



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

“Evaluación de factores de riesgo cardiovascular en
pacientes con diabetes mellitus tipo 1”

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE:

ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A :

DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO
Residente de cuarto año de Endocrinología

Tutores: DR. MARIO ANTONIO MOLINA AYALA
DR. BALDOMERO GONZÁLEZ VIRLA
DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA



MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

“EVALUACIÓN DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1” FOLIO: F-2011-3601-164.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE

ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO

Residente del cuarto año de Endocrinología
Hospital de Especialidades CMN SXXI
Instituto Mexicano del Seguro Social

ASESORES DE TESIS:

DR. MARIO ANTONIO MOLINA AYALA

Médico Adscrito al servicio de Endocrinología.
Hospital de Especialidades CMN SXXI
Instituto Mexicano del Seguro Social

DR. BALDOMERO GONZÁLEZ VIRLA

Médico Adscrito al servicio de Endocrinología.
Subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana
Maestría en Ciencias Médicas, UNAM.
Hospital de Especialidades CMN SXXI
Instituto Mexicano del Seguro Social

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

Médico Adscrito al servicio de Endocrinología
Subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana
Maestría en Ciencias Médicas, UNAM.
Hospital de Especialidades CMN SXXI
Instituto Mexicano del Seguro Social

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. MOISÉS MERCADO ATRI
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA
JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. MARIO ANTONIO MOLINA AYALA
ENDOCRINÓLOGO.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

DR. BALDOMERO GONZÁLEZ VIRLA
ENDOCRINÓLOGO.
SUBESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA.
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS, UNAM.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
ENDOCRINÓLOGA.
SUBESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA.
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS, UNAM.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

AGRADECIMIENTOS

La presente tesis se realizó bajo la asesoría del Dr. Mario Antonio Molina Ayala.

Agradezco al Dr. Baldomero González Virla y a la Dra. Guadalupe Vargas Ortega por la asesoría metodológica y su participación en el desarrollo de este proyecto.

También agradezco al Dr. Moisés Mercado Atri, Jefe del Servicio de Endocrinología y Profesor Titular del curso por sus enseñanzas, consejos y todo el apoyo brindado durante mi residencia.

Finalmente, agradezco a todo el equipo de profesores asociados del curso: Dra. Ana Laura Espinosa de los Monteros, Dra. Claudia Ramírez Rentería, Dra. Irma Hernández García, Dra. Victoria Mendoza Zubieta, Dr. Ernesto Sosa Eroza y Dr. Alex Hernández Martínez por su grandiosa contribución en mi formación como endocrinólogo.

DEDICATORIAS

A mis padres Joel Ferreira y Rosa Mariana Hermosillo, por su apoyo incondicional a lo largo de mi vida. Son y siempre serán mi ejemplo a seguir. Gracias por su amor, su esfuerzo y todos sus sacrificios. Es un privilegio tener padres como ustedes.

A mis ángeles Joel, Isabel, Josefina y Jovita. Gracias por cuidar mis pasos. Me gustaría mucho que estuvieran a mi lado. Los extraño.

A mi familia paterna y materna. Gracias por todos los memorables momentos que han marcado mi vida.

A Aldo, por todo su apoyo y comprensión. Gracias por acompañarme a lo largo de este camino y ayudarme a descifrar el universo. KWA.

A mi amiga Adriana Callejas. Gracias por ser mi cómplice, mi confidente y mi mayor consejera. Eres mi alma gemela.

A mis amigo Carlos Díaz. Gracias por ser mi hermanito y apoyarme en todas mis locuras. Nunca olvidaré todo lo que has hecho por mí.

A mis amigos Guadalupe, Liliana, Leonardo, Adriana T., Sergio, Day, Lizbeth, Jesica, Hiram y Elida. Gracias por enseñarme que la palabra amistad tiene muchos significados.

A mi tutor, profesor y gran ser humano el Dr. Mario Molina Ayala. Gracias por mostrarme que el ser médico va más allá de atender a los pacientes y que en muchas ocasiones se necesita más bien saber escuchar.

A la Dra. Patricia Torres Durán y al Dr. Marco Antonio Juárez Oropeza por todo su apoyo, por enseñarme que la investigación complementa el saber y sobre todo por su amistad.

INDICE

	TÍTULO	PÁGINA
1	Resumen	1
2	Hoja de datos	2
3	Introducción	3
4	Justificación del estudio	13
5	Planteamiento del problema	14
6	Hipótesis	15
7	Objetivos	16
8	Materiales y métodos	17
9	Variables del estudio	17
10	Criterios de selección	19
11	Descripción del estudio	20
12	Análisis estadístico	23
13	Consideraciones éticas	23
14	Resultados	24
15	Discusión	34
16	Referencias	44
17	Anexos	52

“EVALUACION DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1”

RESUMEN

Introducción. En la actualidad se ha observado que algunos pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 tienen mayor prevalencia de enfermedades como Hipertensión Arterial Sistémica, dislipidemias y obesidad central, así como incremento en el número de complicaciones macrovasculares y descontrol metabólico a pesar del manejo con altas dosis de insulina. Estos pacientes comparten algunas características clínicas y bioquímicas compatibles con el diagnóstico de síndrome metabólico. A esta asociación se le ha referido como la “Doble Diabetes” o “Diabetes tipo 3” y suele aparecer en personas con antecedentes heredo-familiares de Diabetes Mellitus, con un elevado índice de masa corporal (específicamente con distribución central de la grasa corporal), mayor requerimiento de insulina y un patrón de dislipidemia caracterizado por hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia. En la población norteamericana la prevalencia del síndrome metabólico (SM) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 es de 8 a 12% dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados. En México, pocos estudios han abordado las características clínicas y metabólicas en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 y se desconoce la prevalencia de ciertas patologías que incrementan el riesgo cardiovascular y que son componentes del síndrome metabólico.

Objetivo. Describir las características clínicas y bioquímicas basales y determinar la prevalencia de algunos factores de riesgo cardiovascular en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 en seguimiento por el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Material y métodos. Se realizó un estudio transversal descriptivo de las características clínicas y bioquímicas de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1. Se evaluaron en la consulta externa del servicio de Endocrinología en el Hospital de Especialidades del CMN SXXI. Se incluyeron pacientes con diagnóstico establecido, con edad igual o mayor a 16 años, de ambos sexos, que cuenten con estudios de laboratorio contemplando: concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA1c), glucosa, colesterol total (CT), colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), triglicéridos (TAG) y depuración de creatinina en orina de 24 h. Se registró peso, talla, índice de masa corporal (peso/talla²) y diámetro de cintura. Se identificó el tipo de insulina utilizada (NPH, glargina, lispro o rápida) así como su dosis. Adicionalmente se evaluó si los pacientes padecían de Hipertensión, dislipidemias y obesidad central. Para definir al Síndrome Metabólico en nuestro estudio se utilizaron los criterios de la American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute y de la National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III. Los datos resultantes del estudio se presentan como valor de media y valores correspondientes a percentilas 25% y 75%, excepto para cintura que se representa como promedio \pm desviación estándar debido a su distribución. Para las variables cualitativas se utilizaron proporciones (frecuencias esperadas, prevalencias). Para establecer las asociaciones existentes entre dichas variables se utilizó la prueba de χ^2 ó Fisher de acuerdo a valor esperado en casillas. Para las variables cuantitativas continuas se utilizó *t* de Student ó prueba de U de Mann-Whitney de los rangos con signo dependiendo de la distribución de las variables. Se utilizó el paquete estadístico SPSS Statistics versión 17.

Resultados. De 130 pacientes con DM1 el 66% eran mujeres y 33% hombres, con una edad de 29.5 años (22-36 años), peso de 63 kg (55-71.5 kg), IMC de 24 kg/m² (21.7-26.6 kg/m²), cifras de glucosa de 145 mg/dL (87.7-225 mg/dL), CT 187.5 mg/dL (102-617 mg/dL), TAG 101 mg/dL (24-1652 mg/dL), C-HDL 52 mg/dL (42-61.2 mg/dL), C-LDL 110.5 mg/dL (90-133 mg/dL) y HbA1c 8.7% (7.8-10.2%). El 53% de nuestros pacientes no tenía dislipidemia mientras que 23% padecía hipoalfalipoproteinemia, 11% hipertrigliceridemia aislada y hasta 13% tiene ambas patologías (hipertrigliceridemia/hipoalfalipoproteinemia). El 64% de nuestros pacientes tienen C-LDL elevado y la prevalencia de HAS en nuestra población es de 21%. Utilizando la clasificación de la AHA/NHLBI de 14% a 37.5% de los pacientes con DT1 tienen SM y utilizando los criterios de la NCEP: ATP III de 11.5% a 25% lo padecen. Se encontró que la presencia de Hipertensión arterial sistémica, hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia son significativamente mayores en los pacientes con síndrome metabólico utilizando ambos criterios. Se encontró que los pacientes con síndrome metabólico son pacientes con mayor edad (36 vs 27 años, *p*<0.01), peso (68.5 vs 62 kg, *p* = 0.01), IMC (27.6 vs 23.6, *p*<0.01) y cintura (93 \pm 11.4 vs 82 \pm 9.2 cm). Además, son pacientes con mayores concentraciones séricas de colesterol total (232 vs 183 mg/dL), C-LDL (131 vs 108 mg/dL, *p*=0.009), triglicéridos (221 vs 91 mg/dL, *p*<0.01) y menores concentraciones de C-HDL (43 vs 53 mg/dL, *p*=0.03) a comparación con el grupo sin síndrome metabólico.

HOJA DE DATOS

1. Datos del alumno
Ferreira Hermosillo Aldo 57.99.44.80 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Especialista en Endocrinología 402062268
2. Datos de los asesores
Molina Ayala Mario Antonio González Virla Baldomero Vargas Ortega Guadalupe
3. Datos de la tesis
Evaluación de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 56 p. 2011

INTRODUCCIÓN

El páncreas es un órgano con doble función, tanto exócrina a través de la secreción de sustancias que intervienen en procesos digestivos, como endócrina a través de la secreción de hormonas secretadas por los islotes de Langerhans. Estos islotes están conformados por células alfa encargadas de la secreción de glucagon, células beta encargadas de la secreción de insulina, células delta encargadas de la secreción de somatostatina, así como células encargadas de la secreción de gastrina, Péptido intestinal vasoactivo (VIP) y Neuropeptido Y.

La insulina inicialmente se sintetiza como pre-proinsulina (86 aminoácidos), la cual es procesada proteolíticamente eliminando su péptido señal amino terminal generando la proinsulina. La proinsulina es una molécula homóloga estructuralmente a factores de crecimiento afines a la insulina I y II (IGF-1 e IGF-II), los cuales se pueden unir débilmente al receptor de insulina. La escisión de un fragmento interno de la proinsulina de 31 residuos genera el péptido C, así como las cadenas A (21 aminoácidos) y B (30 aminoácidos) unidas entre sí por puentes disulfuro. La molécula de insulina madura y el péptido C se almacenan juntos y se segregan simultáneamente desde los gránulos secretorios de las células beta (1).

La glucosa es el regulador esencial de la secreción de insulina, aunque también ejercen cierta influencia los aminoácidos, cetonas, diversos nutrientes, péptidos gastrointestinales y neurotransmisores (2). Las concentraciones de glucosa mayores de 70 mg/dL intensifican la traducción y el procesamiento de la insulina. La glucosa ingresa a la célula beta a través de GLUT-2 y es fosforilada por la glucocinasa para formar glucosa 6-fosfato, cuyo metabolismo posterior por la vía de la glucólisis genera ATP que inhibe la actividad de los canales de potasio sensibles a ATP (3). El canal de potasio sensible a ATP consiste en dos proteínas: el receptor de sulfonilureas (SUR-1) y la proteína estructural del canal de K^+ rectificadora hacia el interior (Kir 6.2). La inhibición de este canal induce la despolarización de la membrana y con ello la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje, permitiendo la entrada de calcio (Ca^{+2}) hacia la célula e induciendo la secreción de insulina (4). Véase figura 1.

Mecanismo de secreción de insulina

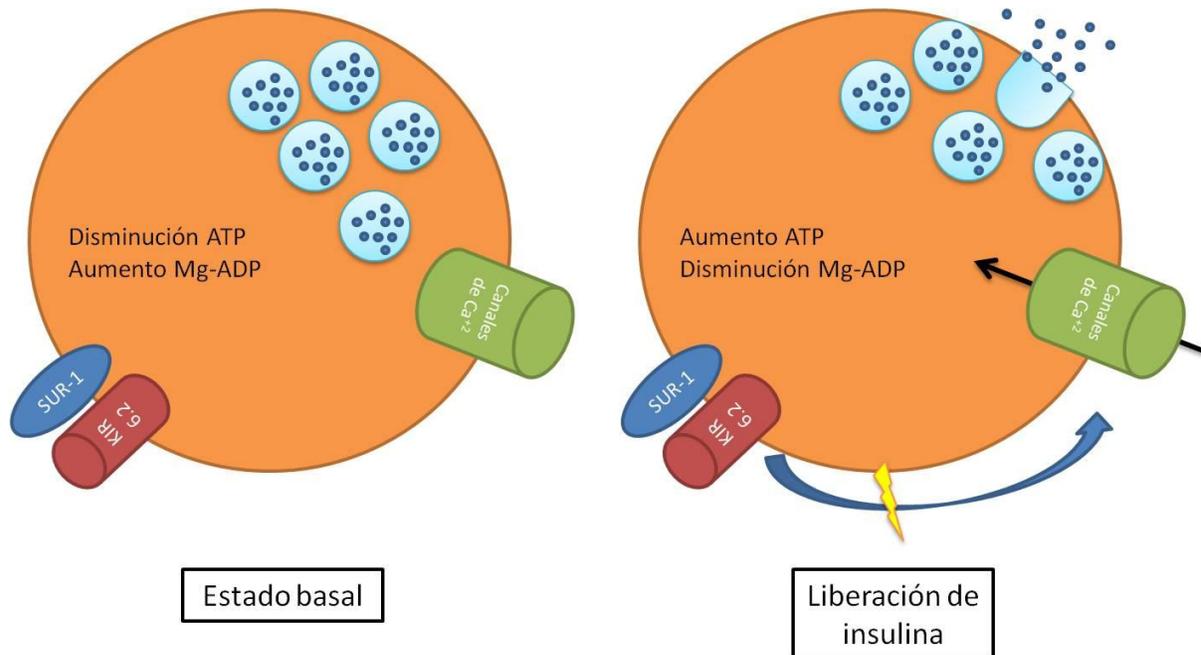


Figura 1. Secreción de insulina. La entrada de glucosa a la célula beta provoca aumento en las cifras de ATP que inhiben la actividad de los canales de potasio, provocando la entrada de calcio y la secreción de insulina desde los gránulos preformados. El canal de potasio es un complejo hetero-octamérico de dos tipos de subunidades: el receptor de sulfonilurea (SUR-1) y el canal de rectificación de potasio (Kir 6.2). Mutaciones que provocan ganancia de función en SUR-1 resultan en falta de cierre del canal de potasio dependiente de ATP, provocando que la célula persista hiperpolarizada y mantiene los canales de calcio cerrados, impidiendo la secreción de insulina. (Adaptado de 4).

