

---

## **Detección precoz de complicaciones en la diabetes mellitus tipo 1** *Early detection of complications in diabetes mellitus type 1*

M. Oyarzábal<sup>1</sup>, M. Chueca<sup>1</sup>, A. Sola<sup>1</sup>, M. Aliaga<sup>1</sup>, M. Aizpún<sup>1</sup>, G. Echarte

---

### **INTRODUCCIÓN**

Para reducir la morbimortalidad en la diabetes tipo 1, secundaria a la aparición de macro y microangiopatía<sup>1,2</sup>, es necesario identificar a los sujetos en riesgo para actuar precozmente con todas las medidas disponibles<sup>3</sup>. Sin embargo, la dificultad de conocer con exactitud quienes van a desarrollar las complicaciones, continúa siendo uno de los principales enigmas.

Estudios epidemiológicos han demostrado una estrecha relación entre la existencia de un mal control metabólico y la aparición de manifestaciones de microangiopatía<sup>4</sup> aunque otros, sin embargo, reflejan una cierta independencia entre las complicaciones y los niveles de hemoglobina glicosilada<sup>5</sup>. Es difícil, en definitiva establecer una causalidad ya que son muchas y diferentes las circunstancias asociadas con la aparición de microangiopatía. Los factores de riesgo pueden estar constituidos por aspectos inherentes a la propia enfermedad, como es el tiempo

transcurrido desde su diagnóstico, y por otros en los que es posible influir de forma directa; en ocasiones la detección inicial de una complicación en un nivel subclínico está asociada con la existencia de otras complicaciones; también hay que tener en cuenta los antecedentes de hipertensión, enfermedad cardiovascular e hipercolesterolemia familiar. Todos estos datos podrían agruparse en un sistema único elaborado según unos determinados criterios para ser puntuados<sup>6</sup>; este sistema permitiría, de una forma objetiva la evaluación periódica del riesgo de complicaciones de un niño en un momento determinado, con el fin de poder adoptar las medidas necesarias para el diagnóstico y prevención primaria de complicaciones<sup>7,8</sup>. Si esta estrategia fuera posible, donde debe llevarse a cabo y de una forma más cuidadosa es en la edad pediátrica<sup>9</sup>.

En este trabajo hemos estudiamos cada uno de los marcadores de complicaciones en la diabetes tipo 1 (retinopatía, nefropatía, macroangiopatía y neuropatía)<sup>10-15</sup> y la

ANALES Sis San Navarra 1998, 21 (Supl. 3): 103-111.

---

1. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

**Correspondencia:**  
Mirentxu Oyarzábal Irigoyen  
C/ Esquíroz, 20-8ºD  
31007 Pamplona  
Tfno. 948 422612  
Fax 948 429924

conducta a seguir ante los hallazgos positivos. Se insiste en los factores de riesgo para su aparición, haciendo especial referencia a su interrelación.

**Retinopatía diabética**<sup>16</sup>: comprende todas las anomalías y lesiones estructurales que aparecen a nivel de la retina en el curso de la enfermedad diabética. La clasificación más elemental englobaría tres tipos:

- No proliferante: intrarretinal o retinopatía de fondo: microaneurismas microexudados, microhemorragias y/o áreas de isquemia, a una distancia papilar >5mm.

- Preproliferante: áreas de isquemia a distancia de la papila <5mm.

- Proliferante: aparición de neovasos retinianos anómalos generalmente cerca del nervio óptico o en la vecindad de las venas.

El riesgo medio para desarrollar microaneurismas es de 9 años de evolución.

**Nefropatía diabética**<sup>2</sup>: se debe considerar como una entidad fisiopatológica con numerosos aspectos funcionales y morfológicos. En el 40% de los pacientes diabéticos las lesiones renales precoces evolucionan a alteraciones glomerulares, tubulares, intersticiales y vasculares, dando lugar a la aparición de proteinuria, hipertensión, disminución de la función renal e insuficiencia terminal. Dado que durante la infancia va a constituirse la lesión glomerular de base, responsable del desarrollo ulterior de la insuficiencia, es necesario establecer la máxima vigilancia para prevenir en lo posible los cambios iniciales.

