

ORIGINAL

Control metabólico y pautas de tratamiento en pacientes con diabetes tipo 1 en Castilla-La Mancha, 10 años después. Estudio DIACAM1 2020



Julia Sastre^{a,*}, Pedro José Pinés^b, Florentino del Val^c, Jesús Moreno-Fernandez^d, Javier Gonzalez López^e, Iván Quiroga^f, Sandra Herranz^g, Gema López Gallardo^h, Dulce Calderón^e, José López López^a y otros investigadores participantes en el grupo de estudio DIACAM1 2020[◇]

^a Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España

^b Servicio de Endocrinología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^c Sección de Endocrinología, Complejo Hospitalario La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

^d Sección de Endocrinología, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^e Sección de Endocrinología, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

^f Sección de Endocrinología, Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo, España

^g Sección de Endocrinología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^h Unidad de Endocrinología, Hospital Santa Bárbara, Puertollano, Ciudad Real, España

Recibido el 3 de mayo de 2021; aceptado el 5 de octubre de 2021

Disponible en Internet el 11 de diciembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 1;
Adultos;
Control glucémico;
Pautas de tratamiento con insulina;
Monitorización continua de glucosa

Resumen

Objetivo: Evaluar el grado de control metabólico y las pautas de tratamiento empleadas en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) incluidos en el estudio DIACAM1, tras 10 años de seguimiento en condiciones de práctica clínica habitual.

Pacientes y métodos: Se han analizado los 1.465 pacientes incluidos en el estudio DIACAM1, estudio transversal multicéntrico realizado en Castilla-La Mancha en 2010. Cincuenta y ocho pacientes (4%) fallecieron durante los 10 años de seguimiento. Mil ciento veintiuno pacientes (76,5%) estaban en seguimiento activo, y en ellos se han revisado datos antropométricos, clínicos, analíticos y tratamientos utilizados.

Resultados: El valor medio de la hemoglobina glicada (HbA1c) fue del 7,66%, significativamente inferior a la HbA1c en 2010 ($p < 0,001$), el 26% de los pacientes consiguieron HbA1c $< 7\%$, el 24,4% tenía obesidad, el 51,7% dislipemia y el 33,6% hipertensión. Como factores predictivos de buen control (HbA1c $< 7\%$) se hallaron: buen control glucémico en 2010 (OR: 4,8), la utilización de pautas intensificadas de insulina, que incluyen infusión subcutánea continua de insulina

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jsastrem@sescam.jccm.es (J. Sastre).

◇ Más información sobre los investigadores participantes en el grupo de estudio DIACAM1 2020 está disponible en el [anexo 1](#).

y monitorización de glucosa (OR: 2,8), la ausencia de hiperlipemia (OR: 1,97) y alcanzar un nivel de estudios medio o superior (OR: 1,4). El 76% de los pacientes cumplían los objetivos de control lipídico y tensional recomendados, precisando tratamiento farmacológico el 40% de los pacientes incluidos.

Conclusiones: Los datos de control glucémico global en pacientes con DM1 en Castilla-La Mancha han mejorado tras 10 años de seguimiento. La utilización de pautas intensificadas de insulina y la implementación del uso de tecnología aplicada al cuidado de la diabetes parecen ser factores determinantes para conseguir esta mejoría. A pesar del aumento en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular un porcentaje amplio consigue buen control lipídico y tensional.

© 2021 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Type 1 diabetes mellitus;
Adults;
Glycaemic control;
Insulin treatment;
Continuous glucose monitoring

Metabolic control and treatment regimens in patients with type 1 diabetes in Castilla-La Mancha, 10 years later: The 2020 DIACAM1 study

Abstract

Objective: To evaluate degree of metabolic control and treatment regimens in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) enrolled in the DIACAM1 study, after 10 years of follow-up under routine clinical practice conditions.

Patients and methods: A total of 1,465 patients enrolled in the DIACAM1 study, a multicentre, cross-sectional study conducted in Castilla-La Mancha in 2010, were analysed. Of these patients, 58 (4%) died during the 10-year follow-up period. Anthropometric, clinical, laboratory and treatment data were reviewed for 1,121 (76.5%) patients in active follow-up.

Results: Mean glycosylated haemoglobin (HbA1c) levels were 7.66% lower than in 2010 ($P < .001$), 26% of patients achieved HbA1c levels $< 7\%$, 24.4% were obese, 51.7% had dyslipidaemia and 33.6% had hypertension. The following were found to be predictive factors for good glycaemic control (HbA1c $< 7\%$): good glycaemic control in 2010 (odds ratio [OR] 4.8); the use of intensified insulin regimens, including insulin pumps and glucose monitoring (OR: 2.8); no hyperlipidaemia (OR: 1.97); and higher levels of education (OR: 1.4). The recommended targets for lipid and blood pressure control were met by 76% of patients; 40% of the patients enrolled required drug treatment.

Conclusions: Glycaemic control in patients with T1DM in Castilla-La Mancha improved after 10 years of follow-up. The use of intensified insulin regimens and technology applied to diabetes care appear to be determining factors in achieving this improvement. Despite the increase in the prevalence of cardiovascular risk factors, the majority of the patients achieved good lipid and blood pressure control.