La liberación de insulina ocurre en dos fases. La primera fase o fase temprana inicia al primer minuto posterior al estímulo de la glucosa, tiene un pico máximo de 3 a 5 minutos, duración máxima de 10 minutos y representa la insulina almacenada en los gránulos de la célula beta. La segunda fase o fase tardía inicia a los 10 minutos, tiene duración de 4 horas y la producción es continua en forma de meseta con descenso lento. Esta segunda fase representa la nueva síntesis de insulina y su producción (5).

La secreción fisiológica de la insulina tiene dos componentes principales: 1) secreción basal, durante los periodos posabsortivos y 2) secreción pulsátil, estimulada por la ingestión de alimentos. Esta secreción tiene como principal función la utilización y almacenamiento de los nutrientes adquiridos de los alimentos, así como de la producción de energía mediante la síntesis de ATP (6). La secreción basal de insulina es aquella que ocurre en ausencia de cualquier estímulo exógeno, es una secreción pulsátil que sucede cada 5-8 minutos y cada 90-150 minutos (pulsos ultradianos sobrepuestos). Los niveles de insulina varían entre 0.75 y 1.5 UI/h (18 a 36 UI/24 horas) representando el 50% del total de la insulina secretada en 24 horas (2).

Las células beta secretan insulina directamente al sistema porta, las concentraciones periféricas son aproximadamente de 3 a 15 UI/mL y las concentraciones venosas en el sistema porta son 2 a 3 veces mayores, presentando un ritmo circadiano de secreción (7). La función de las células beta es controlada por las concentraciones de la glucosa en sinergia con señales hipotalámicas, así como por células endocrinas del intestino y páncreas, a través de moléculas como el péptido parecido al glucagon-1 (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) (8, 9).

Diabetes Mellitus tipo 1 (DT1).

En 1984, Sutherland y *col/s.* trasplantaron la cola del páncreas de gemelos idénticos no diabéticos a sus gemelos enfermos de DT1. En contraste al resto de los órganos transplantados, sus islotes pancreáticos (no así el resto de las células acinares), fueron destruidos (10). A partir de este momento, la DT1 se volvió una de las enfermedades autoinmunes más estudiadas y se ha designado como blanco prioritario para el desarrollo de vacunas por Institutos Nacionales de Salud (NIH, National Institutes of Health) (11).

La DT1 es una enfermedad autoinmune en la cual las células beta del páncreas son destruidas ocasionando incapacidad para mantener los niveles adecuados de insulina en respuesta a la ingestión de nutrientes (12).

El 10% de los pacientes con diabetes son de tipo 1, aunque existe un incremento global en su incidencia de 3% por año en menores de 5 años (13).

Genética de los pacientes con DT1.

Existen probablemente muchas formas genéticas de DT1 y la mayoría está influida por moléculas de HLA (human leuckocyte antigens) clase II (15). HLA es codificado por un grupo de genes que se localizan en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3) ocupando aproximadamente 3600 Kbp (16). La función de las moléculas HLA es presentar péptidos a los linfocitos T y son expresadas por células presentadoras de antígenos como linfocitos B, células de Langerhans y células dendríticas.

Se ha observado que hasta el 40% de los individuos con DT1A son portadores de una combinación de haplotipos: la combinación de DQA1*0501-DQB1*0201 (DQ2) y DRB1*0301 (DR3) o la combinación de DQA1*0301-DQB1*0302 (DQ8) que se hereda junto con DRB1*0401 o DRB1*0402 (DR4) (17). El 90% de los niños diagnosticados tienen haplotipos DR3-DQ8 y DR3-DQ2 y hasta el 40% de las personas en la población general tienen los alelos de alto riesgo de HLA (18). Por otra parte, se ha encontrado que el haplotipo DQA1*0102/DQB1*0602/DRB1*1501 confiere protección (19, 20).

Adicionalmente se han encontrado otros genes asociados al desarrollo de la DT1, como el gen de la insulina el cual está codificado en el cromosoma 11p15.5; en este gen se ha encontrado variaciones en el número de nucleótidos y formas cortas de repetición en tandem del promotor de la insulina (21). También se ha encontrado que el tipo de VTNR (Variable Number of Tandem Repeat), en particular la existencia de VTNR I, influye en la unión del factor de transcripción AIRE (Autoimmune Regulator), con lo cual disminuye la tolerancia a la insulina en las células epiteliales medulares del timo, las cuales dan origen a células T autorreactivas (22). Otro gen implicado es CTLA-4 (antígeno 4 asociado a linfocito T citotóxico) localizado en el cromosoma 2q33. CTLA4 se localiza en la superficie de las células T activadas y es responsable de la atenuación de la respuesta inmune al unirse a los ligandos CD80 y CD86, los cuales se localizan en la superficie de las células presentadoras de antígenos. Usualmente la unión CTLA-4/CD80/CD86 regula la expresión del receptor de la interleucina IL-2 (requerida para el desarrollo y funcionamiento de las células T reguladoras) o induce apoptosis en células T previamente activadas (23). Este mecanismo se ha asociado a enfermedades autoinmunes como DT1A, enfermedad de Graves o

hepatitis autoinmune (24). PTPN22 (protein tyrosin phosphatase nonreceptor type 22) también se ha asociado a DT1, el cual codifica una tirosina cinasa linfoide específica que se encarga del control negativo de las células T (13). Otras regiones que se han asociado a una predisposición a DT1A son IDDM4 (Insulin Dependent Diabetes Mellitus 4) que codifica para FADD (Fas-associated death domain containing protein) involucrada en la apoptosis, IDDM7 involucrada en la morfogénesis de las células beta e IDDM13 que codifica para una proteína de resistencia bacteriana en los macrófagos (17,21).

A pesar del amplio conocimiento que se tiene de los factores implicados en la susceptibilidad genética, ésta es insuficiente para explicar la patogénesis de la enfermedad. De esta manera, se ha intentado asociar algunos factores ambientales con el desarrollo de DT1. Así, se han investigado agentes infecciosos como rubéola, enterovirus (Coxsackie), Virus de Epstein Barr (VEB), CMV (citomegalovirus) y rotavirus; factores nutricionales como los anticuerpos contra las proteínas de la leche (asociando la exposición temprana a la leche bovina con el desarrollo de DT1), la deficiencia en ácidos grasos omega 3 o la deficiencia de vitamina D; factores perinatales (como la edad materna mayor de 25 años al momento de la concepción o el desarrollo de preeclampsia, enfermedad respiratoria neonatal o ictericia) y por último la exposición a algunas vacunas de virus vivos atenuados. Finalmente, no se ha encontrado una asociación específica, salvo por la infección con rubéola congénita (12).

Clasificación

Un comité de expertos de la ADA, la ha clasificado en DT1 tipo A cuando hay destrucción secundaria a respuesta inmune y tipo B aquellas formas no mediadas por respuesta inmune, que tienen deficiencia severa de insulina. El diferenciar entre ambos tipos de diabetes era una tarea difícil hasta el perfeccionamiento de las técnicas de radioinmunoanálisis altamente sensibles y específicas para la detección de anticuerpos anti-islole, anti- GAD (glutamato descarboxilasa) y anti-insulina.

Diagnóstico

Usualmente el diagnóstico de esta enfermedad se realiza de los 4-6 años y de los 10-14 años, con síntomas y signos de hiperglucemia (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso) y más comúnmente en forma de cetoacidosis, constituyendo uno de los principales diagnósticos realizados en el departamento de urgencias en Pediatría. La confirmación, por otra parte, se realiza al detectar la positividad de autoanticuerpos como:

- GAD65: anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico
- ICA521/IA: anticuerpos contra antígeno asociado a islote
- IAA: anticuerpos contra insulina
- ZnT8: anticuerpos contra transportador de zinc T8

Hasta el 90% de los pacientes con DT1 tienen al menos la presencia de un anticuerpo, siendo comúnmente detectados los anticuerpos antiGAD65 que persisten durante toda la enfermedad (13).

Por otra parte, se ha establecido que la presencia de un anticuerpo confiere un riesgo de 25% del desarrollo de la enfermedad a los 5 años, la presencia de dos anticuerpos de 39% de riesgo y de tres más del 75% de riesgo (25).

Otras técnicas para el diagnóstico incluyen el test de tolerancia a la glucosa IV, en donde se administra glucosa en 0.5 g/kg de peso del paciente por 5 minutos y se miden los niveles de insulina antes y a los 1 y 3 minutos; la detección de hiperglucemia en ayuno o después de la curva de tolerancia a la glucosa oral y finalmente mediante la determinación de niveles indetectables de péptido C.

Síndrome metabólico y DT1.

Anteriormente, los pacientes con DT1 fallecían principalmente de complicaciones agudas como periodos de hipoglucemia severa, cetoacidosis o acidosis láctica, complicaciones crónicas como

las asociadas a la nefropatía diabética (daño microvascular) y complicaciones asociadas a daño cardiovascular (daño macrovascular). La British Diabetic Association Cohort Study mostró que la mortalidad en general fue mayor en los pacientes con DT1 en comparación con la población general en todas las edades. De hecho, mientras en la población general la mortalidad cardiovascular es mayor en los hombres que en las mujeres, en pacientes con DT1 esta se iguala (26). Con respecto a esto, el estudio Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) iniciado en 1997 mostró que después de un seguimiento de 5.5 años (rango de 3.7-6.7 años) 263 pacientes sufrieron un evento cardiovascular y de estos 106 tenían historia previa de evento cardiovascular y 173 tenían nefropatía diabética al inicio del estudio (27).

Sin embargo, en los últimos años se ha observado que los pacientes con DT1 presentan riesgo cardiovascular similar a los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DT2); esto asociado a la exposición por más tiempo a la hiperglucemia con las alteraciones a nivel endotelial ya conocidas, a la presencia de complicaciones crónicas y a la exposición a factores como la Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), dislipidemia y obesidad que por sí mismas agravan el pronóstico. En un estudio de 27 mil niños y jóvenes alemanes, la mitad tenía al menos un factor de riesgo aterogénico y 21% tenían dos factores de riesgo; de estos 8% tenían HAS y 29% dislipidemias (28). Por su parte, Chillarón *et al.* en un estudio con 91 pacientes con DT1 (53 hombres y 38 mujeres) con edad promedio de 39.7 años y hemoglobina glucosilada (HbA1c) promedio de 7.2 %, encontró que 93% de la población tenía hipoalfalipoproteinemia, 20% hipertrigliceridemia, 72% tenía HAS y 58% obesidad abdominal (29).

Estos parámetros influyen en la mortalidad de los pacientes con DT1, de tal forma que Krolewski *et al.* demostraron que a los 55 años de edad el índice de mortalidad acumulada en los pacientes con DT1 fue del 30 al 40% en comparación con el 4 a 8% de índice de mortalidad en los pacientes no diabéticos reportado en el estudio de Framingham (30). Soedamah-Muthu *et al.* (31) en un estudio prospectivo que incluyó 7000 pacientes con DT1 por 7 años encontró que el riesgo relativo para eventos cardiovasculares fue de 3.6 para hombres y 7.7 para mujeres en comparación con sujetos no diabéticos; además encontraron que los pacientes mayores de 50 años, tienen un 5% de riesgo

de eventos cardiovasculares fatales en los siguientes 10 años (es decir, hasta los 60 años). A su vez, en un estudio prospectivo dirigido por Orchard *et al.* se observó que el desarrollo de enfermedad cardiovascular se asociaba a la presencia de nefropatía, HAS, tabaquismo, síndrome depresivo y resistencia a la insulina (32).

La presencia de HAS, dislipidemias como la hipoalfalipoproteinemia o la hipertrigliceridemia y obesidad central son componentes del síndrome metabólico. Este síndrome, también conocido como Síndrome X, fue descrito por primera vez por Reaven en 1988 (33) y su concepto se ha ido ampliando debido al mayor número de patologías que comparten la resistencia a la insulina como mecanismo fisiopatológico, como el Hígado Graso (NAFLD, Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases), la disfunción endotelial, el estado protrombótico y proinflamatorio, etc. Como ya se mencionó, estas patologías también han sido observadas en pacientes con DT1; de tal forma que *“los pacientes con DT1 no están exentos de desarrollar resistencia a la insulina”* (34,35). Al observar este fenómeno en que hay características de DT2 en pacientes con DT1, Teupe y Bergis acuñaron en 1991 el término “doble diabetes” y, en fechas más recientes inclusive se le ha llamado Diabetes Mellitus tipo 3 (36).

Se han encontrado algunos factores de riesgo asociados al desarrollo de doble diabetes como son: antecedentes heredofamiliares de DT2, aumento del Índice de Masa Corporal (IMC), la distribución central de la grasa corporal, el mayor requerimiento de insulina basal, patrón de dislipidemia de hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia, la mayor edad y tiempo de diagnóstico y finalmente, el tabaquismo (37-39). De esta manera, diversos estudios se han enfocado a conocer la prevalencia del síndrome metabólico en los pacientes con DT1, la cual varía debido a los diferentes criterios diagnósticos utilizados, ya sean los de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los de la National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III (NCEP:ATPIII) y los de la International Diabetes Federation (IDF) (figura 2); así como de acuerdo a la población estudiada, tal como se especifica en la tabla 3.