Las manifestaciones renales de la diabetes pueden ser divididas en cinco estadios evolutivos: hipertrofia-hiperfunción, lesiones histológicas sin manifestación clínica, nefropatía diabética incipiente, nefropatía diabética franca e insuficiencia renal terminal.

**Macroangiopatía diabética**<sup>7,8</sup>: la aparición precoz de la arteriosclerosis en la diabetes es un hecho demostrado. La arteriosclerosis es la responsable principal de la morbimortalidad en las personas con diabetes. Las complicaciones macrovasculares son: enfermedad coronaria precoz, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica. Entre los factores de riesgo se

encuentran la diabetes por sí misma, el mal control glucémico, las anomalías lipídicas y la hipertensión arterial, en especial si tienen carácter familiar, la microalbuminuria y otros (obesidad, tabaquismo, las alteraciones de la agregación plaquetaria..). También los niveles de lipoproteína [a], Lp[a], superiores a 30 mg/dl se definen como riesgo de padecer enfermedad cardiovascular<sup>17</sup> y, según algunos autores, parecen relacionarse con el control metabólico de la diabetes y la presencia de microalbuminuria persistente.

**Neuropatía diabética**: es una complicación excepcional en la diabetes tipo I en la edad infanto-juvenil. Se trata de una polineuropatía lentamente progresiva que se caracteriza por una lesión de las células de Schwann, degeneración de la mielina y afectación de los axones, debido en parte al acúmulo de glucosa y a la hipoxia secundaria a la microangiopatía de los vasos vasorum. Se presenta en forma de neuropatía periférica y neuropatía vegetativa. La neuropatía periférica es una polineuritis simétrica que afecta a la extremidad distal de los miembros inferiores, la proximal de los superiores, cara anterior del tronco y que presenta una progresión centripeta; puede ser subclínica, cuando se diagnostica sólo por técnicas electrofisiológicas, o clínica que se caracteriza por la presentación de dolor, parestesias y disestesias que afecta a las extremidades inferiores. La neuropatía vegetativa es una forma de polineuritis que altera la inervación autónoma, condicionado una disminución, e incluso abolición de los reflejos vegetativos (cardiovasculares, ventilatorios y hormonales). Se clasifica en: subclínica, que sólo puede detectarse por exploraciones complementarias y donde se encuentra primero afectación del parasimpático y posteriormente del simpático, siendo la habitual en edades tempranas; y clínica que aparece muy tardíamente presentando manifestaciones cardiovasculares (hipotensión ortostática, taquicardia en reposo..), urinarias (incontinencia..), genitales (impotencia..), gastrointestinales (disfagia, pirosis..). Durante la época de la adolescencia concurren ciertos factores negativos para el curso de la enfermedad subclínica: la propia pubertad, en ocasiones el

mayor tiempo de evolución y muy frecuentemente el peor control metabólico. Es importante conocer la influencia de estos factores sobre la velocidad de conducción nerviosa (VCN) pues nos ayudarán a detectar precozmente alteraciones nerviosas y en estadios a veces reversibles.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Del total de niños y adolescentes controlados en la Unidad de Endocrinología Pediátrica y diagnosticados de diabetes tipo 1 antes de los 15 años de edad, hemos seleccionado un grupo en edad peripuberal y adolescencia. Las características de dicha población son las siguientes:

100 diabéticos tipo 1 (51M/49V) con una media de edad actual de  $13,88 \pm 3,77$  años y cuya edad media al diagnóstico fue de  $8,57 \pm 3,9$  años; el tiempo medio de evolución de la diabetes es de  $5,31 \pm 3,48$  años; en cuanto al estadio puberal, 22 son pre-púberes y 78 se encuentran en diferentes estadios puberales. El control metabólico medido por la HbA<sub>1c</sub> media del último año es de  $8,22 \pm 1,41\%$  (V.N.=3,9-6,3%).

Se han considerado los siguientes métodos para valoración de las complicaciones:

**Retinopatía:** hallazgo de microaneurismas, microhemorragias y/o áreas de isquemia retiniana estudiados por visualización en fondo de ojo o por angiofluorescingrafía [AGF].

