

Síndrome metabólico en un grupo de pacientes diabéticos tipo 1. ¿Una nueva variedad de diabetes?

María Soledad Báez^{1,2}, Victoria Novik A^{1,2}, Felipe Alegría G^{2a}, Felipe Cardemil M^{2a}, Rodrigo Riveros P^{2a}, Luis Bofill Ch^{2b}.

Presence of metabolic syndrome among patients with type 1 diabetes mellitus

Background: Metabolic Syndrome (MS) is related to insulin resistance and to type 2 diabetes mellitus. However, patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) may also develop this condition. **Aim:** To determine the prevalence of MS in patients with T1DM. **Material and methods:** Cross sectional study of 52 patients with T1DM aged 18 to 72 years (27 females) with 5 years or more since their diagnosis of T1DM. MS presence was defined according to the Adult Treatment Panel III criteria. Acanthosis nigricans (AN), waist circumference (WC), daily dose of insulin, glycosylated hemoglobin (HbA1c) and microalbuminuria were evaluated. **Results:** The prevalence of MS was 25% (13/52). A higher daily dose of insulin was required in patients with MS ($p=0.018$), with AN ($p=0.022$) and with obesity ($p=0.002$). A direct association between WC and the dose of insulin was observed ($r=0.51$; $p<0.0001$). No association was observed between MS, time of evolution of T1DM, HbA1c or microalbuminuria. **Conclusions:** In this group of patients with T1DM there was a high prevalence of MS (Rev Méd Chile 2009; 137: 888-93).

(Key words: Diabetes mellitus, type 1; Insulin resistance; Metabolic syndrome X)

Recibido el 18 de diciembre, 2008. Aprobado el 11 de mayo, 2009.

¹Departamento de Endocrinología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar. ²Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.

^aInterno de Medicina

^bAlumno de Medicina

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se caracteriza por un déficit absoluto de insulina secundario, en la mayoría de los casos, a la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas¹. Su patogénesis deriva de una susceptibilidad genética

individual modificada por factores ambientales². El uso de insulina es indispensable para la sobrevivencia de estos pacientes¹. La terapia insulínica debe adaptarse a los requerimientos del paciente para lograr las metas de control de glicemia que permitirán una mejor evolución a largo plazo³⁻⁵.

El síndrome metabólico (SM) es una entidad clínica caracterizada por insulinoresistencia asociada a obesidad abdominal y aumento del riesgo cardiovascular^{6,7}. El diagnóstico de SM ha sido

Correspondencia a: Dra. María Soledad Báez. Los Suspiros #0713, Villa Alemana, V Región, Chile. Fonos: (032) 2724163, 94195831. Fax: (032) 2652271. E mail: msoledadbaez@gmail.com

definido en base a criterios clínicos y de laboratorio⁸⁻¹⁰. Estudios de seguimiento en pacientes con DM1 han demostrado que éstos no están exentos de desarrollar SM¹¹⁻¹³. La presencia de insulinoresistencia en pacientes con DM1 (asociación llamada “doble diabetes”) juega un rol clave en la dosis necesaria diaria de insulina¹⁴, por lo que el desarrollo de SM en estos pacientes se asociaría a aumento en la dosis de insulina necesaria para mantener un buen control glicémico¹⁵. El riesgo de presentar SM en pacientes con DM1 aumentaría a mayor edad y con mayor tiempo de evolución de la enfermedad^{15,16}. Otros factores que parecen influir en la génesis del SM en estos pacientes son el sobrepeso, el sedentarismo y el tabaquismo^{14,16}. La ganancia excesiva de peso es un evento crucial en el desarrollo de SM^{17,18}. En DM1 la obesidad intrabdominal se correlaciona con la aparición de dislipidemia aterogénica¹⁹. En estos pacientes la insulinoresistencia y la presencia de SM se asocian a aumento del riesgo de complicaciones micro y macrovasculares^{20,21}, lo que se evidencia en mayor frecuencia de infarto, enfermedad vascular periférica y retinopatía¹⁵. Sin embargo, el estudio Fremantle Diabetes encontró una baja prevalencia de SM en pacientes DM1, y su presencia no añadió un riesgo cardiovascular significativo²². Aunque el tratamiento intensivo con insulina se asociaría a mayor prevalencia de SM, los beneficios del buen control glicémico parecen superar los riesgos inherentes a éste, por lo que su uso sigue siendo recomendable^{23,24}.