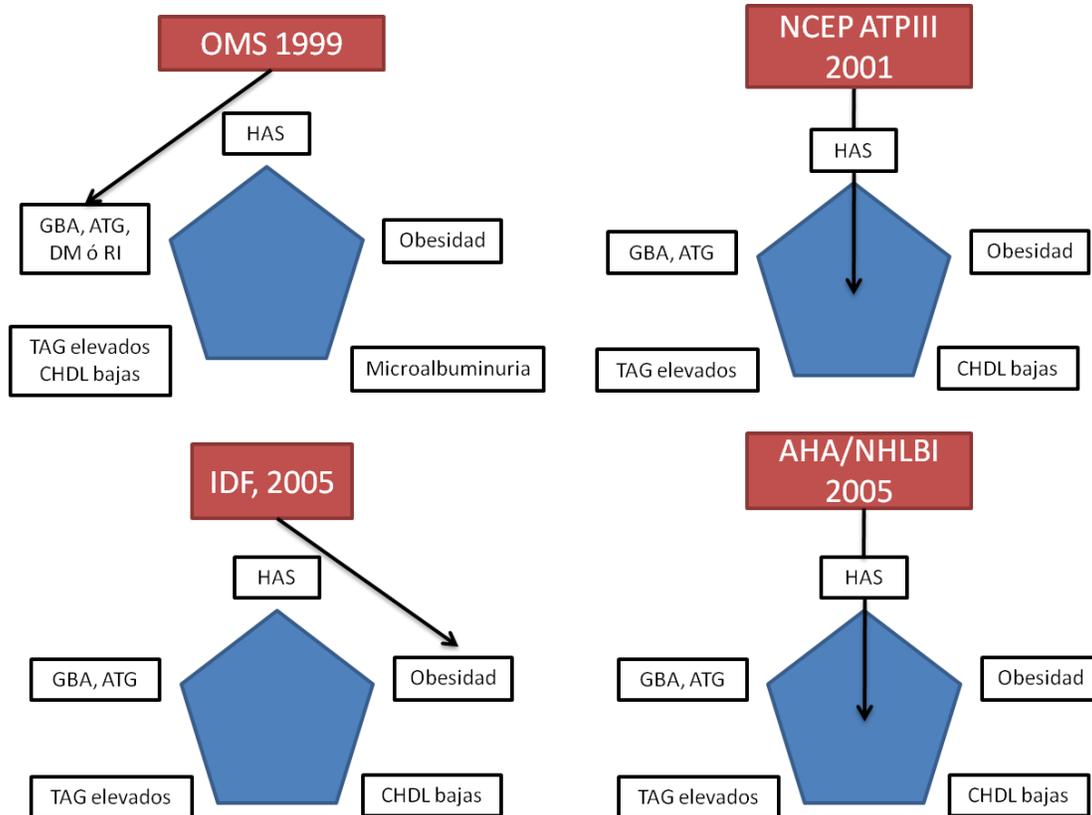


Figura 2. Criterios diagnósticos de Síndrome metabólico. Se presentan algunos de los criterios para identificar Síndrome metabólico: la clasificación de la OMS de 1999 centraba su diagnóstico en la presencia de glucosa basal anómala (GBA), alteración en la tolerancia a la glucosa (ATG), resistencia a la insulina (IR) o el diagnóstico de DM asociado a obesidad, microalbuminuria o dislipidemias. Los criterios de NCEP:ATP III y de la American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) son parecidos entre sí y se diferencian adaptando el perímetro de cintura propuesto por los criterios de la IDF. La flecha en cada figura muestra el parámetro más asociado a síndrome metabólico para cada clasificación, la flecha al centro implica igual importancia para cada parámetro (Adaptado de 40).

Tabla 1. Prevalencia del Síndrome metabólico utilizando diferentes clasificaciones.

Prevalencia del Síndrome Metabólico en pacientes con DM1			
Autor	Estudio	Referencia	Criterio utilizado y prevalencia
Thorn LM et al. (27)	FinnDiane study	Diabetes Care. 2005;28:2019-24.	NCEP-ATPIII: 38% hombres y 40% mujeres
The Metascreen Writing Committee (41)		Diabetes Care. 2006;29:2701-7.	NCEP-ATPIII: 24.5% hombres y 43.2% mujeres
Pambianco et al. (42)	Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study	Diabetes Care. 2007;30:1248-54	OMS: 21% NCEP-ATPIII: 12% IDF: 8%
McGill M et al. (43)	National Health Survey, Australia	J Diabetes Complications 2008;22(1):18-23.	OMS: 15%
Baez M.S et al. (44)		Rev Med Chile 2009; 137: 888-893.	NCEP-ATPIII: 25%
Chillaron JJ et al. (29)		Rev Esp Cardiol. 2010;63(4):423-9	NCEP ATPIII: 31.9%

Como se puede ver en la figura 2, estas definiciones han centrado su diagnóstico en algunas patologías, de tal forma que en los últimos años la obesidad central parece desempeñar un papel decisivo en el desarrollo de síndrome metabólico. De hecho, Baez MS. *et al* en un estudio de 52 pacientes con DT1, observó que existe una relación directa entre la circunferencia de la cintura y la dosis diaria de insulina requerida y utilizando un modelo de regresión lineal, describe que por cada centímetro de cintura adicional se espera un requerimiento de 2.42 UI de insulina y que, 28.3% de la variabilidad en las dosis de insulina utilizadas es debida a los cambios en este parámetro (44).

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

En nuestro país se cuenta con escasa información acerca de la DT1. Los estudios de investigación existentes se enfocan en los factores genéticos involucrados y en las diferentes opciones terapéuticas.

De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud 2006 (ENSANUT), el sobrepeso y obesidad afectan al 70% de la población entre 30 y 60 años, la prevalencia de diabetes es del 7% y de hipertensión arterial es del 30.8%; estas enfermedades se agrupan en lo que conocemos como síndrome metabólico (45).

De acuerdo a la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas realizada en 1993 la prevalencia de síndrome metabólico en la población general de 20 a 69 años, fue de 13.61% al utilizar criterios de la OMS y de 26.6% al usar la definición de la NCEP-ATPIII. En la población en general, las principales consecuencias de este síndrome son los problemas cardiovasculares que incrementan la morbi-mortalidad en comparación con la población en general (46).

Se sabe que el desarrollo de síndrome metabólico se vincula con la presencia de resistencia a la insulina (47); sin embargo no se conoce el impacto que tiene este síndrome en los pacientes con DT1 en la población mexicana. Debemos tomar en cuenta que nuestra población tiene características metabólicas y clínicas muy específicas como: hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia y obesidad de predominio central, así como factores ambientales como la exposición a dietas hipercalóricas y el estilo de vida sedentario; por lo que se requiere identificar las características basales (clínicas y metabólicas) de la población con DT1 en seguimiento por nuestro servicio y, a través de la agrupación de estas enfermedades investigar la prevalencia de síndrome metabólico por su posible impacto en el tratamiento y la morbi-mortalidad en estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta general

- ¿Cuál es la prevalencia del síndrome metabólico en los pacientes con DT1?

Preguntas específicas

- ¿Cuáles son las características bioquímicas de los pacientes con DT1, en seguimiento por nuestro servicio?
- ¿Cuál es la prevalencia de Hipertensión Arterial Sistémica en los pacientes con DT1?
- ¿Cuál es la prevalencia de las diferentes dislipidemias en los pacientes con DT1?
- ¿Cuál es la prevalencia de Obesidad Central en los pacientes con DT1?
- ¿Cuál es la prevalencia de las principales complicaciones crónicas (nefropatía, neuropatía y retinopatía) en los pacientes con DT1?
- ¿Cuáles son las diferencias clínicas y bioquímicas entre los pacientes con o sin Síndrome metabólico?

HIPÓTESIS

H0: No existen factores de riesgo cardiovascular asociados a síndrome metabólico en los pacientes con DT1.

H1: Existen factores de riesgo cardiovascular asociados a síndrome metabólico en los pacientes con DT1.

H2: La prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con DT1 no es diferente a la de la población en general.

H3: Existen diferencias bioquímicas y clínicas entre los pacientes con y sin síndrome metabólico.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar la prevalencia de síndrome metabólico utilizando los criterios propuestos por la American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI, 48) y la National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII, 49).

Objetivos específicos

- Identificar las características basales de la población de pacientes con DT1 en seguimiento en la consulta externa por el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Identificar la prevalencia de algunos factores de riesgo cardiovascular como Hipertensión, hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia y obesidad central en pacientes con DT1.
- Identificar las principales complicaciones crónicas en nuestra población.
- Comparar los parámetros bioquímicos y clínicos en la población con DT1 con y sin síndrome metabólico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

- Transversal
- Descriptivo
- Comparativo

Población de estudio

Se cuenta con el registro de 140 pacientes con DT1 en seguimiento por el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Variables

Tabla 2. Tipo y definición de las variables empleadas.

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de variable	Fuente de información
Edad	Catagórica Cuantitativa Independiente	Tiempo que ha vivido una persona	Edad consignada en el expediente	Escalar	Interrogatorio
Sexo	Cualitativa Independiente	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Sexo consignado en el expediente	Nominal	Interrogatorio
Tiempo de evolución	Cuantitativa Independiente	Diferencia entre la edad de diagnóstico y el momento actual	Diferencia entre la edad de diagnóstico y el momento actual	Escalar	Interrogatorio
Estatura	Cuantitativa Continua Independiente	Altura de una persona medida de los pies a la cabeza	Altura registrada utilizando un estadiómetro.	Escalar	Tomada utilizando estadiómetro.
Tabaquismo	Catagórica Dependiente Cualitativa	Hábito de fumar cigarillos	Antecedente personal de hábito tabáquico activo o inactivo	Nominal	Interrogatorio
Hipertensión arterial	Continua Catagórica Independiente cuantitativa	≥ 140 mmHg en la presión sistólica y/o una elevación $>$ de 90 mmHg en la Diastólica	Hipertensión arterial presente o ausente	Nominal	Toma de TA con esfigmomanómetro o en consulta

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de variable	Fuente de información
Hipercolesterolemia	Catagórica Independiente Cualitativa	Nivel de colesterol total > 150 mg/dL	Hipercolesterolemia presente o ausente	Nominal	Interrogatorio Expediente clínico
Hipertrigliceridemia	Catagórica Independiente Cualitativa	Nivel de triglicéridos >150 mg/dL	Hipertrigliceridemia presente o ausente	Nominal	Interrogatorio Expediente clínico
Hipoalfalipoproteinemia	Catagórica Independiente Cualitativa	Nivel de C-HDL <50 mg/dL en mujeres y <40 mg/dL en hombres	Hipoalfalipoproteinemia presente o ausente	Nominal	Interrogatorio Expediente clínico
Neuropatía diabética (anexo 1)	Catagórica Independiente Cualitativa	Manifestaciones neurológicas asociadas a Diabetes.	Neuropatía diabética presente o ausente	Ordinal	Interrogatorio Electromiografía
Nefropatía diabética (anexo 2)	Catagórica Independiente Cualitativa	Disminución en la tasa de filtrado glomerular secundario a Diabetes	Nefropatía diabética presente o ausente y estadificada del I al V grado	Ordinal	Interrogatorio Tasa de filtrado glomerular
Retinopatía diabética (anexo 3)	Catagórica Independiente Cualitativa	Manifestaciones oculares asociadas a Diabetes	Retinopatía diabética presente o ausente y clasificada como proliferativa o no proliferativa	Ordinal	Interrogatorio Estudio de Fondo de ojo
Peso	Continua Cuantitativa Dependiente	Fuerza con la que la Tierra atrae un cuerpo	Magnitud expresada en kilogramos.	Escalar	Medida con báscula clínica
Índice de masa corporal	Continua Cuantitativa Dependiente	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo	Relación del peso en Kg con el cuadrado de talla en metros	Escalar	Fórmula de Quetelet
Circunferencia de cintura	Continua Cuantitativa Dependiente	Medida del punto medio entre la última costilla falsa y la línea imaginaria entre las apófisis espinosas anterosuperiores	Hombres >90 cm, mujeres >80 cm	Escalar	Medida con cinta métrica calibrada
Glucemia en ayuno	Continua Cuantitativa Dependiente	Concentración de glucosa en suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte de química sanguínea.	Escalar	Examen paraclínico
Triglicéridos séricos	Continua Cuantitativa Dependiente	Concentración de triglicéridos en suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte de química sanguínea.	Escalar	Examen paraclínico
Colesterol sérico	Continua Cuantitativa Dependiente	Concentración de colesterol en el suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte de química sanguínea.	Escalar	Examen paraclínico
Colesterol HDL	Continua Cuantitativa Dependiente	Concentración de colesterol HDL en el suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte de química sanguínea.	Escalar	Examen paraclínico
Colesterol LDL	Continua Cuantitativa Dependiente	Concentración de colesterol LDL en el suero del paciente	Magnitud obtenida mediante fórmula de Friedewald	Escalar	Fórmula de Friedewald

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de variable	Fuente de información
Hemoglobina glucosilada	Continua Cuantitativa Dependiente	Concentración de hemoglobina glucosilada en el suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte de química sanguínea.	Escalar	Examen paraclínico
Dosis de insulina	Continua Cuantitativa Dependiente	Cantidad de insulina utilizada por kg de peso del paciente por día	Cantidad de insulina utilizada por kg de peso del paciente por día	Escalar	Expediente Bitácora del paciente

Para las determinaciones séricas se recolectaron 6 mL de sangre en tubos BD Vacutainer (BD Franklin Lakes, New Jersey USA) y se centrifugaron a 3150 x g por 15 minutos con una centrifuga Allegra X-22 (Beckman Coulter Inc, USA) para obtener el suero, el cual fue analizado mediante un kit para glucosa, colesterol total (CT), colesterol asociado a proteínas de alta densidad (C-HDL) y triglicéridos (TAG) marca COBAS (2010 Roche Diagnostics, Indianapolis USA) por técnica de fotolorimetría mediante espectrofotómetro Roche Modular P800 (2010 Roche Diagnostics, Indianapolis USA). Para la determinación de C-HDL, las muestras fueron tratadas mediante enzimas modificadas por polietilenglicol y sulfato de dextrano y analizadas mediante fotolorimetría con la misma técnica. La determinación de HbA1c se realizó mediante inmunoanálisis con inhibición turbidimétrica, utilizando un kit marca COBAS (2010 Roche Diagnostics, Indianapolis USA). Finalmente la concentración de C-LDL (colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad) se obtuvo mediante la fórmula de Friedewald, de la siguiente manera:

$C\text{-LDL (mg/dL)} = CT \text{ mg/dL} - (C\text{-HDL mg/dL} + TAG \text{ mg/dL}/5)$ siempre y cuando la concentración de TAG no excediera los 400 mg/dL.