**Nefropatía:** microalbuminuria persistente en tres ocasiones de 20-200 µg/min ó 30-300 mg/24 horas.

Para la detección de *macroangiopatía* hemos estudiado específicamente los niveles lipídicos: colesterol, triglicéridos, HDL, LDL (según la fórmula de Friedwall), Apolipoproteína A, Apolipoproteína B, Lipoproteína [a] y se calculan los cocientes de riesgo Col/HDL, LDL/HDL y ApoA/ApoB.

**Neuropatía:** se determinan por estudios neurofisiológicos las velocidades de conducción nerviosa (VCN) motora (nervio mediano y ciático poplíteo externo [CPE]) y sensitiva (nervio mediano y sural); resultados de VCN en nervio CPE (media-2DS de los valores de normalidad)<sup>18</sup> meno-

res de 40m/sg en forma repetida y sin descompensación aguda, se consideran en niveles patológicos indicadores de neuropatía subclínica. Asimismo estudiamos alteraciones electrofisiológicas precoces del sistema autonómico parasimpático (SNA) mediante la maniobra de Valsalva; se valoró el cociente del espacio RR/rr del ECG durante la misma (modificaciones de la frecuencia cardiaca tras inspiración profunda y espiración con glotis cerrada durante 15"); valores inferiores a 1,3 se consideran indicativos de neuropatía por afectación parasimpática<sup>18</sup> y se valoró la influencia de los diversos parámetros de la enfermedad así como con la existencia de otras complicaciones. Todos los resultados se han comparado con una población sana de la misma edad, sexo y estadio puberal.

## Métodos estadísticos

Análisis estadístico: coeficiente de correlación de Pearson, t de student, análisis de la varianza y chi cuadrado (X<sup>2</sup>).

## RESULTADOS

**Retinopatía:** diez pacientes presentaban retinopatía simple y 2 exudados y/o maculopatía tratada con laserterapia. El valor medio de hemoglobina glicosilada es significativamente peor a lo largo de la enfermedad y en los pacientes con estadio puberal más avanzado, independientemente del tiempo de evolución. También la edad al diagnóstico fue significativamente mayor así como la presencia de pubertad. Todo ello junto con el peor control metabólico influyen de forma significativa en este grupo.

**Nefropatía:** ningún paciente presenta albuminuria patológica. Encontramos microalbuminuria intermitente en 14, negativizándose en el tiempo de seguimiento, salvo en 2 que la presentan de forma persistente hasta el momento actual. Los resultados de microalbuminuria en relación con otros datos de control de la enfermedad son los siguientes: la edad de los pacientes con microalbuminuria patológica ( $14^{5/12} \pm 4$  años) es superior ( $p < 0,05$ ) a la de aquellos sin microalbuminuria; por el contrario no existe relación

estadística con el sexo, el tiempo de evolución de la diabetes ni con el control metabólico.

**Valores lipídicos:** los valores obtenidos de lípidos, apolipoproteínas y Lp[a] se

expresan en medias y SDS respecto a la población Navarra de referencia (estudios Pecna)<sup>19</sup> (Tabla 1), no existiendo diferencias entre ambas poblaciones. En los diabéticos conforme empeora el control

**Tabla 1.** Determinaciones lipídicas en población diabética infanto-juvenil diabéticos.

	<i>X± DS</i>	<i>SDS (X± DS)</i>
<b>Colesterol</b>	170,15±26,15 mg/dl	-0,06±0,95
<b>Triglicéridos</b>	59,85±23,35 mg/dl	-0,37±1,19
<b>HDL</b>	47,44±13,18 mg/dl	-0,79±0,98
<b>LDL</b>	110,74±23,32 mg/dl	0,41±0,87
<b>LDL/HDL</b>	2,41±0,8 mg/dl	1,02±1,36
<b>Lp[a]</b>	20,23±22,73 mg/dl	

El 24% presentan una Lp[a]>30mg/dl.