El estudio *National Health and Nutrition Examination Survey III*, realizado en Estados Unidos de Norteamérica entre 1988 y 1994, encontró una prevalencia de SM de 23,7% en adultos mayores de 30 años²⁵. En Chile, la Encuesta Nacional de Salud de 2003, mostró una prevalencia de SM de 23% en la población general, sin diferencias significativas por sexo²⁶. Esta prevalencia aumenta a mayor rango de edad a partir de los 17 años, a menor nivel socioeconómico, a menor escolaridad y a mayor ruralidad²⁶. Dada la elevada frecuencia de SM en la población general, y su asociación con mayor riesgo cardiovascular, es que decidimos determinar la prevalencia de SM en pacientes con DM1 en control en el consultorio adosado de especialidades del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar, y su correlación con el tiempo de

evolución de la enfermedad, las manifestaciones de insulinoresistencia y la dosis diaria de insulina.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio de corte transversal, consistente en una evaluación clínica de los pacientes con diagnóstico de DM1 en control en el Consultorio de Especialidades del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar. El protocolo de estudio fue presentado al comité de ética de dicho hospital; todos los pacientes incluidos firmaron un consentimiento informado y recibieron una copia de éste. Fueron incluidos individuos de ambos sexos, de 18 años de edad o más, con un tiempo de evolución de la DM1 mayor a 5 años y que hubieran tenido algún control médico durante los últimos 12 meses. En cuanto al diagnóstico de DM1 se exigió que cumplieran criterios clínicos, es decir inicio de la enfermedad antes de los 20 años, en forma aguda y dependencia de insulina desde el diagnóstico, sin embargo, en algunos pacientes se contaba además con determinación de concentración plasmática de péptido C en niveles indetectables.

Para definir la presencia de síndrome metabólico se consideraron los criterios establecidos por el *Adult Treatment Panel III* (ATP III)⁸. Los pacientes fueron citados por vía telefónica a una entrevista, donde se les informó acerca de la investigación y se obtuvo su consentimiento. En esta entrevista se midió la circunferencia de cintura abdominal (CCA), talla, peso y se evaluó la presencia de *acantosis nigricans* (AN).

Para la medición de CCA se utilizó una cinta métrica flexible graduada en milímetros y centímetros, se tomó el perímetro entre el borde inferior de la parrilla costal y el borde superior de la cresta iliaca, pasando por encima del ombligo. La talla fue medida mediante una cinta métrica rígida graduada en centímetros y decímetros, la que se colocó fija a la pared. Para la determinación de peso se utilizó una pesa mecánica de columna, marca SECA®.

Las variables a considerar fueron: edad, género, escolaridad, índice de masa corporal (IMC), CCA, AN, tiempo de evolución de la enfermedad, presencia de hipertensión arterial, dosis de insulina diaria. Los exámenes de laboratorio como glicemia de ayunas, concentración plasmática de triglicéridos, concentración plasmática de colesterol HDL, con-

centración plasmática de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c), y presencia de microalbuminuria fueron determinados en el laboratorio del hospital utilizando las técnicas de VITROS® Chemistry Products (REF 1707801, 1336544, 8329930, 6801895, 6802469, 6802314, 6801740). Los resultados de estos exámenes se obtuvieron de las cartolas de control y de las fichas clínicas de los enfermos. Los datos se compilaron en una base de datos usando el *software* FileMaker Pro versión 9.0.

Las variables fueron descritas mediante medianas, promedios y rangos en el caso de las variables continuas, y mediante porcentajes y frecuencias en el caso de las variables categóricas. Los datos fueron analizados mediante las pruebas de Mann Whitney, Kruskal Wallis y Fisher Test según correspondiera. Además se realizó correlación de Pearson y se confeccionó un modelo de regresión lineal simple para predecir la dosis diaria de insulina según la CCA. Para todas las pruebas estadísticas se consideró como significativo valores de p inferiores a 0,05. El análisis estadístico fue realizado en el *software* S.P.S.S. versión 16.0.

RESULTADOS

Los datos fueron recopilados en el período comprendido entre febrero y marzo de 2008. Los pacientes fueron citados durante los meses de abril y mayo del mismo año.