Criterios para el estudio

- a) Criterios de selección: pacientes con diagnóstico de DT1, en seguimiento en la consulta externa de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI.
- b) Criterios de inclusión: pacientes de ambos sexos, con edad mayor de 16 años y con seguimiento regular en la consulta externa de Endocrinología de nuestro hospital en los últimos 5 años.

- c) Criterios de exclusión: pacientes con diagnóstico de Long Autoimmune Diabetes in the Adult (LADA), síndrome poliglandular, Maturity Onset Diabetes in the Young (MODY) u otras formas de diabetes mellitus, pacientes con mal apego al tratamiento, pacientes sin seguimiento en la consulta externa de Endocrinología de nuestro hospital en los últimos 5 años y aquellos que se encuentren bajo prescripción de medicamentos que influyan en el estado metabólico y que no estén relacionados al control de la presión arterial o las dislipidemias.
- d) Criterios de eliminación: pacientes que durante el transcurso del proyecto hayan fallecido, no acudan a seguimiento o en quienes sea imposible completar la información necesaria.

Descripción del estudio.

Se diseñó una hoja de registro para pacientes con DT1 (véase Anexo 4 y 5) donde se incluye la ficha de identificación, antecedentes heredo familiares, antecedentes personales no patológicos como dieta, ejercicio y toxicomanías; antecedentes personales patológicos donde se incluye la edad y forma de diagnóstico, el tiempo de evolución, la presencia de Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), dislipidemias, la presencia de sobrepeso/obesidad, enfermedades tiroideas y esteatosis hepática, registrando su tiempo de evolución y tratamiento, así como la presencia de complicaciones microvasculares como nefropatía, retinopatía o neuropatía diabética, con los estudios necesarios para su diagnóstico (determinación de depuración de creatinina, examen de fondo de ojo o electromiografía, respectivamente) y tratamiento; además se identificó el tipo de insulina utilizado, el esquema actual y la presencia de hipoglucemias con dicho tratamiento. Además, esta hoja registró el peso, talla, cintura, IMC, tensión arterial y parámetros bioquímicos como concentración sérica de glucosa, TAG, CT, CHDL, CLDL, ácido úrico y creatinina; niveles de Hemoglobina glucosilada, la concentración de TSH (Hormona estimulante de la tiroides), T4L (Tiroxina) según sea el caso y ajustes de la dosis de insulina basal y de rápida acción cada tres meses y, cada seis meses o anualmente se registró la depuración de creatinina y proteínas en orina de 24 h.

En una entrevista inicial, se registró al paciente a través de este instrumento y se ingresó a la base de datos correspondiente. Cuando se identificó algún estudio de laboratorio faltante, se solicitó en la siguiente consulta, de tal forma que los datos corresponden a un promedio de los últimos seis meses y cuando se encontró con una diferencia significativa entre ambos, corresponde al último estudio registrado. Por otra parte, cuando el paciente presentó sintomatología correspondiente a alguna complicación crónica o aguda, se envió a realizar el estudio diagnóstico correspondiente y a valoración por la Especialidad encargada de su seguimiento (Nefrología, Neurofisiología, Oftalmología, Gastroenterología o Cardiología).

Posteriormente, se analizaron los datos con el fin de identificar el número de pacientes con factores de riesgo cardiovascular como HAS, hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia y obesidad central con el objetivo de establecer su prevalencia; así como la prevalencia de las complicaciones crónicas arriba mencionadas.

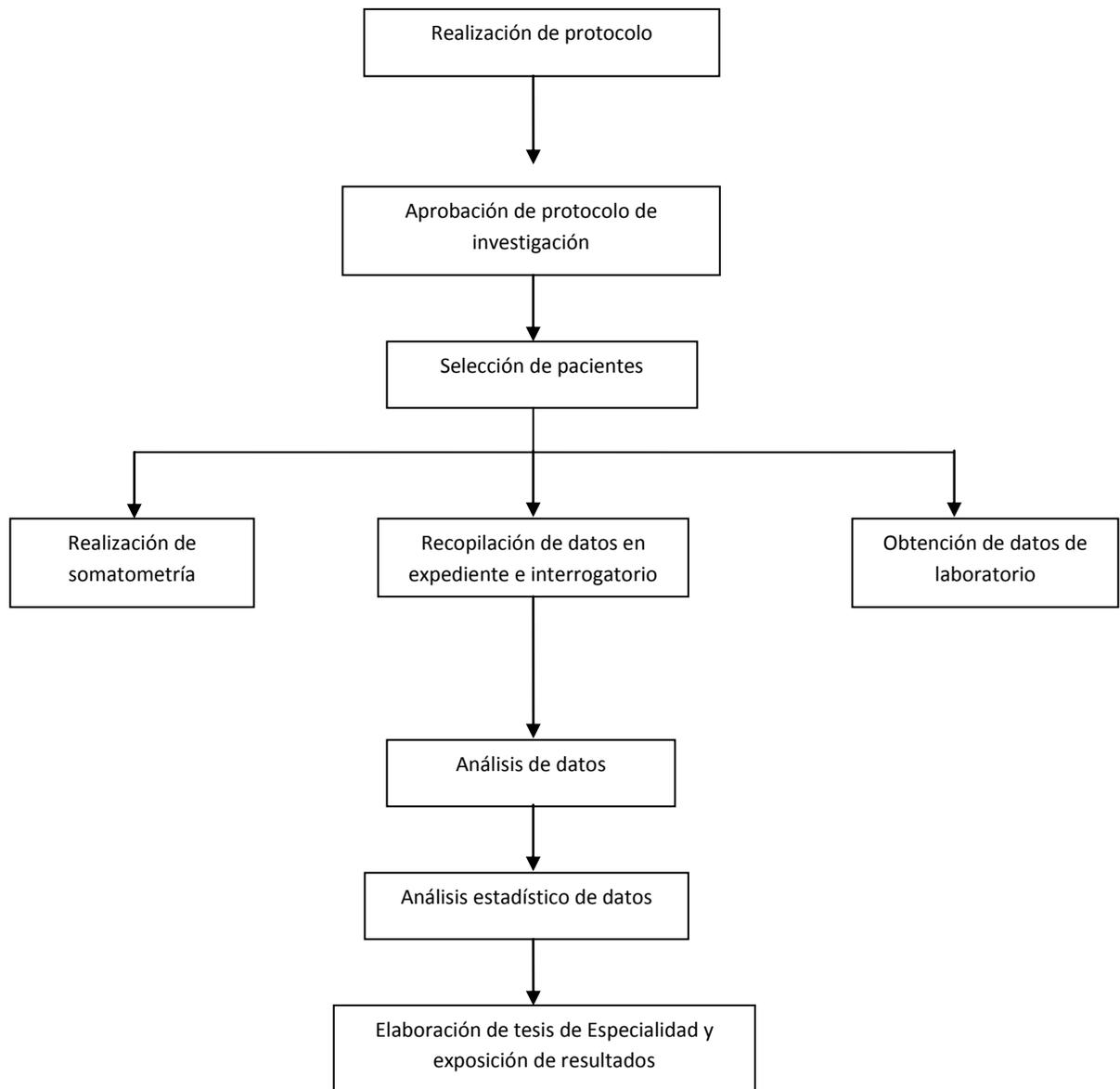


Figura 3. Flujograma de actividades realizadas.

Recursos

a) Humanos:

- 1) Residente del Servicio de Endocrinología.
- 2) Médicos Adscritos al servicio de Endocrinología.
- 3) Médicos Interconsultantes de diferentes especialidades.

b) Materiales:

- 1) Computadora con paquetería Microsoft Office 2007 y software estadístico SPSS versión 17.
- 2) Hojas blancas.
- 3) Fotocopias.
- 4) Impresora.
- 5) Lápices, plumas.

c) Económicos.

- 1) Concedidos por el investigador.

Análisis estadístico

Los datos resultantes del estudio se presentan como valor de media y valores correspondientes a percentilas 25% y 75%, excepto para cintura que se representa como promedio \pm desviación estándar debido a su distribución. Para las variables cualitativas se utilizaron proporciones (frecuencias esperadas, prevalencias). Para establecer las asociaciones existentes entre dichas variables se utilizó la prueba de χ^2 ó Fisher de acuerdo a valor esperado en casillas. Para las variables cuantitativas continuas se utilizó *t* de Student ó prueba de U de Mann-Whitney de los rangos con signo dependiendo de la distribución de las variables. Finalmente para establecer asociación estadísticamente significativa, se estableció un valor de *p* de <0.05. Se utilizó el paquete estadístico SPSS Statistics versión 17.

Consideraciones éticas.

Los pacientes incluidos en este estudio fueron informados de las características y firmaron carta de consentimiento informado donde autorizaron su inclusión dentro del mismo (anexo 5). El protocolo fue presentado para su validación al Comité de Investigación correspondiente. Todo el proyecto siguió las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

De ciento cuarenta pacientes pertenecientes a la clínica de Diabetes Mellitus tipo 1 del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, 130 fueron analizados. Ochenta y seis pacientes corresponden al género femenino (66%). La mediana de edad fue de 29.5 años, de peso 63 kg, talla 1.62 m y del IMC fue de 24 kg/m². La media del perímetro de cintura fue de 83.8 ± 10.5 cm. El resto de parámetros bioquímicos, se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Características antropométricas y bioquímicas

Sexo	Hombres (n=44)	33%
	Mujeres (n=86)	66%
Edad (años)	29.5 (22-36)	
Peso (kg)	63 (55-71.5)	
	Hombres: 70.7 (58-104)	
	Mujeres: 61 (38.7-106)	
Talla (m)	1.62 (1.55-1.68)	
IMC (kg/m ²)	24 (21.7-26.6)	
Cintura (cm)	Promedio: 83.8 ± 10.5	
	Hombres: 86.5 ± 10	
	Mujeres: 82.4 ± 10.5	
Glucosa (mg/dL)	145 (87.7-225.2)	
Colesterol (mg/dL)	187.5 (102-617)	
Triglicéridos (mg/dL)	101 (24-1652)	
C-HDL (mg/dL)	52 (42-61.2)	
	Hombres: 47 (31-87)	
	Mujeres: 54.5 (25-101)	
C-LDL (mg/dL)	110.5 (90-133)	
Hemoglobina glucosilada (%)	8.7 (7.8-10.2)	

Los resultados se muestran como mediana (percentiles 25-74) y para cintura como promedio ± desviación estándar. IMC: Índice de masa corporal; C-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad.

Se encontró que el 67% de los pacientes realizan dieta para diabético (valorada por Nutriólogo), 60% realizan ejercicio de manera regular (actividad física fuera de sus actividades habituales, al menos 3 veces por semana, más de 30 minutos) y 24% de los pacientes fuma por lo menos un cigarrillo por día. Además, el 46% de los pacientes tienen familiares de primer grado (padre, madre o hermanos) que padecen Diabetes Mellitus tipo 2.

Como se muestra en la figura 4, el 52% de los pacientes utilizó insulina intermedia (NPH), en segundo lugar destaca el uso de insulina glargina (44% de los pacientes), en 2% el uso de bomba de infusión de insulina y un solo paciente (0.8%) utilizando mezclas de Insulina (NPH/Lispro). La dosis de insulina basal promedio fue de 40.6 ± 13.9 Unidades/día. Solo 10% de nuestra población no utilizó otro tipo de insulina, mientras que el 57% utilizó insulina lispro y el 29% insulina rápida para el manejo postprandial de la glucemia. Los pacientes que utilizaron un segundo tipo de insulina se aplicaron un promedio de 11.9 ± 6.8 Unidades/día.

Tipos de insulina empleados

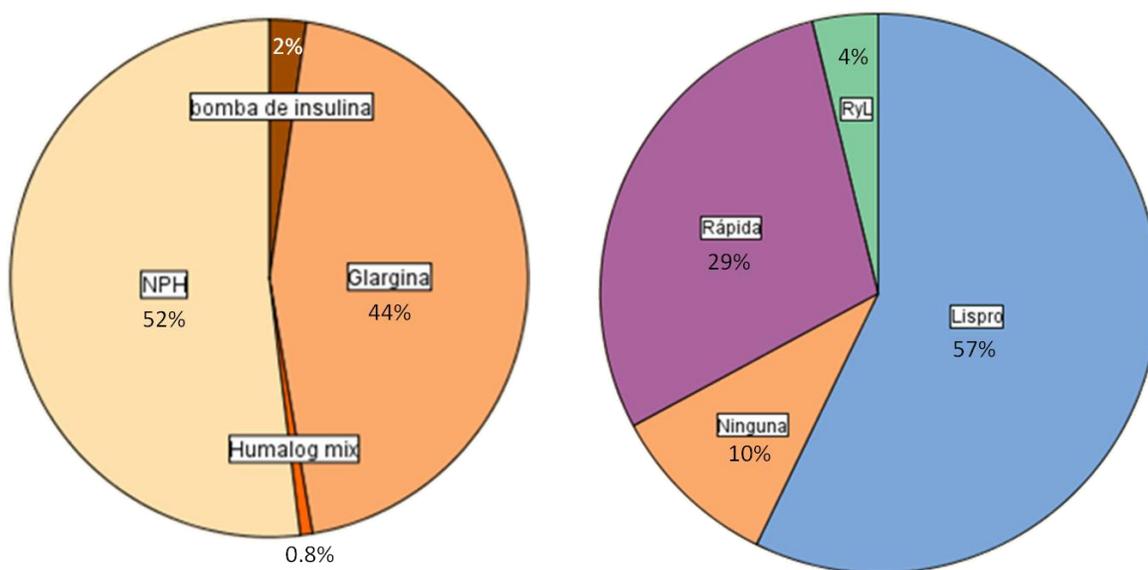


Figura 4. Tipo de insulina basal y prandial utilizada en los pacientes con DT1. Se observa que el 52% de los pacientes se encuentran en manejo con insulina NPH y 44% con glargina; mientras que el 90% de los pacientes utiliza un segundo tipo de insulina, de los cuales 57% era insulina lispro; RyL = uso de insulina rápida y lispro.