metabólico, los valores de colesterol, triglicéridos, LDL, LDL/HDL y colesterol/HDL son significativamente mayores, existiendo correlación con el colesterol ( $r=0,3838$ ), triglicéridos ( $r=0,4680$ ), LDL/HDL ( $r=0,3150$ ), colesterol/HDL ( $r=0,3565$ ) y LDL ( $r=-0,3052$ ). Los pacientes con pubertad finalizada tienen peores valores de LDL, HDL, LDL/HDL y colesterol/HDL. No existen diferencias en los valores lipídicos según el sexo, pero las mujeres diabéticas con más de 5 años de evolución tienen peores valores de colesterol y LDL que los varones. El tiempo de evolución influye en todos los valores lipídicos excepto en el HDL. Comparando los resultados de los valores lipídicos en 1991 con los de 1995 en los mis-

mos pacientes para ver la evolución del riesgo lipídico (Tabla 2), se comprueba que: 1) El control metabólico (Fig. 1) mejoró significativamente durante el periodo 1991 a 1995 ( $p<0,05$   $t=3,57$ ), siendo esta mejoría más evidente en las mujeres (HbA<sub>1c</sub> 8,2 % 1991 vs HbA<sub>1c</sub> 7,6 % 1995,  $p=0,004$   $t=3,1$ ); también los varones mejoraron, pero no significativamente. 2) El colesterol y los triglicéridos (SDS) mejoran de forma significativa en el tiempo del estudio, sin embargo, empeora el SDS HDL-colesterol significativamente en ambos sexos. El resto de parámetros estudiados no reflejan diferencias significativas. 3) Los pacientes con complicaciones en el año 1995 no tienen diferencias en la evolución de los lípi-

**Tabla 2.** Evolución de valores lipídicos en la población diabética 1991-1995.

<i>año</i>	<i>Col mg/dl</i>	<i>TG mg/dl</i>	<i>HDL mg/dl</i>	<i>LDL mg/dl</i>	<i>Lp[a] mg/dl</i>
<b>1.991</b>	179±29,73	65,3±23,29	56,05±12,5	109,5±25,7	20,54±19,28
<b>1.995</b>	160,1±27,2	57,4±21,7	48,3±11,5	98,2±30,2	19,46±24,65

<i>año</i>	<i>LDL/HDL</i>	<i>Col /HDL</i>	<i>ApoA mg/dl</i>	<i>ApoB mg/dl</i>	<i>ApoA/B</i>	<i>HbA<sub>1c</sub> c%</i>
<b>1.991</b>	2,0±0,6	3,31±0,7	150,7±33,0	87,4±28,6	1,93±0,97	8,23±1,38
<b>1995</b>	2,1±0,8	3,36±0,8	138,9±27,4	77,7±17,1	1,88±0,56	7,73±1,06

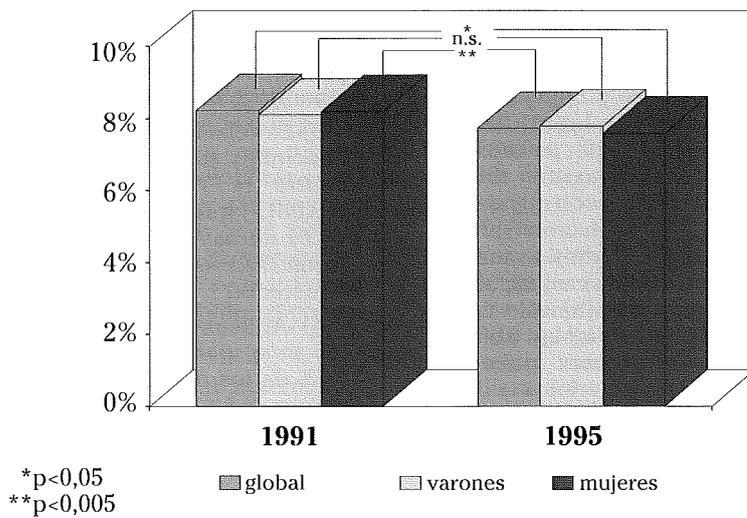


Figura 1. Evolución del control metabólico de la HbA<sub>1c</sub> (1991-95)

dos y lipoproteínas respecto a los pacientes no complicados. 4) Definiendo el riesgo lipídico por Lp[a]>30 mg/dl o Col>200mg/dl o LDL/HDL>2,2 o Col/HDL>4 (Fig. 2) encontramos mejoría significativa en los pacien-

tes incluidos en el grupo de riesgo definido por el colesterol >200 mg/dl; por sexos no hay diferencias, salvo para la mejoría en varones en el riesgo medido por el colesterol mayor de 200 mg/dl ( $p<0,05$   $X^2=5,22$ ).