De un total de 182 pacientes con diagnóstico de DM1 en control, 104 cumplieron los criterios de inclusión. De ellos, hubo 34 en los cuales no se disponía registro de domicilio ni teléfono actual. De los 70 restantes, 52 acudieron al control y firmaron el consentimiento informado, y 18 no asistieron. Por lo tanto, se consideraron para el análisis un total de 52 pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y que habían consentido a ser incluidos en el estudio. La distribución de pacientes en cuanto a género, edad, escolaridad, tiempo de evolución de la diabetes, dosis diaria de insulina e IMC se describe en la Tabla 1. La distribución de los pacientes en cuanto a presencia de SM, según criterios ATP III, se observa en la Figura 1. La frecuencia de cada criterio ATP III para SM en pacientes DM1 con SM y sin SM se observa en la

Tabla 1. Distribución de pacientes DM1 según características demográficas, tiempo de evolución de la enfermedad, dosis diaria de insulina e IMC

Variable		n	Porcentaje
Género	Masculino	25	48,1
	Femenino	27	51,9
Edad (años)	Media	37,02	
	(DE)	(±12,04)	
	Rango	18-72	
Escolaridad	Media incompleta	12	23,1
	Media completa	15	28,8
	Superior	25	48,1
Tiempo de evolución (años)	5-10	20	38,46
	10-20	17	32,69
	>20	15	28,55
Dosis insulina diaria (UI/día)	<50	17	32,7
	50-100	31	59,6
	>100	4	7,7
IMC (kg/mt ²)	17,5-24,9	19	36,5
	25-29,9	24	42,2
	>30	9	17,3

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1; IMC: Índice de masa corporal (peso/talla²).

Tabla 2. El promedio de dosis diaria de insulina según presencia de SM, AN, y según IMC, se resume en las Figuras 2, 3 y 4, respectivamente.

Se observó una relación directa entre CCA y dosis diaria de insulina, con un índice de Pearson 0,519 ($p < 0,0001$) (Figura 5). El modelo de regresión lineal simple mostró que por cada centímetro adicional de cintura, es posible predecir un incremento de 2,42 unidades diarias de insulina, y que 28,3% de la variabilidad de la dosis diaria de insulina es debida a los cambios en la CCA ($p < 0,0001$).

No se encontró diferencia al comparar la mediana de dosis de insulina ajustada por kilogramo de peso entre los pacientes con SM (0,90 U/kg/día) y los pacientes sin SM (0,81 U/kg/día). No se observó asociación entre presencia de SM con

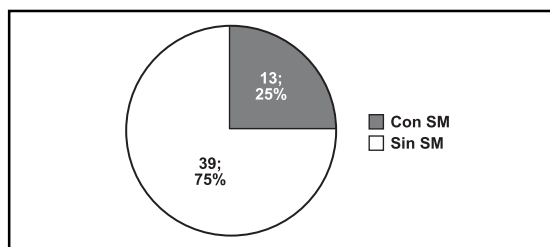


Figura 1. Distribución de los pacientes según presencia de síndrome metabólico.

tiempo de evolución de la enfermedad ($p = 0,422$), presencia de microalbuminuria ($p = 0,093$), nivel de HbA1c ($p = 0,807$), nivel de escolaridad ($p = 0,434$), ni género ($p = 0,193$). En 7 pacientes no

Tabla 2. Frecuencia de criterios ATP III para síndrome metabólico en pacientes DM1 con y sin diagnóstico de síndrome metabólico

Criterio ATP III	Con síndrome metabólico (n =13)	Sin síndrome metabólico (n =39)	p value*
	n	n	
Glicemia ayunas elevada	12	33	0,432
Obesidad abdominal	9	7	0,002
Hipertrigliceridemia	9	5	< 0,0001
Colesterol HDL bajo	8	5	0,001
Hipertensión arterial	3	9	0,658

*Prueba exacta de Fisher.

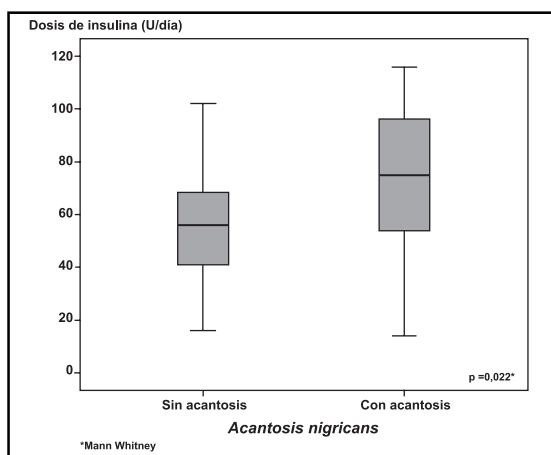


Figura 2. Promedio de dosis diaria de insulina según presencia de *Acantosis nigricans*.