© 2021 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial por el enorme coste que supone en el área personal, social y económica. La diabetes mellitus tipo 1 (DM1), aunque menos prevalente que la diabetes tipo 2 es un problema sanitario en crecimiento¹, que afecta mayoritariamente a un sector joven de la población en la que el control glucémico y la prevención de complicaciones a corto y largo plazo son las claves del tratamiento². El manejo terapéutico de los pacientes con DM1 está en continuo desarrollo, y desde la publicación en 1993 del estudio Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)³ y posteriormente los resultados del estudio observacional Epidemiology of Diabetes Intervention and Complication Trial (EDICT)⁴, queda claro que conseguir y mantener unos niveles de glucemia lo más cercanos posible a la normalidad,

produce una reducción significativa de las complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la enfermedad. Para conseguir este propósito, en la última década se han producido grandes cambios en las herramientas terapéuticas de la DM1. Los programas avanzados de educación terapéutica y el desarrollo de nuevas insulinas han mejorado y acercado al patrón fisiológico las pautas actuales de tratamiento insulínico⁵. Con los nuevos sistemas automáticos de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI)^{6,7} y la simplificación de los dispositivos de monitorización continua de glucemia (MCG)⁸, la tecnología ha generado una gran esperanza de mejoría de los resultados de control glucémico. Sin embargo, esta tecnificación del tratamiento de la DM1 ha aumentado la complejidad en los tratamientos y la necesidad de una mayor especialización y formación por parte de los especialistas de endocrinología y nutrición que deben dedicar mayor tiempo en consulta para poder

optimizar y aprovechar al máximo el potencial de estas terapias⁹.

En 2010, el estudio DIACAM1 (DIabetes tipo 1 en Castilla la Mancha) promovido por la Sociedad Castellano Manchega de Endocrinología, Nutrición y Diabetes (SCAMEND), fue diseñado para intentar conocer la situación de control y complicaciones de los pacientes con DM1 en la Comunidad de Castilla-La Mancha. DIACAM1 describió la situación de control glucémico, las pautas de tratamiento utilizadas y los factores relacionados con mejor control glucémico en una cohorte representativa de pacientes con DM1 en esta comunidad autónoma¹⁰. Tras 10 años, se han revisado los resultados de dicha cohorte con el objetivo de analizar si se han producido cambios en el grado de control metabólico y en las pautas de tratamiento y valorar, dentro de lo posible, los factores relacionados con la consecución de objetivos de control metabólico y la influencia que la tecnología pueda estar aportando para ello.

Pacientes y métodos

El estudio DIACAM1 es un estudio multicéntrico, transversal y observacional de pacientes con DM1, seguidos de forma regular en las consultas externas de endocrinología de las 8 áreas sanitarias de Castilla-La Mancha (Albacete, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, La Mancha Centro, Puertollano, Talavera de la Reina y Toledo). Los criterios de selección de los pacientes incluidos en el estudio fueron descritos previamente¹⁰. En la cohorte inicial (2009-2010) se incluyeron 1.465 pacientes con DM1 que tenían una edad igual o superior a los 16 años y con más de 5 años de evolución en el momento de la inclusión en el estudio.

Esta muestra representaba una tercera parte de la población estimada con DM1 mayor de 14 años de la comunidad autónoma. El tamaño muestral fue calculado a partir del registro de población diabética de los equipos de atención primaria de Castilla-La Mancha (Turriano, memoria de actividades del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha 2008) considerando un 5% de la población con DM1 y una prevalencia del 0,31% en mayores de 14 años. Se estableció un número de pacientes por cada una de las 8 áreas sanitarias, para que fuera representativa de las mismas, según la población residente censada.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Complejo Hospitalario de Toledo como centro investigador-coordinador y los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para ser incluidos en el estudio.

Pacientes incluidos en 2019-2020

En esta segunda revisión se han incluido todos los pacientes estudiados en el primer análisis, clasificándose los pacientes en 4 grupos: 1. *Pacientes en seguimiento activo* (n.º: 1.121; 76,5%): Los pacientes incluidos habían acudido a las consultas externas de endocrinología y nutrición, al menos en 2 ocasiones durante los 12 meses que duró la recogida de datos (junio 2019-junio 2020). Se consideraron algunos pacientes que habían realizado alguna de las visitas no presenciales, durante los meses de confinamiento motivado por el inicio de la pandemia por COVID-19. Este grupo se incluía

si existían resultados analíticos y aportaban datos antropométricos recientes. Se excluyeron del estudio las mujeres embarazadas. 2. *Pacientes sin seguimiento activo* (n.º: 95; 6,5%): incluye mujeres con embarazo en el año de recogida de datos y aquellos pacientes en los que existía confirmación de su estado vital, pero no habían realizado seguimiento en consultas externas de endocrinología y nutrición en los últimos 12 meses. 3. *Pacientes con pérdida de seguimiento* (n.º: 191; 13%): aquellos pacientes en los que no ha sido posible recuperar información clínica ni de su estado vital actualizado, y 4. *Exitus* (n.º: 58; 4%): pacientes en los que tenemos constancia a través de la historia electrónica de su fallecimiento a lo largo de estos 10 años.

Variables analizadas

En cada paciente se han recogido las mismas variables socio-demográficas, clínicas, antropométricas y analíticas que se recogieron en el estudio original DIACAM1¹⁰.

Con respecto a los tratamientos recibidos por cada paciente en la visita de inclusión, se valoraron tanto la pauta de insulino terapia como cualquier otro tratamiento relacionado con el tratamiento de la diabetes o de los factores de riesgo cardiovascular:

- Insulino terapia: se consideró la pauta actual de tratamiento con insulina, agrupándose en 3 tipos de pautas: *convencional* (si utilizaban 2 a 3 dosis diarias con mezcla manual o premezclas fijas, con algún control de glucemia capilar diaria y autoajuste de la dosis de insulina de forma ocasional), *múltiples dosis de insulina-MDI* (si utilizaban una pauta *basal-bolus con 4 o más inyecciones de insulina subcutánea al día*) e *ISCI*. Se constató además si utilizaban asociados sistemas de MCG incluyendo la monitorización Flash[®]. Los pacientes que utilizaban MDI o ISCI + MCG o ISCI sola, fueron considerados dentro del grupo de *pauta intensificada o pauta avanzada de insulina*. También se valoró la dosis total de insulina diaria expresada como UI/kg/día y el tiempo transcurrido desde el último cambio de pauta.
- Otros tratamientos: se recogieron los datos de utilización de fármacos hipotensores, hipolipemiantes, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y utilización de metformina u otros fármacos relacionados con el tratamiento de la diabetes (inhibidores de DPP4, análogos de GLP1 e inhibidores de SGLT2).