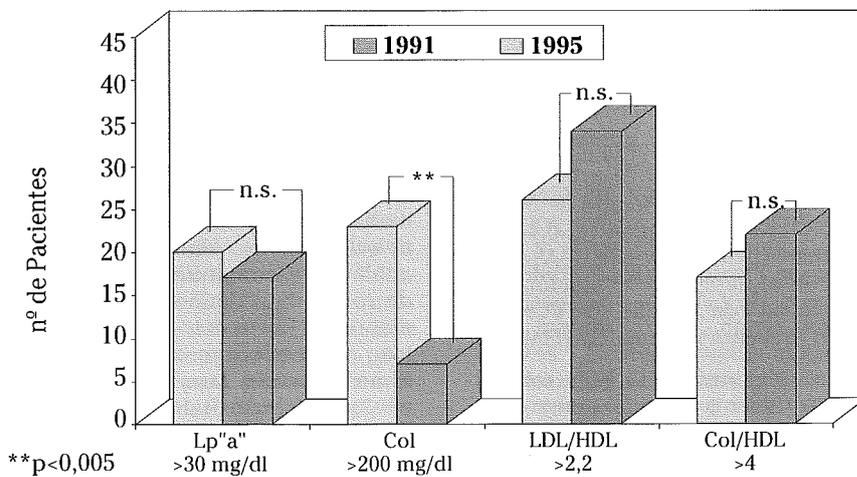


Figura 1. Evolución del riesgo lipídico.

**Lipoproteína [a]:** 1) *Influencia del control metabólico:* los pacientes con mal control metabólico tienen una Lp[a] superior a los que tienen mejor control metabólico ( $t=3,27$ ;  $p=0,02$ ). Sin embargo, no existe correlación entre HbA<sub>1c</sub> y Lp[a] ( $r=0,163$ , ns) pero los pacientes con Lp[a] >30mg/dl tienen peor HbA<sub>1c</sub> ( $t=2,10$ ,  $p=0,038$ ). 2) *Tiempo de evolución:* no existen diferencias de Lp[a] en pacientes con menos de 5 y con más de 5 años de evolución. 3) *Pubertad:* los pacientes en estadios avanzados de pubertad tienen niveles casi significativamente superiores de Lp[a] sólo en los casos de mal control ( $t=1,94$ ;  $p=0,05$ ). 4) *Sexo:* la Lp[a] en mujeres puberales ( $22,69 \pm 26,62$  mg/dl) es superior a la de los varones ( $14,98 \pm 14,52$  mg/dl) ( $t=2,12$ ;  $p=0,036$ ) con similar control metabólico. 5) *Riesgo lipídico:* no existen diferencias de Lp[a] entre aquellos con colesterol menor de 200 o mayor de 200 mg/dl ni con el cociente LDL/HDL menor o mayor de 2,2. 6) *Complicaciones* los pacientes con retinopatía no presentan niveles de Lp[a] significativamente superiores; tampoco los que tienen microalbuminuria 7) *Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular* existen en 7 pacientes, sin que se observen variaciones en los niveles de Lp[a] con respecto a los que no tienen dichos antecedentes.

**Neuropatía:** los valores medios de la velocidad de conducción nerviosa son: VCN motora en nervio mediano=  $55,21 \pm 4,85$  m/sg; CPE=  $50,46 \pm 5,4$  m/sg. VCN sensitiva: mediano=  $56,00 \pm 9,08$  m/sg; sural=  $56,22 \pm 8,1$  m/sg.