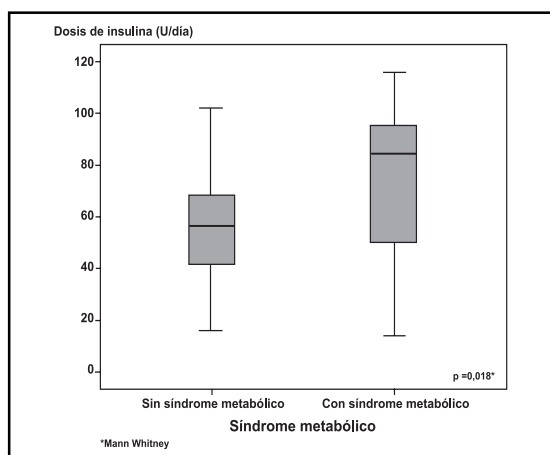


Figura 3. Promedio de dosis diaria de insulina según presencia de síndrome metabólico.

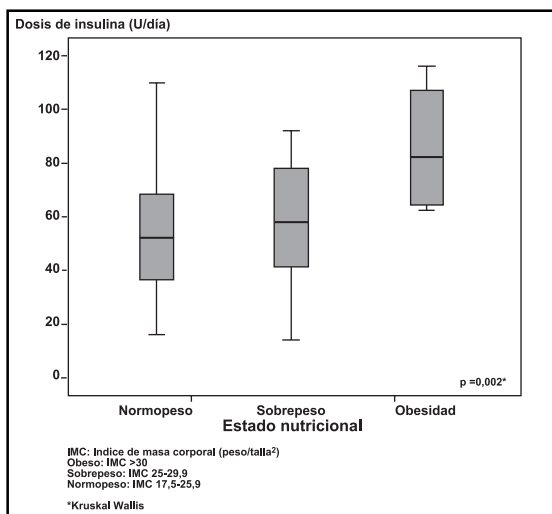


Figura 4. Promedio de dosis diaria de insulina según índice de masa corporal.

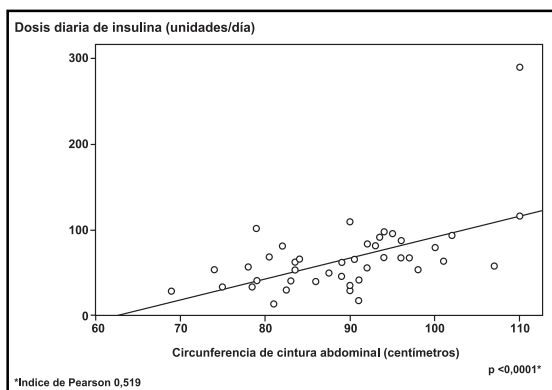


Figura 5. Relación entre circunferencia de cintura abdominal y dosis diaria de insulina.

se disponía de la prueba de microalbuminuria anual y en 1 no se contaba con los niveles de HbA1c semestral. En 1 paciente no se contaba con ninguno de los dos indicadores.

DISCUSIÓN

El aumento de prevalencia de obesidad, dislipidemia y otros elementos propios del SM en pacientes DM1, así como en la población general, es un hecho alarmante, por las graves consecuencias que conlleva.

En este estudio, la prevalencia de SM según criterios ATP III fue similar a la de la población general de acuerdo a la última Encuesta Nacional de Salud, pero fue superior a lo encontrado en un estudio que evaluó pacientes DM1 según criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y que reportó 15% de SM¹⁵. Llama la atención el haber encontrado una frecuencia de SM similar a la población general, considerando que los pacientes con DM1 reciben educación en aspectos nutricionales y control médico periódico, por lo que la posibilidad de intervenir en ellos en etapas previas es potencialmente mayor y debiera ser más eficaz. Al analizar individualmente los criterios ATP III para diagnóstico de SM se observa que la diferencia entre el grupo con SM y sin SM está dada por las alteraciones del perfil lipídico (triglicéridos y HDL bajo) y por la obesidad abdominal. El grupo de pacientes con DM1 que ha desarrollado SM requiere cantidades diarias superiores de insulina, lo que se repite en relación a la presencia de manifestaciones de insulinoresistencia como AN, obesidad abdominal (medida como CCA) y también respecto a obesidad (medida como IMC). Sin embargo, al comparar el requerimiento de insulina según kilogramo de peso no se encuentra diferencia, sino sólo una tendencia a mayor dosis de insulina en los pacientes con SM, esto podría ser un reflejo indirecto de la insulinoresistencia asociada al SM, lo que requiere de una evaluación más dirigida. El desarrollo de SM en este grupo de pacientes sería independiente del control glicémico, ya que no se observó relación entre porcentaje de HbA1c y presencia de SM. Tampoco se observó relación entre el tiempo de evolución de la DM1 y la aparición de SM o entre microalbuminuria y presencia de SM, lo que podría explicarse por factores genéticos o ambientales independientes de la DM1. Una dificultad de este estudio fue el acceso a los pacientes, ya que en algunos casos no se logró establecer contacto telefónico y en otros hubo inasistencia a la entrevista. Esto puede generar un sesgo, ya que los pacientes que acudieron a la entrevista podrían ser los que demuestran mayor interés y preocupación por su enfermedad, y en consecuencia mejor cumplimiento de la terapia, incluyendo dieta y actividad física, lo que podría interferir en la frecuencia encontrada de SM. En conclusión, en este grupo de pacientes con DM1 se observó una frecuencia similar de SM a la de la población general, pero