El 53% de nuestros pacientes no tenía dislipidemia mientras que 23% padecía hipoalfalipoproteinemia, 11% hipertrigliceridemia aislada y hasta 13% tiene ambas patologías (hipertrigliceridemia/hipoalfalipoproteinemia). El 64% de nuestros pacientes tienen C-LDL elevado (Figura 5).

La prevalencia de HAS en nuestra población es de 21% (Figura 6).

Prevalencia de dislipidemia

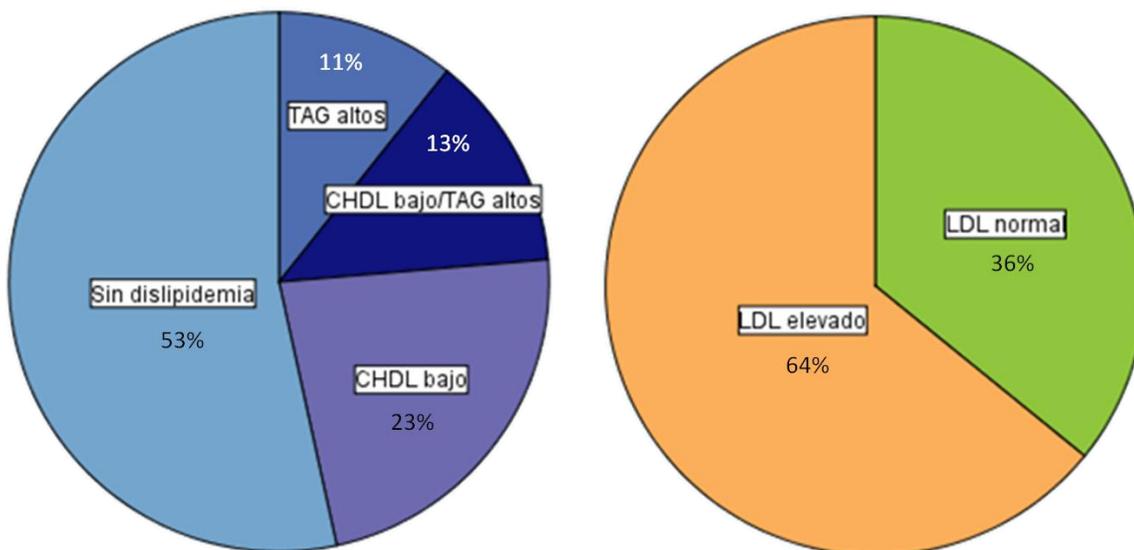


Figura 5. El 53% de los pacientes no tienen alteraciones en triglicéridos o C-HDL; mientras que 11% tienen hipertrigliceridemia aislada, 23% tienen hipoalfalipoproteinemia y 13% ambas alteraciones. Hasta 64% de los pacientes tienen DT1 tienen elevación en C-LDL, definido como concentración igual o mayor a 100 mg/dL.

Prevalencia de Hipertensión Arterial

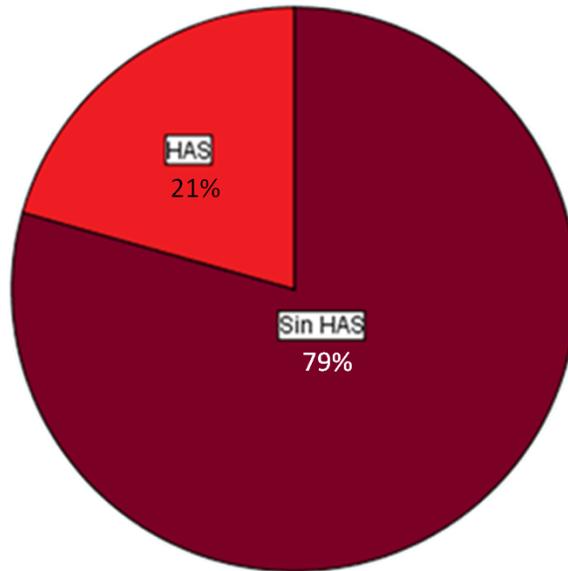


Figura 6. Prevalencia de Hipertensión Arterial en los pacientes con DT1. Solo 21% de los pacientes presentaron HAS.

Utilizando la clasificación de la AHA/NHLBI de 14% a 37.5% de los pacientes con DT1 tienen síndrome metabólico (Figura 7) y utilizando los criterios de la NCEP: ATPIII de 11.5% a 25% padecen síndrome metabólico (Figura 8).

Síndrome metabólico Criterios de la AHA/NHLBI

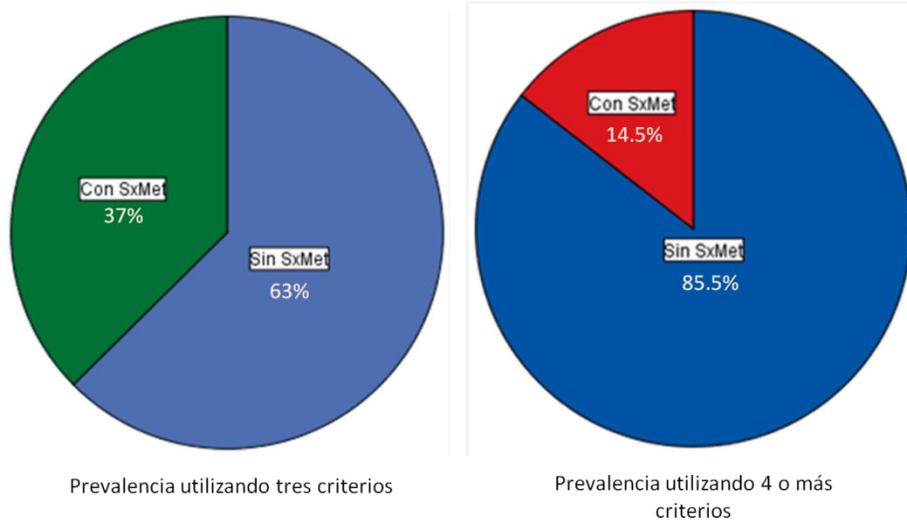


Figura 7. Prevalencia de síndrome metabólico utilizando tres y cuatro criterios de la AHA/NHLBI (American Heart Association/National Heart, Liver and Blood Institute).

Síndrome metabólico Criterios NCEP:ATPIII

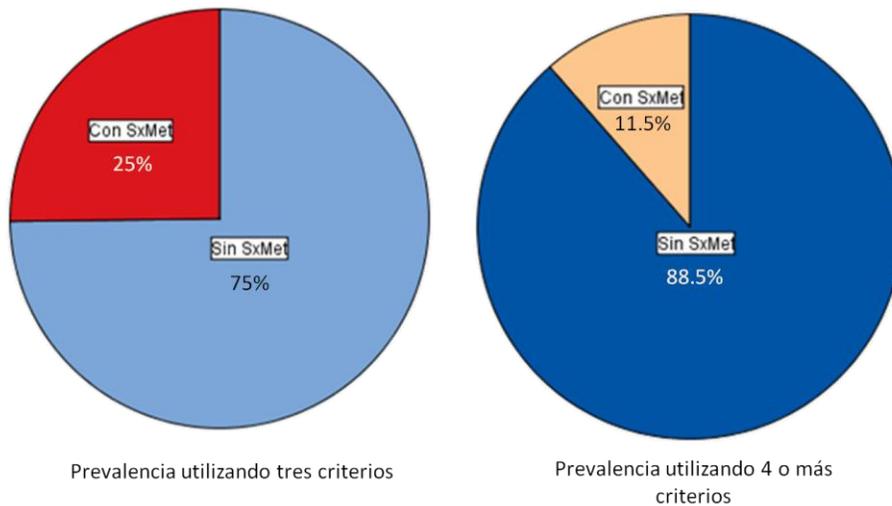


Figura 8. Prevalencia de síndrome metabólico utilizando tres y cuatro criterios de la NCEP:ATPIII (National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III).

El 44% de los pacientes con DT1 no tienen nefropatía y del 56% que la padecen, 24% se encuentran en estadio 2 y 5% en estadios terminales (KDOQI 5) requiriendo uso de diálisis peritoneal o hemodiálisis. De igual forma, encontramos que 61% de los pacientes con DT1 no tienen retinopatía, mientras que de 39% que la padecen, 26% tienen retinopatía proliferativa y se encontró que 17% de los pacientes tienen neuropatía diabética en diferentes estadios (Figura 9).

Complicaciones crónicas

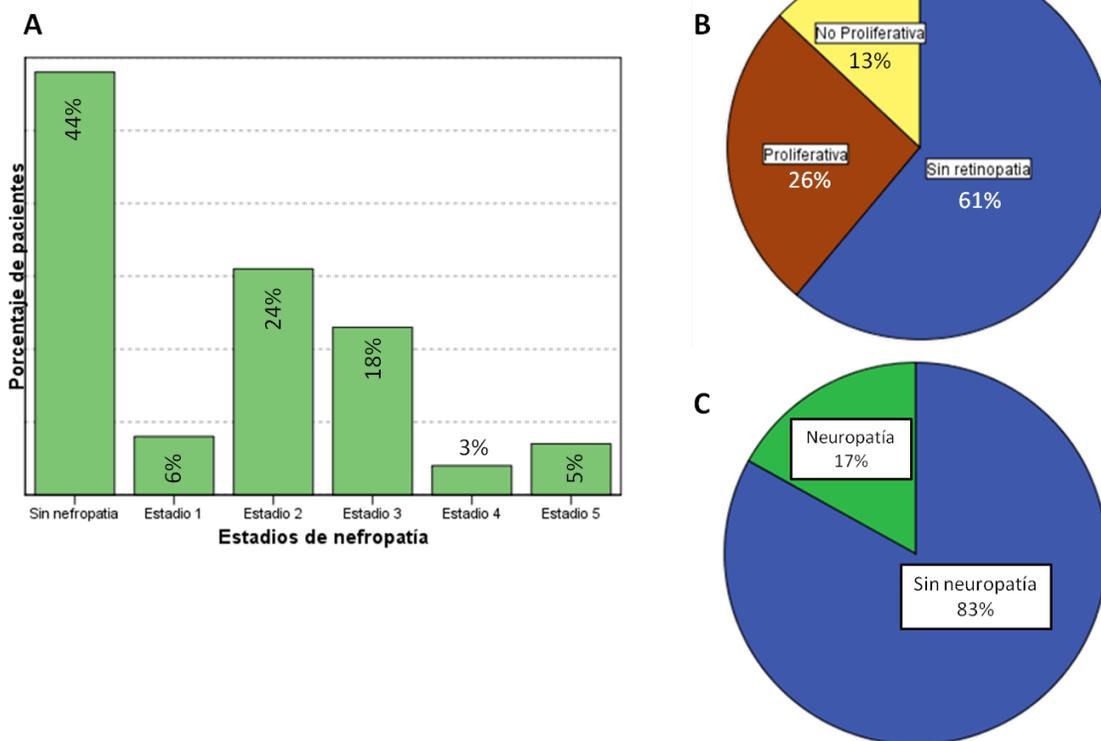


Figura 9. A) Prevalencia de estadio de nefropatía diabética en pacientes con DT1, el 24% tiene estadio 2 de KDOQI; B) Prevalencia de retinopatía diabética y C) Prevalencia de neuropatía diabética.

Se encontró que la presencia de Hipertensión arterial sistémica, hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia son significativamente mayores en los pacientes con síndrome metabólico utilizando ambos criterios (AHA/NHLBI y NCEP:ATPIII), así como la presencia de retinopatía en

sus diferentes estadios. Sin embargo, factores como el estilo de vida sedentario, dieta y antecedentes heredofamiliares así como la prevalencia de complicaciones como neuropatía y nefropatía diabética no son diferentes entre ambas poblaciones (Tabla 3 y 4). Únicamente utilizando cuatro factores de la AHA/NHLBI se encontró que existe diferencia entre los pacientes con y sin síndrome metabólico en cuanto a tabaquismo (42% vs 21%, respectivamente).

Debido a que la AHA/NHLBI no propone punto de corte para el nivel de C-LDL, no se analizó su relación con el síndrome metabólico. Cuando se utilizaron cuatro factores de la NCEP:ATPIII se observó que éste parámetro era estadísticamente significativo en los pacientes con síndrome metabólico (86% vs 60%, Tabla 4).

Tabla 3. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con Síndrome metabólico utilizando los criterios de la AHA/NHLBI

Característica	Síndrome metabólico AHA/NHLBI					
	3 factores	Sin síndrome	<i>p</i> *	4 factores	Sin síndrome	<i>p</i> *
Hipertensión Arterial	42%	7%	.0001	73%	11%	.0001
C-HDL bajo	68%	16%	.0001	78%	28%	.0001
Hipertrigliceridemia	68%	16%	.0001	84%	13%	.0001
Retinopatía Proliferativa	42%	16%	.0001	52%	21%	.0001
No Proliferativa	20%	8%		26%	10%	
Sin retinopatía	38%	75%		21%	67%	
Neuropatía	16%	17%	NS	26%	15%	NS
Tabaquismo	30%	20%	NS	42%	21%	.05
Sedentarismo	42%	36%	NS	37%	47%	NS
Dieta	61%	71%	NS	72%	66%	NS
AHF	48%	44%	NS	36%	47%	NS

Donde C-HDL : colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, AHF: antecedentes heredo-familiares, NS: no significativo; * utilizando prueba de χ^2 y prueba exacta de Fisher.