1) La VCN del CPE presenta globalmente correlación negativa ( $p<0,001$ ) con la HbA<sub>1c</sub> ( $r=-0,4658$ ); con el tiempo de evolución ( $r=-0,3871$ ) y con la edad ( $r=-0,4408$ ). El sural la tiene ( $p<0,001$ ) con la HbA<sub>1c</sub> ( $r=-0,3185$ ) y con el tiempo de evolución ( $r=-0,2799$ ), pero no con la edad. La VCN del mediano no presenta ninguna correlación.

2) Las variaciones de la VCN son: a) *según la pubertad:* los púberes tienen VCN en CPE menor que los que están en estadios tempranos de pubertad ( $p<0,0001$ ). b) *según el tiempo de evolución:* la VCN del CPE en pacientes de más de 5 años de evolución es significativamente menor

( $p<0,026$ ) que en los de menos de 5 años de evolución. c) *según el control metabólico:* los pacientes con HbA<sub>1c</sub> mayor de 8,5% tienen VCN del CPE y sural significativamente menor ( $p<0,0001$ ) que los de HbA<sub>1c</sub> menor de 8,5%.

3) La relación de la VCN con las complicaciones es: a) *en los casos con retinopatía* la VCN del CPE es menor ( $p<0,0015$ ) que en el resto de los pacientes. b) no hay relación con los que presentan *microalbuminuria* intermitente o persistente.

4) Aplicando los valores de riesgo (<45 m/sg para la VCN del CPE): a) el 37,5% de los diabéticos con mal control (HbA<sub>1c</sub> >8,5%) tienen valores de riesgo, frente al 5,1% de los que tienen mejor control ( $p<0,001$ ). b) el 33,3% de los púberes tienen valores de riesgo, frente al 3,3% de los pacientes en estadios tempranos de pubertad ( $p<0,001$ ). c) el 30% de los de más de 5 años de evolución tienen valores de riesgo frente al 17% de los de menos de 5 años de evolución (n.s.).

En el estudio del sistema vegetativo mediante la *maniobra de Valsalva:* el cociente RR/rr en el grupo de diabéticos fue de  $1,28 \pm 0,34$  y en el grupo de control  $1,55 \pm 0,37$  ( $t=5$ ;  $p<0,0001$ ).

En los diabéticos no existe influencia del sexo, tº de evolución y HbA<sub>1c</sub> del último año. Tampoco hay correlación entre la VCN del CPE y la maniobra de Valsalva ( $r=0,07$  n.s.).

## DISCUSIÓN

Los estudios sobre factores implicados en la aparición de complicaciones diabéticas casi nunca llegan a conclusiones definitivas. Algunos de los factores analizados son inherentes al individuo de forma que nada se puede hacer por evitarlos. Entre éstos están la pubertad, los antecedentes de hipertensión e hiperlipidemia familiar y los años de evolución de la diabetes. La mayoría de autores preconizan que el buen control metabólico puede suponer una cierta protección<sup>20,22</sup>. Se afirma además que los diferentes mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de alteracio-

nes renales y oculares se desencadenaría por un control insuficiente de la glucemia. De aquí cabría pensar que muy pocos diabéticos iban a tener complicaciones si fueran capaces de mantenerse con hemoglobinas glicosiladas menores de 7% a lo largo de los años, y que por el contrario aquéllos que en ese mismo tiempo mantuvieran hemoglobinas superiores a 10%, tendrían en su mayoría alguna complicación. Pero ¿qué podría pasar con el grupo más numeroso de pacientes que son los que se mantienen entre 7-10% de hemoglobina glicosilada?

La pubertad, no sólo como determinante sino incluso como desencadenante, juega también un papel importante según resultados de éste y otros estudios. Por otros autores se detecta una prevalencia superior de microangiopatía en aquellos sujetos que se diagnostican en la pubertad que en los que debutan en edades inferiores<sup>23</sup>. Se ha llegado a afirmar que los años de evolución diabética transcurridos antes de esta etapa de la pubertad apenas cuentan y que es después cuando tienen su influencia<sup>22</sup>. Sin embargo, el diagnóstico de la diabetes en los años anteriores inmediatamente a la pubertad o en esta etapa parece conllevar a un peor pronóstico más a corto plazo.