Tal y cómo se hizo en el estudio inicial en 2010, se constataron para cada paciente la presencia de complicaciones oftalmológicas (retinopatía en cualquier grado, valorado en el último examen de fondo de ojo) y renales (nefropatía en cualquier grado, valorado en la última revisión anual si existía aumento de la excreción urinaria de albúmina y/o disminución de la tasa filtrado glomerular estimado). Así mismo, se valoró la existencia de manifestaciones, datos exploratorios o tratamientos de revascularización sugestivos de complicaciones vasculares a cualquier nivel.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar. El análisis descriptivo de las variables

Tabla 1 Características demográficas de la cohorte DIACAM1 en los 2 periodos analizados

	DIACAM1 2010 N.º 1.465	DIACAM1 2020 N.º 1.121
Sexo varón	51,5%	49,5%
Etnia caucásica de origen español	98%	98,4%
Edad actual (años) ^a	39,4 ± 13,5	49,4 ± 12,8
Edad al diagnóstico de la diabetes (años)	19,9 ± 11,8	21,1 ± 11,7
Tiempo de evolución de la diabetes (años)	19,4 ± 10,6	28,9 ± 10,0
Diabetes tipo LADA	7,2%	7,2%
Grado de formación académica alcanzado		
Sin estudios	6%	5%
Estudios primarios	38%	38,5%
Estudios secundarios	34%	35,5%
Estudios superiores	22%	21%

Los datos se expresan como media ± desviación estándar (variables cuantitativas) o como porcentaje (variables cualitativas) para los pacientes incluidos en cada uno de los periodos.

^a Edad en el momento de análisis de los datos.

categorías se expresa como porcentaje. Se utilizaron pruebas paramétricas como la t de Student para la comparación de medias y la prueba de ANOVA para la comparación de múltiples variables con comparaciones *post hoc* mediante la prueba de Tukey HSD. Se analizó la diferencia entre proporciones en las variables cualitativas mediante la prueba de la prueba de Chi-cuadrado. Se utilizó la prueba de McNemar para analizar la evolución de las variables categóricas en muestras pareadas en los dos periodos estudiados. Para evaluar los factores independientemente asociados con un buen control glucémico (definido como HbA1c < 7%) se realizó un análisis univariante (Chi-cuadrado) y un análisis multivariante (regresión logística) mediante diferentes modelos, para el cálculo de la *odds ratio* ajustada (OR; IC 95%). El umbral de significación que se adoptó para todas las pruebas fue de $p < 0,05$. El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS® v.20.

Resultados

Los resultados analizados en este trabajo corresponden a los 1.121 pacientes en seguimiento activo y se presentan de forma conjunta para las 8 áreas sanitarias castellano-manchegas.

Características demográficas y clínicas

Las características demográficas de la cohorte 2010 y de la cohorte actual se reflejan en la [tabla 1](#). Salvo la edad media actual, casi 50 años y el tiempo medio de evolución de la DM1, casi 30 años, las características de la cohorte 2020 son similares a las de la cohorte inicial. Más del 40% de los pacientes incluidos no tienen estudios o tienen solo estudios a nivel primario. El porcentaje de mujeres incluidas en este análisis ha aumentado discretamente.

Control glucémico y tratamientos empleados.

Tal y como puede verse en la [tabla 2](#), la HbA1c media obtenida en la cohorte de pacientes activos es significativamente

inferior en el análisis actual, si bien no lo es el porcentaje de pacientes con HbA1c < 7%, que se mantiene estable. En la cohorte de 2020 sí se ha reducido de forma significativa el porcentaje de pacientes con muy mal control glucémico (HbA1c > 9%). Casi el 68% de los pacientes de la cohorte DIACAM1 2020 tenían una HbA1c < 8%.

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio utilizan pautas de insulina tipo MDI o ISCI y menos del 4% utilizan pautas de insulina convencionales o con premezclas. Se ha producido un aumento significativo del número de pacientes que utilizan ISCI en estos 10 años ([tabla 3](#)). En el estudio DIACAM1 no se valoró la utilización de MCG, pues solo algunos pacientes en tratamiento con ISCI utilizaban sistemas de monitorización asociados a la terapia con bomba de insulina. En el momento de incluir los datos de los pacientes DIACAM1 2020 en seguimiento activo, el 26,9% de los pacientes utilizaban MCG asociada a una pauta de insulina bolo-basal o a ISCI ([tabla 4](#)). Los pacientes con monitorización de glucosa presentaban mejor control metabólico frente a aquellos sin MCG, independientemente del tipo de tratamiento insulínico empleado ([tabla 4](#)). Los pacientes que utilizaban una pauta intensificada de insulina eran más jóvenes, presentaban un menor tiempo de evolución de la DM1 y requerían una dosis de insulina menor que aquellos con una pauta convencional ([tabla 4](#)).

Como tratamiento adyuvante para la diabetes 89 pacientes (7,9%) utilizaban metformina (21% en diabetes LADA vs. 6,9% en DM1 clásica, $p < 0,01$). Adicionalmente, 12 pacientes (1,1%) utilizaban otros antidiabéticos (8 utilizaban inhibidores de SGLT2, 2 análogos del receptor de GLP1 y 2 inhibidores de DPP4, sin diferencias entre LADA y DM1 clásica).