Tabla 4. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con Síndrome metabólico utilizando los criterios de la NCEP:ATPIII

Característica	Síndrome metabólico NCEP:ATPIII					
	3 factores	Sin síndrome	P	4 factores	Sin síndrome	P
Hipertensión Arterial	54%	9%	.0001	73%	13%	.0001
C-HDL bajo	75%	22%	.0001	80%	30%	.0001
Hipertrigliceridemia	75%	6%	.0001	93%	14%	.0001
LDL alto	66%	62%	NS	86%	60%	.042
Retinopatía Proliferativa	45%	20%	.0001	60%	21%	.0001
No Proliferativa	24%	9%		20%	12%	
Sin retinopatía	30%	71%		20%	66%	
Neuropatía	21%	15%	NS	26%	15%	NS
Tabaquismo	30%	22%	NS	40%	22%	NS
Sedentarismo	35%	40%	NS	53%	36%	NS
Dieta	60%	70%	NS	71%	66%	NS
AHF	45%	46%	NS	40%	46%	NS

Donde C-HDL : colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, AHF: antecedentes heredo-familiares, NS: no significativo; * utilizando prueba de χ^2 y prueba exacta de Fisher.

Se encontró que los pacientes con síndrome metabólico son pacientes con mayor edad, IMC y cintura. Además, son pacientes con mayores concentraciones séricas de colesterol total, C-LDL, triglicéridos y menores concentraciones de C-HDL a comparación con el grupo sin síndrome metabólico. De igual forma, utilizando 3 y 4 criterios de la AHA/NHLBI se encontró que los pacientes con síndrome metabólico tienen mayor peso; sin embargo, esta comparación únicamente fue válida para los pacientes con síndrome metabólico utilizando 4 criterios de la NCEP:ATPIII (a 3 factores 64.3 ± 13.3 kg vs 62.5 ± 10.9 kg, $p = 0.13$; a 4 factores 72.5 ± 14.3 vs 61.5 ± 10.7 kg, $p = 0.004$).

Tabla 5. Comparación clínica y bioquímica de los pacientes con y sin síndrome metabólico utilizando tres o cuatro criterios de AHA/NHLBI

Parámetro	Síndrome metabólico AHA/NHLBI					
	3 factores	Sin síndrome	<i>p</i>	4 factores	Sin síndrome	<i>P</i>
Edad (años)	34.5 (17-68)	25.5(16-65)	< 0.01*	36 (22-68)	27 (16-65)	<0.01*
Tiempo de evolución (años)	14.5 (1-31)	10 (0-30)	0.02*	13 (1-28)	11 (0-31)	NS
Unidades de insulina basal	42.5 (11-74)	39.5 (14-72)	NS	44 (20-74)	40 (11-72)	NS
Unidades de insulina prandiales	9 (2-30)	12 (2-35)	NS	10 (2-30)	11 (2-35)	NS
Peso (kg)	64 (43-106)	60.1 (38.7-104.5)	0.010*	68.5 (51-106)	62 (38.7-104.5)	0.01*
IMC (kg/m²)	24.6 (17.9-35.4)	23 (18.2-38)	0.004*	27.6 (20.4-35.4)	23.6 (17.9-38)	<0.01*
Cintura (cm)	88.6 ± 10.1	80.4 ± 9.3	<0.01 ¹	93 ± 11.4	82 ± 9.2	0.001 ¹
Glucosa (mg/dL)	139.5 (108-617)	148 (21-493)	NS	148 (48-347)	145 (21-493)	NS
HbA1c (%)	9.3 (2.9-15)	8.6 (6.1-13.94)	NS	9.3 (2.9-13.4)	8.6 (6.1-15.3)	NS
Colesterol total (mg/dL)	207 (108-617)	178 (102-279)	0.003*	232 (139-350)	183 (102-617)	<0.01*
C-HDL (mg/dL)	45.5 (25-101)	54 (31-95)	<0.01*	43 (30-101)	53 (25-95)	0.030*
C-LDL (mg/dL)	113 (49-239)	108 (41-197)	NS	131 (77-239)	108 (41-197)	0.009*
Triglicéridos (mg/dL)	169.5 (51-1652)	79 (24-164)	<0.01*	221 (65-1652)	91 (24-1087)	<0.01*

Los resultados se reportan como mediana (mínimo-máximo) a excepción de la cintura que se reporta como media ± desviación estándar; * estadísticamente significativo por prueba de U de Mann-Whitney; ¹ estadísticamente significativo por *t* de Student de muestras independientes (*p*<0.05); NS: no significativo.

Tabla 6. Comparación clínica y bioquímica de los pacientes con y sin síndrome metabólico utilizando tres o cuatro criterios de NCEP:ATPIII

Parámetro	Síndrome metabólico NCEP:ATPIII					
	3 factores	Sin síndrome	<i>P</i>	4 factores	Sin síndrome	<i>p</i>
Edad (años)	35 (19-68)	26 (16-65)	<0.01*	36 (25-68)	27 (16-65)	0.001*
Tiempo de evolución (años)	14 (1-29)	11 (0-31)	0.03*	13 (1-28)	11 (0-31)	NS
Unidades de insulina basal	44 (11-74)	40 (14-72)	NS	44 (30-74)	40 (11-72)	NS
Unidades de insulina prandiales	9.5 (2-30)	11 (2-35)	NS	10 (3-30)	11 (2-35)	NS
Peso (kg)	64.3 (43-106)	62.5 (38.7-104.5)	NS	72.5 (51-106)	61.5 (38.7-104.5)	0.004*
IMC (kg/m²)	25.6 (17.9-35.4)	23.5 (18.2-38)	0.006*	29 (20.4-25.4)	23.7 (17.9-38)	<0.01*
Cintura (cm)	89.9 ± 11.9	81.7 ± 9	0.002 ¹	94.5 ± 12	82.2 ± 9.2	0.002 ¹
HbA1c (%)	9.3 (2.9-14.8)	8.6 (6.1-15.3)	NS	9.3 (5.6-13.4)	8.6 (2.9-15.3)	NS
Glucosa (mg/dL)	148 (23-493)	145 (21-493)	NS	150 (48-347)	140 (21-493)	NS
Colesterol total (mg/dL)	213 (135-617)	183 (102-290)	0.001*	245 (154-350)	184 (102-617)	<0.01*
C-HDL (mg/dL)	44 (25-101)	54 (31-95)	<0.01*	43 (30-101)	53 (25-95)	0.053*
C-LDL (mg/dL)	124 (55-239)	108 (41-197)	0.001*	138 (77-239)	108 (41-197)	0.005*
Triglicéridos (mg/dL)	209 (56-1652)	83 (24-268)	<0.01*	221 (134-1652)	92 (24-1087)	<0.01*

Los resultados se reportan como mediana (mínimo-máximo) a excepción de la cintura que se reporta como media ± desviación estándar; * estadísticamente significativo por prueba de U de Mann-Whitney; ¹ estadísticamente significativo por *t* de Student de muestras independientes (*p*<0.05); NS: no significativo.

DISCUSIÓN

Anteriormente las complicaciones microvasculares, específicamente la presencia de nefropatía diabética constituía el principal factor de riesgo de morbi-mortalidad en los pacientes con DT1 (29). Sin embargo, actualmente los pacientes con DT1 presentan características metabólicas y clínicas que los hacen vulnerables al desarrollo de complicaciones macrovasculares, tal como sucede en los pacientes con DT2. De hecho, la presencia de Hipertensión Arterial Sistémica, de dislipidemias como la hipoalfalipoproteinemia o hipertrigliceridemia y de obesidad central en pacientes con DT1 ha llevado a acuñar el término de “Doble Diabetes” o “Diabetes Mellitus tipo 3” (36). El objetivo principal en el presente estudio fue caracterizar la población de pacientes que forman parte de la Clínica de DT1 del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI e identificar algunos factores de riesgo cardiovascular agrupados dentro del síndrome metabólico. Se identificaron ciento cuarenta pacientes previamente diagnosticados con DT1, diez de los cuales tenían algunos de los criterios de exclusión (seis por falta de seguimiento en la consulta externa y cuatro por ser pacientes de primera valoración sin la información completa para su inclusión en el estudio) por lo que únicamente se analizaron las características clínicas y bioquímicas de 130 pacientes. Se observó que el 66% de la población es del sexo femenino, con una edad de 29.5 años, con IMC de 24.3 kg/m² y perímetro de cintura de 83.8 cm; se observó que las mujeres tienen un promedio de 82.4 ± 10.5 cm de perímetro, cifra que se encuentra por arriba de la referida como “normal” de acuerdo a la International Diabetes Federation (IDF), la cual establece como punto de referencia 80 cm para mujeres y 90 cm para hombres. Esta cifra es usualmente utilizada en estudios realizados a la población mexicana, aunque inicialmente este parámetro fue adaptado a la población surasiática y posteriormente se adaptó a la población latinoamericana por falta de información que correlacionara algunos puntos de corte con riesgo cardiovascular (53). Alonso y cols. analizaron 1036 mexicanos sanos y encontraron una débil asociación entre los puntos de corte de perímetro abdominal establecidos por los criterios de la IDF y de la AHA/NHLBI con otros factores de riesgo de síndrome metabólico y determinaron que la mayor especificidad y sensibilidad (utilizando análisis ROC) se obtuvo con la cifra de ≥ 98 cm para hombres y ≥ 84 cm en mujeres, lo cual modificó la prevalencia de síndrome metabólico (54).

Considerando lo anterior, la prevalencia de síndrome metabólico reportada en nuestro estudio podría modificarse al adaptarse a estos puntos de corte.

En cuanto al estilo de vida de los pacientes analizados, se encontró que hasta un 67% llevan una dieta indicada por el servicio de Nutrición de nuestra unidad, con un apego de hasta 80%; además 60% de los pacientes realizan ejercicio en forma regular, es decir, más de tres veces por semana con más 30 minutos por cada sesión de ejercicio.

Respecto a las metas de tratamiento en los pacientes con DT1, el DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) comparó los efectos cardiovasculares del tratamiento intensivo contra el tratamiento convencional en pacientes con DT1. Las metas del tratamiento intensivo fueron lograr concentraciones séricas de glucosa entre 70 y 120 mg/dL antes de las comidas, menos de 180 mg/dL postprandiales y valores por arriba de 65 mg/dL en una determinación al azar a las 3:00 AM, así como una concentración de HbA1c de $\leq 6.05\%$. Las metas del tratamiento convencional fueron la ausencia de síntomas de hiperglucemia, ausencia de cetonuria, mantenimiento del crecimiento, desarrollo y peso normal, y ausencia de hipoglucemias frecuentes. Después de un seguimiento de 6.5 años, en dicho estudio se encontró que el tratamiento intensivo disminuyó el riesgo de retinopatía proliferativa en un 47%, el riesgo de microalbuminuria en un 43% y el riesgo de neuropatía en un 69%. Además, se observó una incidencia tres veces mayor de hipoglucemia y un 33% de incremento en el riesgo de ganancia de peso (55). Considerando lo anterior, la ADA sugiere que el objetivo de tratamiento es mantener una HbA1c menor a 7% y la ACE (American College of Endocrinology) menor de 6.5% (56,57). Sin embargo, el promedio de HbA1c en pacientes americanos es de 7.5 a 9.5%, por lo que aún es cuestionable la utilidad práctica de dichas cifras. En la población mexicana encontramos que el rango varía entre 7.8 a 10.2%, con una mediana de 8.7%, esto concuerda con lo reportado por Hernández-Romieu y cols., los cuales determinaron que en pacientes con DT2 la concentración de HbA1c fue de más de 9.5% en el 50% de los 947 pacientes analizados. Además, encontraron que en pacientes menores de 40 años la concentración de HbA1c fue de 8.6%, de 51 a 55 años de 9.8% y mayores de 70 años de 8.4% (forma de U invertida con respecto a la edad) (58). En este estudio, observamos que la mayoría de

nuestros pacientes a pesar de contar con seguimiento cada tres meses y apego al tratamiento permanecieron sin alcanzar la meta en el control de la HbA1c. Lo anterior es semejante a lo reportado por López-Maldonado y *cols.* (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán), quienes encontraron que solo el 12.9% de los pacientes con DT1 alcanzaron la meta de HbA1c propuesta por la ADA (59).

Con respecto al tratamiento, encontramos que 52% de nuestros pacientes se encuentran en manejo con insulina intermedia humana (dosis fraccionadas en $\frac{3}{4}$ de dosis total por la mañana y $\frac{1}{4}$ de dosis total por la noche) y 44% en manejo con insulina glargina (monodosis o dividida en dos dosis); con una dosis promedio diaria de 40.6 unidades (0.64 ± 0.21 Unidades/kg de peso/día, aproximadamente). Esta dosis concuerda con el promedio de dosis encontrado en otros estudios, por ejemplo hasta 59.6% de los pacientes en el estudio de Baez y *cols.* utilizaron entre 50 a 100 unidades por día (44) o bien en el estudio de Chillaron y *cols.*, los cuales utilizaron hasta 0.71 ± 0.3 U/kg/día (29). Sin embargo durante el seguimiento de los pacientes se encontró que gran parte del descontrol metabólico reside en las cifras de glucosa postprandiales, de tal manera que se inició tratamiento con insulina prandial (insulina rápida 29%, lispro 57% o ambas en 4%) en 90% de los pacientes, con una dosis de 11.9 ± 6.8 unidades por día. El tratamiento con insulina glargina o NPH ha generado controversia, de tal forma que existen estudios como el de White y el grupo 4030 que apoyan el uso de glargina al encontrar menos variabilidad en las cifras de glucosa, sin encontrar diferencias significativas en la reducción de las cifras de HbA1c en comparación con NPH (60). Otros estudios como el de Johansen y *cols.* encontraron que el cambio de insulina NPH a glargina logró la disminución de las cifras de HbA1c en 0.4%, sin diferencias en la incidencia de hipoglucemias (61). Estos hallazgos también fueron observados en el metaanálisis de Monami y *cols.* (62). En contraste, Dora y *cols.* debaten el uso de insulina glargina, refiriendo que no existen diferencias a comparación con insulina NPH y que el costo de cada frasco limita su uso en muchos países (63). Otros, refieren que el uso de glargina añade el beneficio de una única aplicación a diferencia de las dos aplicaciones requeridas en el tratamiento con NPH. Sin embargo, se sabe que un 25 a 33% de los pacientes en manejo con glargina, requieren de una segunda aplicación (64). En la población mexicana no se ha determinado si existe algún beneficio en el uso de

insulina glargina o NPH y existe la tendencia hacia el uso de insulina glargina junto con tratamiento prandial con insulina lispro.