**Nefropatía:** como ya se ha indicado por algunos autores, la microalbuminuria se halla relacionada con el periodo puberal en la diabetes, siendo independiente de otros factores de riesgo habitualmente considerados en el control de la enfermedad. Por ello consideramos que a partir de esta edad sería necesario el control periódico de la microalbuminuria, independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad, sin olvidar que estos resultados patológicos de microalbuminuria deben ser valorados con cautela en esta edad porque se ha demostrado que pueden ser transitorios para posteriormente normalizarse de forma espontánea<sup>6</sup>. Es más importante la valoración conjunta y el control estricto de la tensión arterial y su tratamiento precoz con cifras tensionales límites, por la gran influencia que tiene en el desarrollo temprano de la nefropatía.

**Lípidos:** la calidad del control metabólico se correlaciona con prácticamente todos los valores lipídicos y cocientes de riesgo, salvo con el HDL, que está influenciado solo por la edad. El tiempo de evolución, la edad y la pubertad finalizada, junto con el sexo femenino, aumenta el riesgo lipídico. Optimizar el control, intensificar la dieta hipolipemiante y utilizar tratamiento médico, si se precisara, son actuaciones prioritarias ante alteraciones lipídicas en la diabetes, especialmente si éstas tienen carácter familiar. El seguimiento longitudinal de los pacientes entre 1991 y 1995, demuestra que la mejoría de algunos valores lipídicos (colesterol y triglicéridos) está contrarrestada por el empeoramiento del HDL-col y es este factor el que condiciona que los pacientes se mantengan en los grupos de riesgo a pesar de la significativa mejoría metabólica. La influencia de otros factores sobre el empeoramiento del HDL (tabaco, falta de ejercicio y no consumo suficiente de grasas monoinsaturadas) debe ser tenido en cuenta. El control metabólico parece ejercer una cierta influencia sobre el nivel de Lp[a] y la pubertad se asocia a valores más elevados de la misma cuando hay mal control; también las mujeres puberales tienen valores significativamente superiores a los varones, con similar control metabólico, habiéndose descrito recientemente este fenómeno en la población normal. No observamos relación entre la Lp[a] y la existencia de microangiopatía.

**Neuropatía:** las alteraciones electrofisiológicas, único marcador que puede ser valorado en esta edad, pueden estar en relación con la propia diabetes, su duración y el control metabólico. El estudio más fiable para el control y seguimiento de esta patología sería la VCN, específicamente la motora en CPE, como señalan otros autores<sup>18</sup>. Existen también alteraciones en la valoración del sistema nervioso autónomo (parasimpático) entre diabéticos y controles (medidos por la maniobra de Valsalva), pero no se demuestra ninguna influencia de la enfermedad sobre ella. Se puede concluir que en la pubertad y adolescencia existen ya marcadores de riesgo

precoz de micro y macroangiopatía, de ahí que la necesidad de optimizar el control metabólico, evitar o corregir otros factores de riesgo vascular (dislipemia, HTA, obesidad..) así como hábitos perjudiciales (tabaquismo, sedentarismo..) sean obligados en estos pacientes ya desde esta edad.