En la [tabla 5](#) se presenta el análisis univariante de los factores asociados con alcanzar mejor control glucémico. Dentro de las variables asociadas con HbA1c < 7% encontramos el nivel de estudios alcanzado, si agrupamos estudios medios y superiores frente a estudios primarios o sin estudios, el 30,4% de los primeros tenían buen control frente al 19% del segundo grupo. La edad actual de los pacientes fue significativamente diferente, los pacientes con HbA1c < 7% eran 2,3 años más jóvenes que los pacientes con HbA1c ≥ 7%. No existieron diferencias para alcanzar HbA1c objetivo, ni

Tabla 2 Resultados del control glucémico, lipídico, tensional y ponderal en la cohorte DIACAM1, comparativa a los 10 años

	DIACAM1 2010	DIACAM1 2020	Valor de p
<i>HbA1c (%)</i>	7,75 ± 1,13	7,66 ± 1,06	< 0,01
HbA1c < 7%	24,0%	24,8%	0,63
HbA1c < 8%	62,0%	67,7%	< 0,001
HbA1c > 9%	12,3%	10,6%	< 0,05
<i>LDLc (mg/dl)</i>	102,4 ± 25,3	92,5 ± 22,6	< 0,001
LDLc < 100	46,1%	64,0%	< 0,001
<i>HDLc (mg/dl)</i>	58,4 ± 14,8	59,82 ± 15,7	< 0,01
HDLc > 50	67,1%	70,9%	< 0,05
<i>Triglicéridos (mg/dl)</i>	84,3 ± 56,9	89,1 ± 46,4	< 0,01
Triglicéridos < 150	92,4%	91,8%	0,58
<i>PAS (mmHg)</i>	125,8 ± 15,3	132,3 ± 16,9	< 0,001
PAS < 140	80,5%	68,3%	< 0,001
<i>PAD (mmHg)</i>	73,5 ± 10,1	76,6 ± 9,7	< 0,001
PAD < 90	93,0%	89,8%	< 0,05
<i>Peso (kg)</i>	72,8 ± 13,4	76,0 ± 14,9	< 0,001
<i>IMC (kg/m²)</i>	26,3 ± 4,2	27,4 ± 4,8	< 0,001
Normopeso	41,3%	33,8%	< 0,001
Obesidad	15,3%	24,4%	< 0,01

Los datos se expresan como media ± desviación estándar (variables cuantitativas) o como porcentaje (variables categóricas). Los objetivos generales de control recomendados por la Asociación Americana de Diabetes en 2019¹¹ son: LDLc < 100 mg/dl, HDLc > 50 mg/dl, triglicéridos < 150 mg/dl, PAS < 140 mmHg y PAD < 90 mmHg. HbA1c: hemoglobina glicada; HDLc: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; LDLc: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Tabla 3 Factores de riesgo cardiovascular, tratamientos utilizados y complicaciones asociadas en la cohorte DIACAM1, comparativa de los 2 periodos analizados

	DIACAM1 2010	DIACAM1 2020	Valor de p
<i>HTA</i>	21,7%	33,6%	< 0,001
<i>Hiperlipemia</i>	35,2%	51,7%	< 0,001
<i>Tabaquismo activo</i>	25,6%	23,8%	0,093
<i>Obesidad</i>	15,3%	24,4%	< 0,001
<i>Tratamiento con antihipertensivos</i>	27,0%	37,0%	< 0,001
<i>Tratamiento con hipolipemiantes</i>	37,3%	49,1%	< 0,001
<i>Tratamiento con antiagregantes</i>	28,2%	26,8%	0,156
<i>Pauta de insulina</i>			< 0,001
Convencional-premezclas	15,8%	3,9%	
Basal-bolus (MDI)	74,0%	82,8%	
ISCI	8,9%	13,0%	
Otras	1,3%	0,3%	
<i>Complicaciones microangiopáticas</i>			
Retinopatía (cualquier grado)	31,4%	40,5%	< 0,001
Nefropatía (cualquier grado)	15,3%	18,3%	0,093
<i>Complicaciones macroangiopáticas</i>			
Cualquier territorio	5,9%	11,5%	< 0,001

HTA: hipertensión arterial; ISCI: infusión continua subcutánea con insulina; MDI: múltiples dosis de insulina.

con respecto al género de los pacientes ni con respecto al tiempo de evolución de la enfermedad. Cuando se valoró el control glucémico previo en 2010, tanto el valor de HbA1c como el porcentaje de pacientes que alcanzaban HbA1c < 7% en 2010 eran mejores en los del grupo de buen control (50,4

vs. 18,8%; p < 0,001). Los pacientes con buen control presentaban menos retinopatía (33,1 vs. 43,2%; p < 0,01). El subgrupo con HbA1c en objetivo utilizaba preferentemente pauta de insulina intensificada (definida como MDI con sensor o ISCI con o sin sensor) 34,9 vs. 20%; p < 0,001. Con

Tabla 4 Pautas de tratamiento y control glucémico alcanzado en la cohorte DIACAM1 2020

Pauta de tratamiento	N.º (%)	HbA1c	HbA1c < 7%	HbA1c < 8%	HbA1c > 9%	Dosis de insulina	Edad	Tiempo de evolución
Convencional	43 (3,9)	7,9 ± 1,1	18,6%	58,1%	11,6%	0,72 ± 0,31	59,6 ± 14,1	33,1 ± 13,1
MDI	714 (64,2)	7,8 ± 1,1	20,0%	62,0%	13,4%	0,69 ± 0,26	50,3 ± 12,8	28,9 ± 9,9
MDI + MCG	210 (18,9)	7,3 ± 0,9 ^a	36,2% ^c	80,5% ^c	4,3% ^c	0,65 ± 0,24 ^b	46,5 ± 13,0 ^b	29,0 ± 10,5 ^a
ISCI	56 (5)	7,6 ± 1,0 ^a	28,6% ^c	71,4% ^c	10,7% ^c	0,52 ± 0,18 ^b	46,3 ± 9,3 ^b	27,8 ± 7,2 ^a
ISCI + MCG	89 (8)	7,2 ± 0,8 ^a	36,0% ^c	84,3% ^c	0% ^c	0,54 ± 0,19*	45,8 ± 9,5 ^b	27,3 ± 8,5 ^a

HbA1c: hemoglobina glicada; HbA1c (%), edad y tiempo de evolución (años) y dosis de insulina (UI/kg/día) valores expresados como media ± desviación estándar; ISCI: infusión subcutánea continua de insulina; MDI: múltiples dosis de insulina; MCG: monitorización continua de glucosa.