Analizando el resto de parámetros bioquímicos en nuestra población, encontramos una variación notable en las cifras de triglicéridos y colesterol total. Así, encontramos que el 53% de nuestros pacientes no tienen dislipidemia mientras que el 23% tienen hipoalfalipoproteinemia (el patrón de dislipidemia más común en la población mexicana) y hasta el 11% tienen hipertrigliceridemia. La prevalencia de hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia es similar a la encontrada en el estudio de Baez y cols. (25% para ambas dislipidemias) (44), difiriendo de la referida en los estudios de Chillaron y cols. (6% de hipertrigliceridemia y 16.9% de hipoalfalipoproteinemia) (29) y Clausen y cols. (6% de hipertrigliceridemia) (65). Por otra parte, 21% de nuestros pacientes con DT1 tienen HAS, cifra que concuerda con los estudios de Baez (23%) y difiere con los estudios de Chillaron y cols. (36.3%), y Clausen y cols. (41%) (44, 29, 65).

En cuanto a las complicaciones crónicas, encontramos que 56% tienen nefropatía diabética, 39% de los pacientes tienen retinopatía, en su mayoría del tipo proliferativa (26%) y 17% de los pacientes tienen neuropatía. Las cifras de nefropatía difieren de las reportadas en la población americana, en donde el 25 al 40% de los pacientes con DT1 presentan nefropatía diabética. En nuestra población solo el 5% se encuentra en estadios terminales, mientras que la mayoría se encuentran en estadios 2 (24%) y 3 (18%). Por otra parte, se sabe que la población americana con más de 15 años de evolución de la DT1, presenta hasta un 25% retinopatía diabética, hecho que concuerda con lo encontrado en nuestra población. Finalmente la prevalencia de neuropatía diabética es menor a la encontrada en estudios como el de Albers y cols., el cual analizó la población del EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) encontrando una prevalencia del 25% en pacientes con tratamiento intensivo y 35% con tratamiento convencional (66). Por otra parte, los datos encontrados en nuestra población, difieren ampliamente de lo encontrado en la población española, donde la prevalencia de nefropatía, retinopatía y neuropatía es de 5.5, 14.3 y 12.1% respectivamente y de las cifras documentadas en el EURODIAB en donde

la prevalencia de retinopatía, microalbuminuria y polineuropatía fue de 7.6, 10.4 y 4.3% respectivamente (67).

Posteriormente, agrupamos las patologías de acuerdo a las diferentes clasificaciones de síndrome metabólico. Una de las más utilizadas, es la de la NCEP:ATPIII y una de las más novedosas es la de la AHA/NHLBI. Ambas coinciden en casi todos los puntos de corte, pero la última ajusta el perímetro de la cintura de acuerdo al tipo de población estudiado, (esto ya había sido utilizado por la clasificación de la IDF). Con ello, mediante la clasificación de la AHA/NHLBI, 37.5% de los pacientes tienen SM utilizando tres criterios y 14.5% al utilizar más de tres criterios. Adicionalmente, utilizando tres de los criterios de la NCEP:ATPIII, el 25% de los pacientes presentan SM a comparación con 11.5% utilizando más de tres criterios. Lo anterior concuerda con la prevalencia de SM referida en estudios como el del Metascreen Writing Committee en donde se encontró una prevalencia de 24.5% (41) y con el Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study en donde se encontró una prevalencia de 12% utilizando la clasificación de la NCEP:ATPIII (42), y difiere con la prevalencia encontrada por Chillaron y cols. del 31.9% (29).

En el presente estudio también se comparó la prevalencia de HAS, hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia en los pacientes con y sin síndrome metabólico, encontrando que 42% y 54% de los pacientes usando tres criterios de AHA/NHLBI y de NCEP:ATPIII eran hipertensos, cifra que se incremento hasta en un 73% utilizando cuatro criterios de ambas clasificaciones, esta cifra concuerda con lo encontrado por Chillaron y cols. (29), que utilizaron los criterios de NCEP:ATPIII (72%) y difiere con lo determinado por Momesso y cols. que utilizaron los criterios de la OMS (65%) (68). Por otra parte, se encontró que entre 68 a 78% de nuestros pacientes con síndrome metabólico tienen hipoalfalipoproteinemia utilizando los criterios de la AHA/NHLBI y utilizando los criterios de NCEP:ATPIII hasta un 80%, cifra que de nuevo concuerda con lo encontrado en la población española (93%) (29). Finalmente, la prevalencia de hipertrigliceridemia en nuestra población con síndrome metabólico (68% a 84% utilizando tres y cuatro criterios de la AHA/NHLBI y 75 a 93% utilizando los criterios de NCEP:ATPIII) es mucho mayor a lo referido en la literatura (20% utilizando los criterios de NCEP:ATPIII). Es importante señalar además que la presencia de

síndrome metabólico tuvo un fuerte impacto en el desarrollo de retinopatía diabética, de tal forma que 62% a 78% de los pacientes usando los criterios de la AHA/NHLBI y 69% a 80% usando los criterios de la NCEP:ATPIII padecen alguna forma de retinopatía. Sin embargo, no encontramos diferencias en el desarrollo de otras complicaciones crónicas.

Algunos factores de riesgo referidos por Teupe y Bergis en 1991 (36) para el desarrollo de doble diabetes son: el aumento del IMC, la distribución central de la grasa corporal, el patrón de dislipidemia de hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia, la mayor edad y tiempo de diagnóstico; todos estos factores fueron estadísticamente significativos en nuestra población. Sin embargo, otros factores de riesgo como los antecedentes heredofamiliares, el uso de dosis más elevadas de insulina y el tabaquismo, no fueron diferentes en los pacientes con y sin síndrome metabólico.

Las diferentes patologías que constituyen el síndrome metabólico, comparten en su fisiopatología la resistencia a la insulina. Esta condición también se presenta en los pacientes con DT1 y puede explicar los altos requerimientos de insulina necesarios para controlar las cifras de glucosa, provocando la sobreinsulinización en los pacientes que la padecen. Se observó que en los pacientes con DT1 de nuestro servicio, el uso del sistema de conteo de carbohidratos aunado a malos hábitos alimenticios, constituye un factor agravante de la sobreinsulinización. Este aumento considerable en las concentraciones de insulina provoca la activación de la enzima 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, cuya principal localización es el tejido adiposo. Esta enzima cuyo principal mecanismo de acción es la formación de esteroides (conversión de cortisona a cortisol) también ha sido implicada en la diferenciación de células estromales en adipocitos y en el incremento en las cifras de ácidos grasos libres y triglicéridos, favoreciendo el desarrollo de obesidad central (39). Resultaría de gran utilidad el cuantificar la expresión de esta enzima y compararla entre el grupo de pacientes con y sin síndrome metabólico, ya que no existe un reporte actual que determine su papel en pacientes con DT1.

Adicionalmente, cifras elevadas de insulina favorecen la actividad de lipoproteinlipasa (LPL) en los capilares de tejidos como músculo e hígado, incrementando las cifras de ácidos grasos libres

circulantes, que también han sido implicados en el desarrollo de resistencia a la insulina. Se ha involucrado el efecto de los ácidos grasos libres circulantes sobre la cascada de fosforilación de treonina y serina del receptor de insulina o sobre un incremento energético (incremento de acetil coenzima A) que contribuye a la regulación a la baja en la actividad enzimática implicada en la glucólisis Ciclo de Reaven) (70). Por último, es importante mencionar que la expectativa de vida de los pacientes con DT1 se ha incrementado, por lo que se encuentran expuestos a hiperglucemia crónica que también puede contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina.

Identificar a los pacientes con DT1 y síndrome metabólico tiene dos objetivos, en primer lugar establecer el pronóstico cardiovascular a largo plazo y proponer alguna estrategia terapéutica. Así, Pambianco *y cols.* (Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complication Study), encontró que la presencia de síndrome metabólico incrementa el riesgo de nefropatía, arteriopatía y enfermedad coronaria (42). Además, Thorn *y col.* analizaron a 3783 pacientes con DT1 del FinnDiane Study (Finnish Diabetic Nephropathy) iniciado en 1997 y utilizando las definiciones de síndrome metabólico por la OMS, la NCEP:ATPIII y la IDF encontró que las personas con síndrome metabólico definido por la OMS, tenían un incremento en nueve veces en el riesgo de mortalidad y en seis veces el riesgo de enfermedad coronaria e insuficiencia renal.(27). Otros estudios como el EURODIAB, encontraron una incidencia de 1% de enfermedad cardíaca en pacientes con DT1 de 15 a 60 años, utilizando como factores predictores la hipertrigliceridemia, la hipoalfalipoproteinemia y la hipertensión arterial (67). Otros autores como Soedamah-Muthu *y cols.*, analizaron a 7000 pacientes con DT1 en Reino Unido encontrando un riesgo relativo de eventos cardiovasculares de 3.6 (95% IC 2.9-4.5) en hombres y de 7.7 (95% IC 5.5-10.7) en mujeres (31), mientras que los resultados del Metascreen en población italiana reportaron un 54.2% de prevalencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes con DT1 y síndrome metabólico definido mediante criterios de la AHA/NHLBI y 64.4% usando los criterios de la IDF (41).

Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo mediante el cual la DT1 aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares, se ha difundido la teoría de la “ateroesclerosis acelerada” y de hecho, se han encontrado diferencias en el grado de calcificación de la arteria coronaria en pacientes con y

sin síndrome metabólico. Un estudio reciente publicado por Momesso y cols., correlacionó la presencia de síndrome metabólico y obesidad central con un incremento en el grosor del tejido adiposo epicárdico, una forma de tejido adiposo que se deposita alrededor del corazón y las arterias coronarias subepicárdicas, que se ha asociado con obesidad central y es un factor predictor de enfermedad coronaria (70).

Ante esta panorámica es necesario preguntarnos: ¿qué tratamiento seguir para disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares? Hamilton y cols., establecieron que el uso concomitante de metformina disminuye los requerimientos de insulina y los niveles de HbA1c en una población de adolescentes (de aproximadamente 16 años) con pobre control glucémico (71). Lo anterior fue confirmado más tarde por Khan en pacientes con sobrepeso (72). Sin embargo, un metaanálisis más reciente, encontró que el uso de metformina se asocia con disminución los requerimientos de insulina pero no con la mejoría en el control glucémico (73). Otros medicamentos como rosiglitazona no han mostrado mejoría en estos parámetros y se han asociado con ganancia de peso secundaria a retención hídrica. Finalmente, en la actualidad no existen estudios que definan un tratamiento para la población creciente de pacientes con DT1 y síndrome metabólico. En una segunda etapa de este estudio propondremos utilizar alguno de los fármacos sensibilizadores de insulina en los pacientes identificados con doble diabetes, para evaluar si existen mejorías en el control bioquímico y disminución en las dosis de insulina requeridas.

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio, es que no contamos con un parámetro que determine de forma cuantitativa la presencia de resistencia a la insulina en los pacientes identificados con síndrome metabólico. Si bien la prueba más sensible para determinar la presencia de resistencia a la insulina la constituye el clamp euglucémico hiperinsulinémico, no constituye una herramienta adecuada en los pacientes con DT1 al ser una prueba invasiva y costosa. De la misma manera, es imposible calcular el HOMA-IR (Homeostasis Model of Assesment – Insulin Resistance) ya que los pacientes se encuentran en manejo con insulina, con la imposibilidad de suspender su uso. Una herramienta utilizada en la actualidad es el cálculo de la

tasa estimada de disposición de glucosa (eGDR por sus siglas en inglés), que se basa en parámetros clínicos y bioquímicos:

$$\text{eGDR (mg/kg/min)} = 24.31 - 12.22 (\text{Índice cintura/cadera}) - 3.29 (\text{HAS} = 1 \text{ ó } 0) - 0.57 (\text{HbA1c})$$

Aplicando esta fórmula se encontraron niveles menores en pacientes con criterios de síndrome metabólico (74). Esto ya había sido definido por Chillaron *y cols.*, quienes observaron una eGDR de 6.19 ± 1.5 mg/kg/min en pacientes con síndrome metabólico en comparación con una eGDR de 9.93 ± 1.6 mg/kg/min en aquellos que no lo presentaban (75). Sin embargo, no existe algún estudio que defina estos parámetros en la población mexicana. Otras herramientas utilizadas recientemente para definir resistencia a la insulina en población mexicana, como el producto de triglicéridos-glucosa (TyG), resultan poco adecuadas en pacientes con DT1 en donde los patrones de glucosa y triglicéridos varían ampliamente, inclusive en determinaciones tomadas de forma seriada (76).

Otra limitante está dada por el diseño de estudio, de tal forma que se requiere el análisis de la evolución cardiovascular de los pacientes con y sin síndrome metabólico mediante un estudio longitudinal. Sin embargo, este estudio constituye uno de los primeros realizados en la población mexicana que vincula la presencia de DT1 y síndrome metabólico.