La educación diabetológica y la atención continuada por el equipo sanitario pediátrico constituyen la mejor herramienta de trabajo para la atención a estos pacientes y evitar o retrasar las complicaciones tardías de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. DECKERT T, POULSEN JE, LARSEN M. Prognosis of Diabetics with Diabetes onset before the age of thirtyone. I. Survival, cause of death and complications. *Diabetología* 1978; 14: 363-370.
2. BORCH-JOHNSEN K. IDDM Incidence complications and prevention with special reference to the impact of nephropathy. *Giornale Itالية di Diabetologia* 1990; 10 (suppl): 13-19.
3. ORCHARD TJ, DORMAN JS, MASER RE, BECKER DJ, DRASH AL, ELLIS D et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. *Pittsburg Epidemiology of diabetes complications study II*. *Diabetes* 1990; 39: 1116-1124.
4. D'ANTONIO JA, ELLIS D, DOFT BH, BECKER DJ, DRASH AL, KUILER LH et al. Diabetes complications and glycemic control. The Pittsburgh prospective insulin dependent diabetes cohort study status report after 5 yr of IDDM. *Diabetes Care* 1989; 12: 694-700.
5. WEBER B. Retinopathie diabetique. En: *Diabetologie Pediatrique*. Czernichow P y Dorchy H. Paris. 1989: 259-282.
6. Comisión de diabetes infantil de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP): Barrio R, Gussinyé M, Hermoso F, Oyarzábal M, Lopez MJ, Rodríguez M. Protocolo de estudio y seguimiento de complicaciones tardías en la diabetes infanto-juvenil. *An Esp Pediatr*, 1993;38 suppl 53: 73-85.
7. LÓPEZ MJ, OYARZÁBAL M. Complicaciones de la diabetes Mellitus. En: *Pombo Arias M. et al. Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Ed. Diaz de Santos 1997: 1069-1088.
8. OYARZÁBAL M, LÓPEZ MJ, BLASCO L. Diabetes mellitus: complicaciones. En: *Argente Oliver J et al. Tratado de Endocrinología Pediátrica* y de la adolescencia. Edisa.SA 1995: 995-1014.
9. TRAVIS LB. Prevention of renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus: A responsibility for the pediatrician? *J Pediatr* 1991; 119: 273-274.
10. CHUECA M, OYARZÁBAL M, ELCARTE R et al. Relación de la microalbuminuria tras esfuerzo con otros parámetros de control en la diabetes infanto-juvenil. *Comunicación XXII Reunión anual de la Asociación Española de Pediatría*. Madrid, 1990.
11. SOLA A, OYARZÁBAL M, BAJO E, CHUECA M, ALDIZ Y, ALIAGA M. Estudio del metabolismo lipídico en la población diabética adolescente. *An Esp Pediatría* 1995; (suppl67): 72.
12. OYARZÁBAL M, CHUECA M, BAJO E et al. Análisis del riesgo lipídico en los adolescentes diabéticos. *An Esp Pediatría* 1995; (suppl67): 59.
13. LEVITSKI LL, SCANU AM, GOULD SH. Lipoprotein levels in black and white children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14: 283-287.
14. OYARZÁBAL M, CHUECA M, SOLA A et al. Lipid and lipoprotein tracking in diabetic adolescents. *Horm Res* 1996; 46 (suppl2): 62.
15. OYARZÁBAL M, BAJO E, CHUECA M et al. Lipoproteína "a" y diabetes infanto-juvenil. *An Esp Pediatría* 1994; 1: 71.
16. OYARZÁBAL M, SOBRADILLO B, BAJO E, CHUECA M, DURÁN G, SOLA A. Alteracions (NA) in adolescent and young insulin dependent diabetics (IDDM). *Horm Res* 1995; 44 (suppl1): 78.
17. American diabetes Association: *Clinical Practice Recommendations 1996*. Screening for diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1996; 19 (suppl 1): 20-22.
18. GUSSINYÉ M, MONTERRAT LL, CARRASCOSA A, ALBISU M, POTAU N, VICENS-CALVET E. Neuropatía vegetativa en la diabetes infanto-juvenil. *An Esp Pediatr* 1993; 37 (supl51): 41.
19. ELCARTE R, OYARZÁBAL M, GASCÓN M, SOLA A. Research from Navarre (PECNA). Physiological variations of lipids, lipoproteins and lipid risk quotiens according to age and sex during childhood and adolescence. *Horm Res* 1992; 37 (suppl4): 70.
20. SANTIAGO JV. Intensive management of insulin dependent diabetes risks, benefits and unanswered questions. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 977-982.
21. Diabetes control and complications trial research group (DCCT). The effect of

DETECCIÓN PRECOZ DE COMPLICACIONES EN LA DIABETES ...

- intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-987.
22. WANG PH, LAU J, CHALMERS TC. Meta-analysis of effects of intensive blood glucose control on late complications of type 1 diabetes. *Lancet* 1993; 341: 1306-1309.
23. LÓPEZ MJ, BLASCO L, GUSSINYÉ M, HERMOSO F, OYARZÁBAL M, RODRIGUEZ M. Prevención de la microangiopatía diabética: identificación de niños con riesgo elevado. *An Esp Pediatría* 1994; 40: 111-116.