^a p < 0,05.

^b < 0,01 (prueba T para la igualdad de las medias, comparativa con respecto a la pauta convencional y MDI).

^c p < 0,01 (prueba de Chi-cuadrado, comparativa con respecto a la pauta convencional y MDI).

Tabla 5 Características asociadas con buen control glucémico en la cohorte DIACAM1 2020

	HbA1c < 7%	HbA1c ≥ 7%	Valor de p
<i>Sexo, mujer</i>	52,3%	50,0%	0,498
<i>Edad actual (años)</i>	47,7 ± 12,1	50,0 ± 12,9	0,01
<i>Tiempo de evolución (años)</i>	28,9 ± 9,9	29,1 ± 10,7	0,753
<i>Nivel de estudios alcanzados</i>			
Estudios medios o superiores	64,7%	52,6%	0,001
<i>HTA, no</i>	72,2%	64,45%	0,017
<i>Hiperlipemia, no</i>	64,3%	43,0%	0,001
<i>Tabaquismo, no</i>	82,7%	74,0%	0,001
<i>Obesidad, no</i>	76,5%	75,5%	0,765
<i>Normopeso, sí</i>	40,4%	31,8%	0,012
<i>HbA1c < 7% en 2010</i>	48,7%	15,9%	0,001
<i>HbA1c 2010 (%)</i>	6,45 ± 0,4	8,0 ± 0,9	0,001
<i>Pauta de tratamiento intensificada</i>	44,9%	27,5%	0,0001
<i>Retinopatía, no</i>	66,9%	56,8%	0,003
<i>Nefropatía, no</i>	87,7%	79,6%	0,003
<i>Microangiopatía, no</i>	64,1%	51,6%	0,001

Los datos se expresan como media ± desviación estándar (variables cuantitativas) o como porcentaje (variables categóricas).

HbA1c: hemoglobina glicada; HTA: hipertensión arterial; Microangiopatía: presencia de cualquier grado de retinopatía y/o nefropatía.

respecto a los factores de riesgo cardiovascular clásicos, los pacientes con HbA1c en objetivo tenían más normopeso (p < 0,05), eran menos hipertensos (p < 0,05), menos fumadores (p < 0,001) y tenían menos hiperlipemia (p < 0,001).

En el análisis multivariante (tabla 6) las variables independientemente asociadas con un mejor control glucémico fueron en el modelo 1 que incluía factores demográficos, de control glucémico y de tratamiento: alcanzar un nivel formativo medio o superior, la utilización de pautas intensificadas de tratamiento y el antecedente de buen control glucémico en 2010. En el modelo 2 que consideraba las variables previas e incluía factores de riesgo cardiovascular clásicos, a la utilización de pautas intensificadas de tratamiento, alcanzar buen control glucémico en 2010, se sumaba como variable independiente la ausencia de hiperlipemia. La existencia de un buen control glucémico previo en 2010 fue el factor independiente más potente relacionado con un buen control en 2020, siendo la probabilidad de tener HbA1c < 7% 4 veces mayor si su HbA1c en 2010 era < 7% y 1,5 veces mayor si utilizaban una pauta intensificada de tratamiento insulínico (tabla 6).

Factores de riesgo cardiovascular y tratamientos empleados

Tras 10 años los pacientes de la cohorte DIACAM1 2020 presentan un empeoramiento del perfil de riesgo cardiovascular, aumentando de forma significativa el porcentaje de pacientes con obesidad (tabla 3). Los pacientes de la cohorte 2020 ganan peso, una media de 3 kg y se reduce de forma significativa el porcentaje de pacientes con normopeso. Se ha objetivado una disminución, no significativa de casi un 2%, en la tasa de fumadores activos. También se ha constatado un aumento significativo del porcentaje de pacientes con hipertensión arterial e hiperlipemia o que precisan tratamiento para cualquiera de las dos situaciones (tabla 3). Los cambios en los tratamientos utilizados para el control de los factores de riesgo cardiovascular se resumen en la tabla 3.

Los niveles medios de los parámetros lipídicos y tensionales y el porcentaje de pacientes que lograron un control adecuado de acuerdo con los objetivos recomendados por

Tabla 6 Resultados de 2 modelos de regresión logística para determinar la influencia de distintos factores para alcanzar HbA1c < 7% en la cohorte DIACAM1 2020

	Modelo 1			Modelo 2		
	OR	IC 95%	Valor de p	OR	IC 95%	Valor de p
Edad, < 45 años	1,18	0,860-1605	0,297	0,981	0,682-1,411	0,919
Nivel de estudios, medios o superiores	1,405	1,019-1,930	0,038	1,24	0,880-1,742	0,210
Pauta de tratamiento, intensificada	1,882	1,376-2,57	0,000	1,803	1,299-2,504	0,000
HbA1c 2010 < 7%	4,92	3,67-6,74	0,000	4,484	3,214-6,256	0,000
Microangiopatía, no	1,23	0,934-1,690	0,189	1,114	0,791-1,569	0,536
HTA, no				0,952	0,641-1,412	0,806
Hiperlipemia, no				1,970	1,378-2,816	0,000
Tabaquismo, no				1,332	0,901-1,971	0,151
Normopeso, sí				1,106	0,792-1,546	0,553

Modelo 1: se incluyen como variables independientes variables demográficas, pauta de tratamiento insulínico, control glucémico en 2010 y complicaciones microangiopáticas (nefropatía y/o retinopatía) (n.º: 1.048).

Modelo 2: se añaden a las anteriores, los factores de riesgo cardiovascular (n.º: 976).

HbA1c: hemoglobina glicada; HTA: hipertensión arterial; OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

la American Diabetes Association (ADA)¹¹ aparecen reflejados en la [tabla 2](#). Hay una reducción de los pacientes con antiagregación.

