):209-214.
92. Liu LL, Lawrence JM, Davis C, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(1):4-11.
93. Anderson BJ, Laffel LM, Domenger C, et al. Erratum. Factors Associated With Diabetes-Specific Health-Related Quality of Life in Youth With Type 1 Diabetes: The Global TEENs Study. *Diabetes Care* 2017;40:1002-1009. *Diabetes Care*. 2018;41(3):640.
94. Urbina EM, Isom S, Bell RA, et al. Burden of Cardiovascular Risk Factors Over Time and Arterial Stiffness in Youth With Type 1 Diabetes Mellitus: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(13):e010150.
95. Gregg B, Connor CG, Ruedy KJ, et al. Body mass index changes in youth in the first year after type 1 diabetes diagnosis. *J Pediatr*. 2015;166(5):1265-1269.e1.
96. Libman IM, Pietropaolo M, Arslanian SA, LaPorte RE, Becker DJ. Changing prevalence of overweight children and adolescents at onset of insulin-treated diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2871-2875.
97. Conway B, Miller RG, Costacou T, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2010;27(4):398-404.
98. Maahs DM, Daniels SR, de Ferranti SD, et al. Cardiovascular disease risk factors in youth with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;130(17):1532-1558.
99. Liese AD, Ma X, Maahs DM, Triuk JL et al. Physical activity, sedentary behaviors, physical fitness, and their relation to health outcomes in youth with type 1 and type 2 diabetes: A review of the epidemiologic literature. *Journal of Sport and Health Science*. 2013;2:21-38.
100. Look AHEAD Research Group, Pi-Sunyer X, Blackburn G, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1374-1383.
101. Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in 0- to 17-year-old Colorado youth. *Diabetes Care*. 2007;30(3):503-509. E19. Whincup PH, Gilg JA, Donald AE, et al. Arterial distensibility in adolescents: the influence of adiposity, the metabolic syndrome, and classic risk factors. *Circulation*. 2005;112(12):1789-1797.
102. Katz ML, Kollman CR, Dougher CE, Mubasher M, Laffel LM. Influence of HbA1c and BMI on Lipid Trajectories in Youths and Young Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(1):30-37.
103. Shah AS, Dabelea D, Fino NF, et al. Predictors of Increased Carotid Intima-Media Thickness in Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH CVD Study. *Diabetes Care*. 2016;39(3):418-425.
104. Rodrigues TC, Veyna AM, Haarhues MD, Kinney GL, Rewers M, Snell-Bergeon JK. Obesity and coronary artery calcium in diabetes: the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) study. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(10):991-996.
105. Purnell JQ, Braffett BH, Zinman B, et al. Impact of Excessive Weight Gain on Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Results From the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1756-1762.
106. Regnell SE, Peterson P, Trinh L, et al. Magnetic resonance imaging reveals altered distribution of hepatic fat in children with type 1 diabetes compared to controls. *Metabolism*. 2015;64(8):872-878.
107. Petit JM, Pedro L, Guiu B, et al. Type 1 diabetes is not associated with an increased prevalence of hepatic steatosis. *Diabet Med*. 2015;32(12):1648-1651.

108. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol.* 2010;53(4):713-718.
109. 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.
110. Cedillo M, Libman IM, Arena VC, et al. Obesity, islet cell autoimmunity, and cardiovascular risk factors in youth at onset of type 1 autoimmune diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):E82-E86.
111. Fröhlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla Pozza S, et al. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey. *Arch Dis Child.* 2014;99(8):738-743.
112. Minges KE, Whittemore R, Weinzimer SA, Irwin ML, Redeker NS, Grey M. Correlates of overweight and obesity in 5529 adolescents with type 1 diabetes: The T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;126:68-78.
113. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Lamb MM, Flegal KM. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. *JAMA.* 2010;303(3):242-249.
114. Corbin KD, Driscoll KA, Pratley RE, et al. Obesity in Type 1 Diabetes: Pathophysiology, Clinical Impact, and Mechanisms. *Endocr Rev.* 2018;39(5):629-663.
115. Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(11):1453-1458.
116. Bryden KS, Neil A, Mayou RA, Peveler RC, Fairburn CG, Dunger DB. Eating habits, body weight, and insulin misuse. A longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22(12):1956-1960.
117. Peterson CM, Fischer S, Young-Hyman D. Topical review: a comprehensive risk model for disordered eating in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol.* 2015;40(4):385-390.
118. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2006;444(7121):840-846.
119. Chillarón JJ, Goday A, Flores-Le-Roux JA, et al. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3530-3534.
120. Cree-Green M, Stuppy JJ, Thurston J, et al. Youth With Type 1 Diabetes Have Adipose, Hepatic, and Peripheral Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(10):3647-3657.
121. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes?. *Diabetes.* 2000;49(4):626-632.
122. Nadeau KJ, Regensteiner JG, Bauer TA, et al. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):513-521.
123. Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC, et al. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: The CACTI study. *Diabetes.* 2011;60(1):306-314.
124. Catalano KJ, Maddux BA, Szary J, Youngren JF, Goldfine ID, Schaufele F. Insulin resistance induced by hyperinsulinemia coincides with a persistent alteration at the insulin receptor tyrosine kinase domain. *PLoS One.* 2014;9(9):e108693.
125. Maahs DM, Nadeau K, Snell-Bergeon JK, et al. Association of insulin sensitivity to lipids across the lifespan in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2011;28(2):148-155.
126. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1374-1379.
127. Gourgari E, Stafford JM, D'Agostino R Jr, et al. The association of low-density lipoprotein cholesterol with elevated arterial stiffness in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(5):863-870.
128. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 1992;89(3 Pt 2):525-584.
129. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ; Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2001;24(6):1053-1059.

130. Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM diabetes control and complication. Trial experience. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1992;15(7):886-894.
131. Lahdenperä S, Groop PH, Tilly-Kiesi M, et al. LDL subclasses in IDDM patients: relation to diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 1994;37(7):681-688.
132. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Coprogression of Cardiovascular Risk Factors in Type 1 Diabetes During 30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1621-1630.
133. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117-125.
134. Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, et al. Relative Prognostic Importance and Optimal Levels of Risk Factors for Mortality and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(16):1900-1912.
135. Miller RG, Costacou T, Orchard TJ. Risk Factor Modeling for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study: A Comparison with the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC). *Diabetes*. 2019;68(2):409-419.
136. Maahs DM, Ogden LG, Dabelea D, et al. Association of glycaemia with lipids in adults with type 1 diabetes: modification by dyslipidaemia medication. *Diabetologia*. 2010;53(12):2518-2525.
137. Pérez A, Wägner AM, Carreras G, et al. Prevalence and phenotypic distribution of dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus: effect of glycemic control. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2756-2762.
138. Toth PP, Barylski M, Nikolic D, Rizzo M, Montalto G, Banach M. Should low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) be treated?. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(3):353-368.
139. Merzouk H, Bouchenak M, Loukidi B, Madani S, Prost J, Belleville J. Fetal macrosomia related to maternal poorly controlled type 1 diabetes strongly impairs serum lipoprotein concentrations and composition. *J Clin Pathol*. 2000;53(12):917-923.
140. Guy J, Ogden L, Wadwa RP, et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):416-420.
141. Vergès B. Lipid disorders in type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2009;35(5):353-360.
142. Rizzo M, Otvos J, Nikolic D, Montalto G, Toth PP, Banach M. Subfractions and subpopulations of HDL: an update. *Curr Med Chem*. 2014;21(25):2881-2891.
143. Heliövaara MK, Teppo AM, Karonen SL, Tuominen JA, Ebeling P. Improved glycaemia in type 1 diabetes results in decreased levels of soluble adhesion molecules with no change in serum adiponectin or most acute phase proteins. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114(6):295-300.
144. Heier M, Borja MS, Brunborg C, et al. Reduced HDL function in children and young adults with type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):85.
145. Chiesa ST, Charakida M, McLoughlin E, et al. Elevated high-density lipoprotein in adolescents with Type 1 diabetes is associated with endothelial dysfunction in the presence of systemic inflammation. *Eur Heart J*. 2019;40(43):3559-3566.
146. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest*. 1995;96(6):2758-2767.
147. Araki S, Makita Y, Canani L, Ng D, Warram JH, Krolewski AS. Polymorphisms of human paraoxonase 1 gene (PON1) and susceptibility to diabetic nephropathy in type I diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2000;43(12):1540-1543.
148. Lyons SK, Boyle CT, DeSalvo DJ, et al. Dyslipidaemia and statin use in individuals aged 10 to <40 years in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(1):170-172.
149. Pastore I, Bolla AM, Montefusco L, et al. The Impact of Diabetes Mellitus on Cardiovascular Risk Onset in Children and Adolescents. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):4928.
150. Snell-Bergeon JK, West NA, Mayer-Davis EJ, et al. Inflammatory markers are increased in youth with type 1 diabetes: the SEARCH Case-Control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2868-2876.
151. Wang P, Xu YY, Lv TT, et al. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2019;70(2):141-159.
152. Adamsson Eryd S, Svensson AM, Franzén S, Eliasson B, Nilsson PM, Gudbjörnsdóttir S. Risk of future microvascular and macrovascular disease in people with Type 1 diabetes of very long duration: a national study with 10-year follow-up. *Diabet Med*. 2017;34(3):411-418.

153. Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2002;23(12):934-940.
154. Margeisdottir HD, Stensaeth KH, Larsen JR, Brunborg C, Dahl-Jørgensen K. Early signs of atherosclerosis in diabetic children on intensive insulin treatment: a population-based study. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2043-2048.
155. Polak JF, Backlund JY, Cleary PA, et al. Progression of carotid artery intima-media thickness during 12 years in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes*. 2011;60(2):607-613.
156. Atabek ME, Kurtoglu S, Pirgon O, Baykara M. Arterial wall thickening and stiffening in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;74(1):33-40.
157. 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.
158. Junyent M, Gilabert R, Núñez I, et al. Ecografía femoral en la evaluación de la aterosclerosis preclínica. Distribución de valores del grosor íntima-media y frecuencia de placas de ateroma en una cohorte comunitaria española. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(15):566-571.
159. Elkeles RS. Coronary artery calcium and cardiovascular risk in diabetes. *Atherosclerosis*. 2010;210(2):331-336
160. Snell-Bergeon JK, Hokanson JE, Jensen L, et al. Progression of coronary artery calcification in type 1 diabetes: the importance of glycemic control. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2923-2928.
161. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(3):198-206.
162. Chow BJ, Small G, Yam Y, et al. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an InteRnational Multicenter registry. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(5):463-472
163. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(9):1663-1669
164. Rana JS, Dunning A, Achenbach S, et al. Differences in prevalence, extent, severity, and prognosis of coronary artery disease among patients with and without diabetes undergoing coronary computed tomography angiography: results from 10,110 individuals from the CONFIRM (COroNary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes): an InteRnational Multicenter Registry. *Diabetes Care*. 2012;35(8):1787-1794.
165. Jarvie JL, Wang H, Kinney GL, Snell-Bergeon J, Hokanson JE, Eckel RH. Lipoprotein-associated phospholipase A2 distribution among lipoproteins differs in type 1 diabetes. *J Clin Lipidol*. 2016;10(3):577-586.
166. Kinney GL, Snell-Bergeon JK, Maahs DM, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity predicts progression of subclinical coronary atherosclerosis. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(3):381-387.
167. Jaffa MA, Luttrell D, Schmaier AH, et al. Plasma Prekallikrein Is Associated With Carotid Intima-Media Thickness in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(2):498-502.
168. Järvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation*. 2004;109(14):1750-1755.
169. Costacou T, Lopes-Virella MF, Zgibor JC, et al. Markers of endothelial dysfunction in the prediction of coronary artery disease in type 1 diabetes. The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *J Diabetes Complications*. 2005;19(4):183-193.
170. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-1327.
171. Vastagh I, Horváth T, Nagy G, et al. Evolution and predictors of morphological and functional arterial changes in the course of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(8):646-655.
172. Prince CT, Secrest AM, Mackey RH, Arena VC, Kingsley LA, Orchard TJ. Pulse wave analysis and prevalent cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):469-474.
173. Theilade S, Lajer M, Persson F, Joergensen C, Rossing P. Arterial stiffness is associated with cardiovascular, renal, retinal, and autonomic disease in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(3):715-721.
174. Shah AS, Black S, Wadwa RP, et al. Insulin sensitivity and arterial stiffness in youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *J Diabetes Complications*. 2015;29(4):512-516.