mayor a la descrita en otras poblaciones de pacientes con DM1. Además, se observó que los pacientes

con DM1 y SM requerían de mayores cantidades de insulina diaria para un control glicémico similar.

REFERENCIAS

1. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31: S55-S60.
2. HYÖTY H, TAYLOR KW. The role of viruses in human diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 1353-61.
3. DEVENDRA D, LIU E, EISENBARTH G. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ* 2004; 328: 750-4.
4. DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP: The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1993; 329: 978-86.
5. REICHARD P, NILSSON B-Y, ROSENQVIST U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 304-9.
6. WILKIN TJ, VOSS LD. Metabolic syndrome: maladaptation to a modern world. *J R Soc - Med* 2004; 97: 511-20.
7. CARR DB, UTZSCHNEIDER KM, HULL RL ET AL. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53: 2087-94.
8. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
9. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Organization, 1999. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who_ncd_ncs_99.2.pdf. (Revisión actualizada el 23 de noviembre de 2008).
10. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2006. Disponible en: www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf. (Revisión actualizada el 17 de noviembre de 2008).
11. DEFONZO RA, SIMONSON D, FERRANNINI E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1982; 23: 313-9.
12. DEFONZO RA, HENDLER R, SIMONSON D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1982; 31: 795-801.
13. YIP J, MATTOCK MB, MOROCUTTI A ET AL. Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet* 1993; 342: 883-7.
14. MUIS M, BOTS M, BILO H ET AL. Determinants of daily insulin use in Type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 356-60.
15. MCGILL M, MOLINEAUX L, TWIGG S. The metabolic syndrome in type 1 diabetes: does it exist and does it matter? *J Diabetes Complications* 2008; 22: 18-23.
16. REINDEL J, ZANDER E, HEINKE P ET AL. The metabolic syndrome in patients with type 1 diabetes mellitus, associations with cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *Herz* 2004; 29: 463-9.
17. ATALA S. Resistência à insulina e síndrome metabólica no diabetes melito do tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50: 250-63.
18. WADÉN J, THORN L, FORSBLOM C ET AL. Leisure-time physical activity is associated with the metabolic syndrome in type 1 diabetes. Effect of the PPAR γ Pro12Ala polymorphism: the FinnDiane Study. *Diabetes Care* 2007; 30: 1618-20.
19. SIBLEY S, PALMER J, HIRSH I ET AL. Visceral obesity, hepatic lipase activity, and dyslipidemia in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3379-84.
20. KILPATRICK, RIGBY, ATKIN. Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Complication Risk in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 707-12.
21. PAMBIANCO G, COSTACOU T, ORCHARD T. The prediction of major outcomes of type 1 diabetes: a 12 year prospective evaluation of three separate definitions of the metabolic syndrome and their components and estimated glucose disposal rate. *Diabetes Care* 2007; 30: 1248-54.
22. DAVIS T, BRUCE D, DAVIS W. Prevalence and prognostic implications of metabolic syndrome in community based patients with type 1 diabetes: the Fremantle diabetes study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78: 412-7.
23. WILLIAMS K, ERBEY J, BECKER D ET AL. Improved glycemic control reduces the impact of weight gain on cardiovascular risk factors in type 1 diabetes: the Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1084-91.
24. DE BLOCK C, DE LEEUW I, VAN GAAL L. Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005; 28: 1649-55.
25. FORD ES, GILES WH, DIETZ WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
26. Ministerio de Salud, Chile, Encuesta Nacional de Salud año 2003. <http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/ENS/folletoENS.pdf> (Revisión actualizada el 25 de septiembre de 2008).