Complicaciones asociadas

En la [tabla 3](#) se muestra la prevalencia de complicaciones micro y macroangiopáticas en la cohorte DIACAM1 tras 10 años de seguimiento. Existe un aumento significativo de la prevalencia de retinopatía y macroangiopatía (en cualquiera de los territorios: cardio, cerebrovascular y enfermedad arterial periférica), sin evidenciarse un incremento significativo del número de pacientes que han desarrollado nefropatía.

Discusión

La prevalencia de DM 1 en Castilla-La Mancha es elevada¹² y datos recientemente publicados muestran que en nuestra comunidad autónoma, la DM1 supone el 10% de las visitas efectuadas en consultas externas¹³. Para conocer cuál era la situación de control glucémico en este colectivo de pacientes se diseñó hace 10 años el estudio DIACAM1¹⁰. En 2010, los resultados obtenidos pusieron de manifiesto que la cuarta parte de las personas con DM1 incluidas, tenían buen control metabólico definido como HbA1c inferior a 7 y dos terceras partes un control aceptable (considerando HbA1c menor del 8%). El presente estudio DIACAM1 2020 fue diseñado para conocer el grado de control metabólico y pautas de tratamiento de la cohorte DIACAM1, tras 10 años de seguimiento en condiciones de práctica clínica habitual. Tras este periodo, el grado de control glucémico global ha mejorado en esta cohorte, pero la proporción de pacientes que alcanza el objetivo de HbA1c menor del 7%, se mantiene estable.

Estos resultados vienen a remarcar que, a pesar de los avances alcanzados en el manejo terapéutico de los pacientes con DM1, en la práctica clínica estamos lejos de alcanzar los objetivos recomendados. Varios estudios

nacionales transversales recientes¹⁴⁻¹⁶, muestran resultados similares a los de la cohorte DIACAM1, solo el 25-35% de los pacientes incluidos en estos trabajos alcanzan el objetivo global de HbA1c < 7%.

El estudio DIACAM1 es el primer estudio multicéntrico a nivel nacional que ha analizado de forma prospectiva una cohorte amplia de pacientes con DM1, provenientes del sistema público de salud, a los 10 años de su inclusión. Nuestros resultados demuestran que, incluso en pacientes con diabetes de larga evolución, es posible mejorar los resultados de control metabólico. En el estudio de Carral et al.¹⁵ tras 10 años de seguimiento la HbA1c, se redujo de forma significativa. Lo mismo que ocurre en el trabajo en Cataluña de Amor et al.¹⁴, pero ambos trabajos analizan resultados en el contexto de una consulta monográfica con un programa dirigido al seguimiento integral de los pacientes con DM1. Nuestros resultados de mejoría del control glucémico evolutivo contrastan con lo publicado en el estudio Exchange norteamericano¹⁷, que analiza de forma prospectiva una amplia cohorte de pacientes con DM1 entre 2010 y 2018 en EE. UU. Los datos del último análisis demuestran poca variación de la HbA1c entre la cohorte 2010-2012 y la de 2016-2018, con un empeoramiento del control en el grupo de adolescentes¹⁷. A nivel nacional y con el objetivo de estudiar el grado de control glucémico en la población infanto-juvenil con DM1 en una consulta especializada de referencia, se analizaron los resultados de casi 300 pacientes¹⁸, se obtuvo una HbA1c media del 6,7% consiguiendo objetivos ADA en más del 90% de los niños y jóvenes incluidos, lejos del 17% publicado en el estudio Exchange¹⁷. En el estudio SED1¹⁶, si bien no diseñado para analizar población de menos de 18 años, este subgrupo alcanzó una HbA1c del 7,6% consiguiendo el objetivo de HbA1c menor del 7%, el 29% de los jóvenes, resultados similares a los adultos.

Al analizar los factores que condicionan el control glucémico en nuestra cohorte, el nivel de estudios académico alcanzado es un factor que se mantiene a lo largo de los 10 años de seguimiento¹⁰, este factor determinante es reflejado de forma similar en el recientemente publicado estudio

SED1¹⁶ y podría ser un indicador indirecto del grado de adherencia al programa de educación terapéutica¹⁹.

Una pauta intensificada de tratamiento insulínico es el patrón oro para conseguir un mejor control glucémico. Desde la publicación de los resultados del estudio DCCT/EDIC⁴ sabemos que las pautas de tratamiento insulínico más fisiológicas han demostrado mejores resultados. En el estudio Exchange los pacientes que utilizaban ISCI conseguían alcanzar menores HbA1c¹⁷. Varios trabajos recientes a nivel nacional²⁰ y en nuestra Comunidad Autónoma²¹ también demuestran mejores resultados de control glucémico en pacientes con ISCI. El porcentaje de pacientes que utilizan ISCI en nuestro país está aumentando, aunque es todavía inferior a lo esperado y estamos lejos de los datos de utilización de ISCI en nuestro entorno europeo²². En 2010 solo el 9% de los pacientes incluidos en la cohorte DIACAM1 utilizaban ISCI, el incremento hasta el 13% tras de 10 años es significativo, pero es inferior a lo reportado en otros grupos¹⁶ y ofrece una oportunidad de mejora. De forma similar a lo que ocurre con la utilización de ISCI, la utilización de MCG se asocia con mejores resultados de control glucémico^{16,17}. La aparición del sistema de medición de la glucosa Flash[®] ha supuesto un antes y un después para el autocontrol glucémico de los pacientes con DM1. Su menor coste y los beneficios aportados han permitido el acceso a un mayor número de pacientes y a aumentar las indicaciones de la MCG, para hacer posible la financiación por el sistema sanitario público a todos los pacientes con DM1 mayores de 4 años. En Castilla-La Mancha la MCG está financiada desde noviembre 2019, lo que condiciona en cierta forma los resultados obtenidos en este trabajo, ya que se finalizó la inclusión de resultados en junio 2020, solo 6 meses después del inicio de la financiación pública y 3 meses después del inicio de la pandemia por COVID-19 que ha dificultado la implementación de este sistema de monitorización debido al confinamiento domiciliario inicial. El 27% de los pacientes del estudio DIACAM1 2020 utilizan MCG y alcanzan mejor control glucémico independientemente de la pauta de insulina utilizada. Datos recientemente publicados indican que, aunque la prescripción de MCG es mayor en pacientes que utilizan pautas de insulina complejas o ISCI, el impacto en la mejoría del control glucémico es superior incluso con pautas de insulina más sencillas²³.