175. Tyc VL, Throckmorton-Belzer L. Smoking rates and the state of smoking interventions for children and adolescents with chronic illness. *Pediatrics*. 2006;118(2):e471-e487.
176. Hofer SE, Rosenbauer J, Grulich-Henn J, et al. Smoking and metabolic control in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2009;154(1):20-23.e1.
177. Liao D, Ma L, Liu J, Fu P. Cigarette smoking as a risk factor for diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2019;14(2):e0210213. Published 2019 Feb 4.
178. Schwab KO, Doerfer J, Hallermann K, et al. Marked smoking-associated increase of cardiovascular risk in childhood type 1 diabetes. *Int J Adolesc Med Health*. 2008;20(3):285-292.
179. Tercyak KP, Beville KW, Walker LR, et al. Health attitudes, beliefs, and risk behaviors among adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Children's Health Care*. 2005;34:165-180.
180. Sastre J, Pinés PJ, Moreno J, et al. Metabolic control and treatment patterns in patients with type 1 diabetes in Castilla-La Mancha: the DIAbetes tipo 1 in Castilla La Mancha study. *Endocrinol Nutr*. 2012;59(9):539-546.
181. Vistisen D, Andersen GS, Hansen CS, et al. Prediction of First Cardiovascular Disease Event in Type 1 Diabetes Mellitus: The Steno Type 1 Risk Engine. *Circulation*. 2016;133(11):1058-1066.
182. Viñals C, Conget I, Pané A, et al. Steno type 1 risk engine and preclinical atherosclerosis in Mediterranean individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;e3320.
183. Boscarì F, Morieri ML, Amato AML, et al. Performance of the Steno type 1 risk engine for cardiovascular disease prediction in Italian patients with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(10):1813-1819.
184. Berkelmans GFN, Gudbjörnsdóttir S, Visseren FLJ, et al. Prediction of individual life-years gained without cardiovascular events from lipid, blood pressure, glucose, and aspirin treatment based on data of more than 500 000 patients with Type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2019;40(34):2899-2906.
185. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
186. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188.
187. Tecce N, Masulli M, Lupoli R, et al. Evaluation of cardiovascular risk in adults with type 1 diabetes: poor concordance between the 2019 ESC risk classification and 10-year cardiovascular risk prediction according to the Steno Type 1 Risk Engine. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):166.
188. Cai X, Li J, Cai W, et al. Meta-analysis of type 1 diabetes mellitus and risk of cardiovascular disease. *J Diabetes Complications*. 2021;35(4):107833.
189. Liebl, A., Henrichs, H. R., Heinemann, L., Freckmann, G., Biermann, E., Thomas, A., & Continuous Glucose Monitoring Working Group of the Working Group Diabetes Technology of the German Diabetes Association (2013). Continuous glucose monitoring: evidence and consensus statement for clinical use. *Journal of diabetes science and technology*, 7(2), 500–519.
190. El-Laboudi, A. H., Godsland, I. F., Johnston, D. G., & Oliver, N. S. (2016). Measures of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes and the Effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes technology & therapeutics*, 18(12), 806–812.
191. Malik RA, Andag-Silva A, Dejthevaporn C, et al. Diagnosing peripheral neuropathy in South-East Asia: A focus on diabetic neuropathy. *J Diabetes Investig*. 2020;11(5):1097-1103.
192. Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *J Diabetes*. 2017;9(4):320-324.
193. Ramaphane T, Gezmu AM, Tefera E, et al. Prevalence and Factors Associated with Microalbuminuria in Pediatric Patients with Type 1 Diabetes Mellitus at a Large Tertiary-Level Hospital in Botswana. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:4415-4422. Published 2021 Nov 2.
194. Barrera-Chimal J, Jaisser F. Pathophysiologic mechanisms in diabetic kidney disease: A focus on current and future therapeutic targets. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22 Suppl 1:16-31.
195. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5 Suppl 3):S112-S119.
196. Valdés, S., García-Torres, F., Maldonado-Araque, C., Goday, A., Calle-Pascual, A., Soriguer, F., Castaño, L., Catalá, M., Gomis, R., Rojo-Martínez, G., & Di@bet.es study group (2014). Prevalence of obesity, diabetes and other cardiovascular risk factors in Andalusia (southern Spain). Comparison with national prevalence data. The Di@bet.es study. *Revista española de cardiología (English ed.)*, 67(6), 442–448.

197. Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J., Lisheng, L., & INTERHEART Study Investigators (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England)*, 364(9438), 937–952.
198. Aranceta Bartrina, J., Serra-Majem, L., Pérez-Rodrigo, C., Ribas-Barba, L., & Delgado-Rubio, A. (2006). Nutrition risk in the child and adolescent population of the Basque country: the enKid Study. *The British journal of nutrition*, 96 Suppl 1, S58–S66.
199. Amor AJ, Castelblanco E, Hernández M, et al. Advanced lipoprotein profile disturbances in type 1 diabetes mellitus: a focus on LDL particles. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):126. Published 2020 Aug 9.
200. Arcanjo CL, Piccirillo LJ, Machado IV, Andrade CR Jr, Clemente EL, Gomes MB. Avaliação de dislipidemia e de índices antropométricos em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(6):951-958.
201. Duca L, Sippl R, Snell-Bergeon JK. Is the risk and nature of CVD the same in type 1 and type 2 diabetes?. *Curr Diab Rep*. 2013;13(3):350-361
202. Błaszowska M, Shalimova A, Wolnik B, et al. Subclinical macroangiopathic target organ damage in type 1 diabetes mellitus patients. *Blood Press*. 2020;29(6):344-356.
203. Herranz-Antolín S, Sastre J, Gonzalvo-Díaz C, et al. Prevalencia de enfermedades autoinmunes en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Estudio DIACAM 1 2010-2020. *Med Clin (Barc)*. 2022;S0025-7753(22)00090-2.
204. Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, et al. Thyroid Function Within the Normal Range, Subclinical Hypothyroidism, and the Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;136(22):2100-2116.

## ANEXO I

### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Ana Estany Gestal, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

#### CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 25 de mayo de 2021 el estudio:

**Título:** Prevalencia de la dislipemia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1: Lipid-Controll

**Versión:** versión 1.0 de 10 de Marzo de 2021

**Promotor/a:** María Gemma Rodríguez Carnero

**Investigador/a:** María Gemma Rodríguez

**Carnero Código de Registro:** 2021/234

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.

**NOTA:** Se le recuerda que en el caso de que en este estudio se recluten pacientes, el equipo investigador debe tener disponible el Documento de Consentimiento Informado (Hojas de Información y Hojas de Firma) tanto en *galego* como en castellano en el momento de comenzar el reclutamiento.



## Y HACE CONSTAR QUE:

- 1.- El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo cumple tanto en su composición como en sus PNTs los requisitos legales vigentes.
- 2.- La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo es:

### **Presidenta**

**Pilar Rodríguez Ledo.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

### **Vicepresidenta**

**María Mercedes Rodicio García.** Médico especialista en Pediatría.

### **Secretaria**

**Ana Estany Gestal.** Licenciada en Farmacia.

### **Vicesecretaria**

**Catalina Caamaño Isorna.** Farmacéutica de Atención Primaria.

### **Vocales**

**Lorenzo Armenteros del Olmo.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

**Beatriz Bernardez Ferrán.** Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria

**Cristina Blanco Freire.** Enfermera.

**Francisco Campos Pérez.** Licenciado en Biología.

**Jesús Fernández Álvarez.** Miembro lego.

**Ricardo García Martínez.** Licenciado en Derecho.

**Eva Marcos Doldán.** Analista-programadora.

**Jesús Prego Domínguez.** Enfermero.

**Carlos Rodríguez Moreno.** Médico especialista en Farmacología Clínica.

**Juan Manuel Vázquez Lago.** Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.

Para que conste donde proceda, y a petición de quien proceda, en Santiago de Compostela,

La Secretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,



## ANEXO II

Miguel Ángel Martínez Olmos. Doctor en Medicina y Cirugía, jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago y profesor titular en el Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina, Área de conocimiento de medicina. Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela.

María Gemma Rodríguez Carnero. Doctora en Medicina y Cirugía, Facultativa Especialista de Área de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago y colaboradora docente del Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina. Área de conocimiento de medicina. Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela.

Antía Fernández Pombo. Doctora en Medicina y Cirugía, Facultativa Especialista de Área de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago y colaboradora docente del Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina. Área de conocimiento de medicina. Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela.

HACEN CONSTAR que la memoria del trabajo Fin de Grado, titulado “Factores de riesgo cardiovascular en una población con diabetes mellitus tipo 1”, presentado por Santiago González López, ha sido realizado en el área de conocimiento de Medicina, Servicio de Endocrinología y Nutrición del Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina bajo su dirección y cumple los requisitos legales para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente para aspirar a la titulación de Grado en Medicina.

Lo que firmamos a efectos oportunos en Santiago de Compostela a 28 de mayo de 2022

Firmado por  
MIGUEL ANGEL  
MARTINEZ OLMOS -  
\*\*\*3711\*\* el día  
30/05/2022 con

Firmado por  
MARIA GEMMA  
RODRIGUEZ  
CARNERO -  
\*\*\*1308\*\* el  
día 30/05/2022

Firmado por ANTIA  
FERNANDEZ POMBO -  
\*\*\*7290\*\* el día  
30/05/2022 con un  
certificado  
emitido por AC

Miguel Á. Martínez Olmos

Gemma Rodríguez Carnero

Antía Fernández Pombo