La HbA1c es un marcador de hiperglucemia crónica. La memoria metabólica no sólo condiciona el menor desarrollo de complicaciones micro y macro vasculares, sino que es el factor independiente más potente en nuestra cohorte para conseguir un adecuado control glucémico. Una menor exposición glucémica hace 10 años contribuiría a mantener un adecuado control glucémico en la actualidad. Esto debe incidir en la necesidad de intensificar medidas terapéuticas y educativas para conseguir un buen control glucémico desde el inicio, que seguramente repercutirán en mejores resultados a largo plazo. Los trabajos que analizan series de pacientes con DM1 en seguimiento periódico regular desde el inicio de la enfermedad, con un programa educativo estructurado y un tratamiento intensificado, consiguen buen control desde los primeros años, lo que repercute en un mejor control glucémico global y menor tasa de complicaciones²⁴.

La influencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en el control glucémico ha sido ampliamente estudiada en la cohorte DCCT/EDIC²⁵ y en recientes estudios poblacionales de pacientes con DM1 adultos²⁶. La ausencia de tabaquismo activo en la cohorte inicial DIACAM1 se asociaba con alcanzar mejor control glucémico¹⁰ y en el análisis multivariante de la cohorte 2020, se mantiene una asociación independiente entre la consecución de HbA1c menor del 7% y la ausencia de hiperlipemia y esto es consistente con el conocido efecto del control glucémico en el metabolismo lipídico²⁵. Esta interrelación entre los factores de riesgo cardiovascular y el control glucémico debe ayudar a desarrollar medidas de intervención para el control de comorbilidades y la reducción del riesgo cardiovascular en los pacientes con DM1^{27,28}.

Nuestros pacientes con DM1 muestran un empeoramiento del perfil de riesgo cardiovascular tras 10 años de seguimiento, pero este hecho se debe matizar. En primer lugar, la prevalencia de tabaquismo mejora, aunque no sea de forma significativa. Por otro lado, la propia intensificación de las pautas de tratamiento hipolipemiente e hipotensor ha contribuido de forma significativa a que el porcentaje de pacientes con hipertensión arterial y dislipemia hayan aumentado (puesto que la utilización de dichos tratamientos se incluye en la definición de estos factores de riesgo), pero esta intensificación es un factor clave para que la consecución de objetivos de control lipídico y tensional hayan mejorado respecto al estudio DIACAM1 2010, sobre todo en cuanto a los objetivos de control lipídico (LDLc y HDLc).

La ganancia de peso como consecuencia del incremento de la edad y asociada al propio tratamiento insulínico intensificado, es una complicación conocida desde los primeros datos del DCCT³ y requiere un abordaje específico con programas de educación y ejercicio físico, así como, posiblemente, la utilización de fármacos que contribuyan a la reducción ponderal²⁹. En nuestra cohorte la utilización de metformina se ha mantenido constante en torno al 8% a lo largo de estos 10 años, siendo alrededor del 1% el uso de fármacos incretínicos o glucosúricos. El uso concomitante de otros antidiabéticos en el tratamiento de la DM1, no se recoge en la mayor parte de las series españolas analizadas^{14,16,24}, salvo en el trabajo de Carral et al.¹⁵, donde el 6,5% de los pacientes incluidos utilizaban otros fármacos antidiabéticos.

Nuestro trabajo tiene varias limitaciones, algunas derivadas de su propio diseño ya que se trata de un estudio transversal y observacional, y otras derivadas de la situación epidémica originada por el coronavirus que condicionó seguramente, algunos de los datos antropométricos y analíticos recogidos en los últimos meses del estudio (marzo-junio 2020). Además, los datos obtenidos de la historia clínica electrónica no nos permiten recoger datos fiables de la incidencia de hipoglucemias graves. Por otro lado, creemos que la gran fortaleza del estudio DIACAM1 2020 es que hemos conseguido recuperar y analizar los datos del 80,5% de los pacientes de la cohorte inicial, similar a lo conseguido en otros estudios multicéntricos europeos³⁰ y aunque lejos del 96% del estudio EDIC, constituye una cohorte amplia y representativa de la población con DM1 en Castilla-La Mancha.

Conclusiones

Los datos de control glucémico global, estimado por HbA1c en pacientes con DM1 en Castilla-La Mancha no son diferentes a los objetivos en el resto del territorio nacional y han mejorado tras 10 años de seguimiento. La utilización de pautas intensificadas de insulina y la implementación del uso de tecnología aplicada al cuidado de la diabetes parecen ser factores determinantes para conseguir esta mejoría y ofrecen una oportunidad para seguir perfeccionando nuestros resultados de control glucémico y complicaciones en DM1.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses con relación a los resultados del trabajo.

Anexo 1. Otros investigadores participantes en el grupo de estudio DIACAM1 2020

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete: JJ. Alfaro, S. Aznar, F. Botella, L. García, C. Gonzalvo, C. Jiménez, C. Lamas, LM. López, MC. López, R. Miralles, AJ. Moya, M. Olmos, RP. Quílez, A. Sanz y AE. Sirvent.

Hospital Virgen de la Luz, Cuenca: M. Alramadán, D. Calderón y D. Martín.

Hospital Universitario de Guadalajara: V. Álvarez.

Complejo Hospitalario La Mancha Centro: I. Gómez, M. López, J. Silva y FJ. Gómez Alfonso.

Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina: P. de Diego, MA. Valero, A. Martínez, MG. Llaro y B. Blanco.

Complejo Hospitalario de Toledo: A. Castro, AM. Cruz Gordillo, O. Llamazares, E. Maqueda, A. Marco, V. Peña, R. Revuelta y A. Vicente.

Bibliografía

- Mayer-Davies EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012. *N Engl J Med*. 2017;376:1419–29.
- DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391:2449–62.
- Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al., Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–86.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JYC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC). Study Research Group Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643–53.
- Danne T, Heinemann L, Bolinder J. New Insulins Biosimilars, and Insulin Therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21: S57–S78.
- Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, Pickup JC. Advances in technology for management of type 1 diabetes. *Lancet*. 2019;394:1265–73.
- Sora ND, Shashpal F, Bond EA, Jenkins AJ. Insulin Pumps: Review of Technological Advancement in Diabetes Management. *Am J Med Sci*. 2019;358:326–31.
- Sherwood JS, Russell SJ, Putman MS. New and Emerging Technologies in Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49:667–78.
- Alfaro Martínez J-J, Peña-Cortés V-M, Gómez-García I-R, Moreno-Fernandez J, Platero-Rodrigo E, Martínez-García A, et al. Desarrollo de un índice de complejidad en consultas externas de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020;67:500–8.
- Sastre J, Pinés PJ, Moreno J, Aguirre M, Blanco B, Calderón D, et al. Situación de control metabólico y pautas de tratamiento en pacientes con diabetes tipo 1 en Castilla-La Mancha: estudio de diabetes tipo 1 en Castilla-La Mancha. *Endocrinol Nutr*. 2012;59:539–46.
- Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42 Suppl 1:S4–6.
- Giralt Muiña P, Ballester Herrera MJ, Palomo Atance E, Angulo Donado JJ, Sánchez G, Santillana Ferrer L. Estudio epidemiológico de la diabetes tipo 1, en menores de 15 años en Castilla-La Mancha. *Ana Pediatr (Barc)*. 2012;76:83–91.
- Alfaro Martínez J-J, Peña-Cortés V-M, Gómez-García I-R, Platero-Rodrigo E, Moreno-Fernández J, Calderón-Vicente D-M, et al. Actividad asistencial en las consultas de Endocrinología y Nutrición de Castilla-La Mancha (estudio AACENCAM). *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020.
- Amor AJ, Cabrer M, Giménez M, Vinagre I, Ortega E, Conget I. Situación clínica de una cohorte de pacientes con diabetes tipo 1 más de 2 décadas después del inicio Resultados de un programa específico de seguimiento en una unidad de referencia. *Endocrinol Nutr*. 2016;63:339–44.
- Carral F, Tomé M, Fernández JJ, Piñero A, Expósito C, Jiménez AI, et al. La presencia de complicaciones microvasculares se asocia con un mal control metabólico evolutivo en pacientes con diabetes tipo 1. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020;68:389–97.
- Gómez-Peralta F, Menéndez E, Conde S, Conget I, Novials A. Características clínicas y manejo de la diabetes tipo 1 en España. Estudio SED1. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2021;68:642–53.
- Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21:66–72.
- Enes P, Martín-Frías M, Álvarez MÁ, Yelmo R, Alonso M, Barrio R. Achievement of metabolic control goals set by the American Diabetes Association and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes in pediatric patients with type 1 diabetes from Spain. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;107:300–5.
- Scott A, Chambers D, Goyder E, O’Cathain A. Socioeconomic inequalities in mortality, morbidity and diabetes management for adults with type 1 diabetes: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12:e0177210.
- Beato-Vibora P, Chico-Ballesteros A, Giménez M, Guerrero-Vázquez R, Barrio-Castellanos R, Goñi-Iriarte MJ, et al. A national survey on the efficacy and safety of continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes in Spain. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;137:56–63.
- Moreno-Fernandez J, Gomez FJ, Pinés P, González J, López J, López LM, et al. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Adult Type 1 Diabetes Mellitus Patients: Results from a Public Health System. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21:440–7.
- Renard E. Insulin pump use in Europe. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12 Suppl 1:S29–32.
- Toschi E, Atakov-Castillo A, Clift A, Bennetti M, Gabbay RA. Continuous Glucose Monitoring and Glycemic Control in Young Adults with Type 1 Diabetes: Benefit for Even the Simplest Insulin Administration Methods. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23:586–9.
- Colom C, Chico A, Carreras G, Aulinas A, Pujol I, Pérez A. Control glucémico y complicaciones crónicas a 20 años del comienzo de

- la diabetes tipo 1. Resultados de una unidad especializada. *Av Diabetol.* 2015;31:113–9.
25. The 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;39:1621–30.
 26. Pettus JH, Zhou FL, Shepherd L, Mercaldi K, Preblick R, Hunt PR, et al. Differences between patients with type 1 diabetes with optimal and suboptimal glycaemic control: A real-world study of more than 30 000 patients in a US electronic health record database. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:622–30.
 27. Subramanian S, Hirsch IB. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47:65–79.
 28. Gimeno Orna JA, Ortez Toro JJ, Peteiro Miranda CM. Evaluación y manejo del riesgo cardiovascular residual en el paciente con diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2020;67: 279–88.
 29. Liu L, Shao Z, Xia Y, Qin J, Xiao Y, Zhou Z, et al. Incretin-based therapies for patients with type 1 diabetes: A meta-analysis. *Endocr Connect.* 2019;8:277–88.
 30. Schoenaker DAJM, Simon D, Chaturvedi N, Fuller JH, Soedamah-Muthu SS, the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Glycemic Control and All-Cause Mortality Risk in Type 1 Diabetes Patients: The EURODIAB Prospective Complications Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99: 800–7.