Conclusión

En los pacientes con DT1, existe un incremento en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tales como hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia, HAS y obesidad/sobrepeso. Encontramos que la prevalencia de síndrome metabólico en nuestra población es de 14% a 37.5% utilizando la clasificación de la AHA/NHLBI y de 11.5% a 25% utilizando la clasificación de la NCEP:ATPIII (cuatro y tres criterios, respectivamente), siendo similar a la encontrada en la población mexicana utilizando éstos últimos criterios (11.3% para el rango de edad de 20 a 29 años) de acuerdo a la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. Ambas clasificaciones parecen ser efectivas en la detección de esta patología, si bien no existen estudios en nuestro país donde se haya utilizado los criterios de la AHA/NHLBI. De forma característica los pacientes con

“doble diabetes” tienen mayor riesgo cardiovascular al mantener cifras más elevadas de triglicéridos, C-LDL, HAS, cifras disminuidas de C-HDL y mayor perímetro abdominal. Si bien estos parámetros nos orientan a un peor pronóstico a mediano y largo plazo en los pacientes con síndrome metabólico, se requieren estudios prospectivos que evalúen la incidencia de complicaciones cardiovasculares en nuestra población. Este es el primer estudio que analiza las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con DT1 y el primero en establecer la prevalencia de la doble diabetes en México.

REFERENCIAS

- 1) Weiss M. Proinsulin and the genetics of Diabetes Mellitus. *J Biol Chem* 2009; 284(29): 19159-19163.
- 2) Kuri-Morales P y cols. Uso de insulina en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2007; 15(2): 75-103.
- 3) Bastarrachea RA, Laviada-Molina H, Machado-Domínguez I, Kent K, López-Alvarenga JC, Comuzzie AG. El receptor de insulina como objetivo farmacogenómico: potenciando su señalización intracelular. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2005; 13(4): 180-189.
- 4) Aittoniemi J, Fotinou C, Craig TJ, de Wet H, Proks P, Ascroft FM. SUR1: a unique ATP-binding cassette protein that functions as an ion channel regulator. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2009; 364(1514): 257-267.
- 5) Henquin JC. Regulation of insulin secretion: a matter of phase control and amplitude modulation. *Diabetologia* 2009; 52(5): 739-751.
- 6) Hellman B. Pulsatility of insulin release- a clinically important phenomenon. *Ups J Med Sci* 2009; 114(4):193-205.
- 7) Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S, Polnsky KS. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest* 1991; 88(3): 934-942.
- 8) Velásquez DA, Beiroa D, Vázquez MJ, Romero A, López M, Diéguez C, Nogueiras R. Central GLP-1 actions on energy metabolism. *Vitam Horm* 2010; 84:303-317.
- 9) Asmar M. New physiological effects of the incretin hormones GLP-1 and GIP. *Dan Med Bull* 2011; 58(2):B4248.
- 10) Sutherland DE, Goetz FC, Najarian JS. Pancreas transplants from related donors. *Transplantation* 1984; 38(6): 625-633.
- 11) Nicholas D, Odumusu O, Langridge WH. Autoantigen based vaccines for type 1 diabetes. *Discov Med* 2011; 11(59): 293-301.
- 12) Wherret DK, Daneman D. Prevention of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009; 38(4): 777-790.

- 13) Gillespie K. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ* 2006; 175(2): 165-170.
- 14) Kantárová D, Buc M. Genetic susceptibility to type 1 Diabetes Mellitus in Humans. *Physiol. Res.* 2007; 56: 255-266.
- 15) Jones EY, Fugger L, Strominger JL, Siebold CH. MHC class II proteins and disease: a structural perspective. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:271-282.
- 16) Buc M. A review: The major histocompatibility complex in man. *Folia Biol (Praha)* 1993; 39(5): 223-242.
- 17) Kantárová D, Buc M. Genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in humans. *Physiol Res* 2007; 56(3): 255-266.
- 18) Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G, Nerup J, Pociot F, *et al.* The Type 1 Diabetes Genetic Consortium: Type 1 Diabetes: evidence for susceptibility loci from four genome-wide linkage scans in 1435 multiplex families. *Diabetes* 2005; 54: 2995-3001.
- 19) Redondo MJ, Kawasaki E, Mulgrew CL, Noble JA, Erlich HA, Freed BM, *et al.* DR- and DQ-associated protection from Type 1a diabetes: comparison of DRB1*1401 and DQA1*0102-DQB1*0602*. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 85: 3793-3797.
- 20) Barrat BJ, Payne F, Lowe CE, Hermann R, Healy BC, Harold D, *et al.* Remapping the insulin gene/IDDT2 locus in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1884-1889.
- 21) Pociot F, Akolkar B, Concannon P, Erlich H, Julier C, Morahan G, *et al.* Genetics of type 1 Diabetes: What's next? *Diabetes* 2010; 59: 1561-1571.
- 22) Kukko M, Kimipaki T, Korhonen S, Kupila A, Simell S, Veijola R, *et al.* Dynamics of diabetes-associated autoantibodies in young children with human leukocyte antigenconferred risk of type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2712-2717.
- 23) Noel PJ, Boise LH, Thompson CB. Regulation of T cell activation by CD28 and CTLA4. *Adv Exp Med Biol* 1996; 406: 209-217.
- 24) Ueda H, Howson JM, Esposito L, Heward J, Snook H, Chamberlain G, *et al.* Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003; 423: 506-511.

- 25) Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Chase HP, et al. Number of autoantibodies (against insulin, GAD or ICA512/IA2) rather than particular autoantibody specificities determines risk of type 1 diabetes. *J Autoimmun* 1996; 9(3): 379-383.
- 26) Krishnan S, Short K. Prevalence and significance of cardiometabolic risk factors in children with type 1 diabetes. *J Cardiometab Syndr*. 2009; 4(1): 50-56.
- 27) Thorn L, Forsblom C, Waden J, Saraheimo M, Tolonen N, Hietala K. Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Cardiovascular Disease, Mortality, and Progression of Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(5): 950-952.
- 28) Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, et al. Spectrum and Prevalence of Atherogenic Risk Factors in 27,358 Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes: Cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabetes Care* 2006;29: 218–225.
- 29) Chillarón JJ, Flores-Le-Roux JA, Goday A, Benaiges D, Carrera MJ, et al. Metabolic Syndrome and Type-1 Diabetes Mellitus: Prevalence and Associated Factors. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63(4):423-9.
- 30) Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset insulin-dependent diabetes. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 750-755.
- 31) Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. High Risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care*. 2006; 29: 798-804.
- 32) Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW. Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2528-2538.
- 33) Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37:1595-607.
- 34) DeFronzo RA, Hendler R, Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 1982; 31:795-801.

- 35) DeFronzo RA, Simonson D, Ferrannini E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (noninsulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1982; 23:313-9.
- 36) Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for «double diabetes». *Lancet*. 1991; 337:361-362.
- 37) Chillarón JJ, Goday A, Pedro-Botet. Síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 1 y resistencia a la insulina. *Med Clin (Barc)* 2008; 130(12): 466-471.
- 38) Arai K, Yokoyama H, Okuguchi F, Yamazaki K, Takagi H, et al. Association between Body Mass Index and core components of Metabolic Syndrome in 1486 patients with type 1 Diabetes Mellitus in Japan (JDDT13). *Endocrine Journal* 2008; 55(6): 1025-1032.
- 39) Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL. Metabolic Syndrome, Insulin Resistance and Cardiovascular Disease in Type-1 Diabetes Mellitus. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(1) : 125-130.
- 40) Romero CE. El síndrome metabólico. *Revista Médica del Uruguay* 2006; 22(2): 108-121.
- 41) The Metascreen Writing Committee. The metabolic Syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2701-2707.
- 42) Pambianco G, Costacou T, Orchard TJ. 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: the Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes Care*. 2007; 30:1248-54.
- 43) McGill M, Molyneaux L, Twigg SM, Yue DK. The metabolic syndrome in type 1 diabetes: does it exist and does it matter? *J Diabetes Complications* 2008; 22(1): 18-23.
- 44) Báez MS, Novik V, Alegría F, Cardemil F, Riveros R, Bofill L. Síndrome metabólico en un grupo de pacientes diabéticos tipo 1. ¿Una nueva variedad de diabetes? *Rev Méd Chile* 2009; 137: 888-893.

- 45) Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
- 46) Lerman I, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Reza A, Hernández S, Vázquez C, et al. El síndrome metabólico. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, sobre la definición, fisiopatología y diagnóstico. Características del síndrome metabólico en México. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2004; 12(3): 109-122.
- 47) Lann Danielle, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin N Am* 2007; 91: 1063-1077.
- 48) Grundy S, Cleeman J, Daniels S, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 2005; 112(17):2735–52.
- 49) Third Report of the National Cholesterol Education Program. Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication, 2002.
- 50) Meijer JW, Bosma E, Lefrandt J, Links T, Smit AJ, Stewart RE, et al. Clinical diagnosis of diabetic polyneuropathy with the diabetic neuropathy symptom and diabetic neuropathy examination scores. *Diabetes Care* 2003; 26: 697-701.
- 51) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis*; 39(suppl 1): S1-266, 2002.
- 52) Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinic diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110(9): 1677-1682.
- 53) Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition: a consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23:469–480.

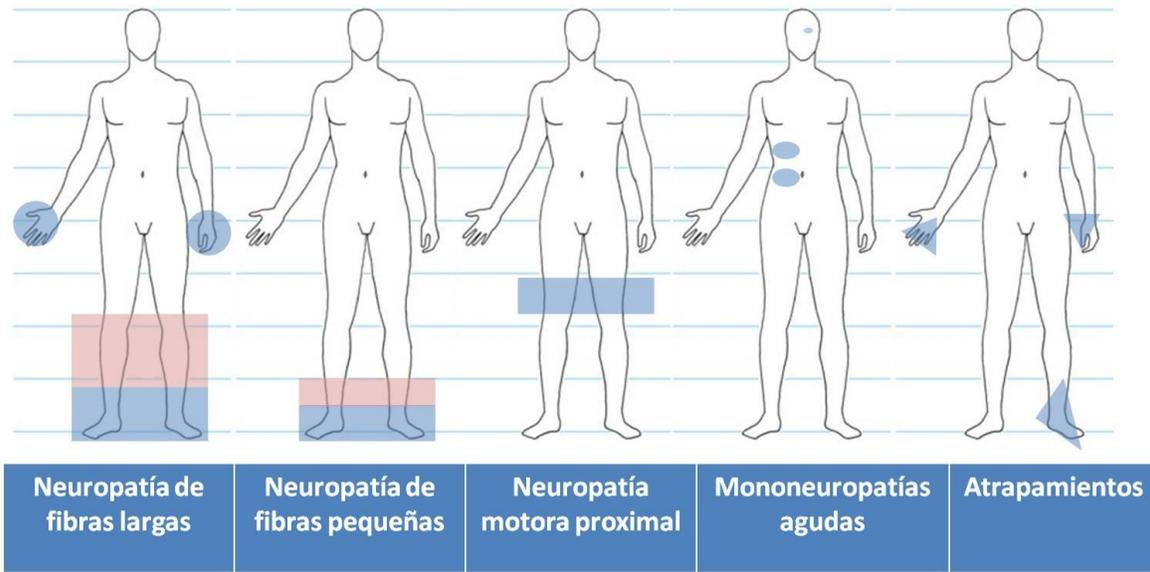
- 54) Alonso AL, Munquía-Miranda C, Ramos-Ponce D, Hernández-Saavedra D, Kumate J, Cruz M. Waist perimeter cutoff points and prediction of metabolic syndrome risk. A study in a Mexican population. *Arch Med Res* 2008; 39(3): 346-351.
- 55) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *NEngl J Med* 1993; 329:977–986.
- 56) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2011. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 1: S11-S61.
- 57) Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handselman Y, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endoc Prac* 2007; 13 Suppl 1: 1-68.
- 58) Hernández-Romieu AC, Elnecavé-Olaiz A, Huerta-Urbe N, Reynoso-Noverón N. Analysis of population survey for determining the factors associated with the control diabetes mellitus in Mexico. *Salud Publica Mex* 2011; 53(1): 34-39.
- 59) López-Maldonado FJ, Reza-Albarrán AA, Suárez OJ, Villa AR, Ríos-Vaca A, Gómez-Pérez FJ, Rull JA. Degree of control of cardiovascular risk factors among a patient population with diabetes mellitus type 1 and 2. *Gac Med Mex* 2009; 145(1): 1-6.
- 60) White NH, Chase HP, Arslanian S, Tamborlane WV; 4030 Study Group. Comparison of glycemic variability associated with insulin glargine and intermediate-acting insulin when used as the basal component of multiple daily injections for adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(3): 387-393.
- 61) Johansen OE, Vanberg PJ, Kilhovd BK, Jørgensen AP. Changing basal insulin from NPH to detemir or glargine in patients with type 1 diabetes and a history of severe hypoglycemia. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):121-128.
- 62) Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11(4):372-378.

- 63) Dora JM, Scheffel RS. Theoretical pharmacokinetic advantages and methodological flaws: glargine is not superior to NPH insulin in children with type 1 diabetes Mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010; 54(1):81-83.
- 64) Albright ES, Desmond R, Bell DS. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin injection to once- or twice-daily injections of insulin glargine in type 1 diabetic patients using basal/bolus therapy. *Diabetes Care.* 2004; 27:632–633.
- 65) Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, *et al.* Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(7):2464-2470.
- 66) Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA, *et al.*; Diabetes Control and Complications Trial /Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care.* 2010; 33(5):1090-1096.
- 67) Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: "double diabetes" in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 2007; 30(3):707-712.
- 68) Momesso DP, Bussade I, Lima GA, Fonseca LP, Russo LA, Kupfer R. Body composition, metabolic syndrome and insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011; 55(3):189-193.
- 69) Lann D, LeRoith D. Insulin Resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin N Am* 2007; 91: 1063-1077.
- 70) Momesso DP, Bussade I, Epifanio MA, Schettino CD, Russo LA, Kupfer R. Increased epicardial adipose tissue in type 1 diabetes is associated with central obesity and metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 91(1): 47-53.

- 71) Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, Finegood D, Daneman D. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2003; 26(1):138-143
- 72) Khan AS, McLoughney CR, Ahmed AB. effect of metformin on blood glucose control in overweight patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2006; 23(10):1079-1084.
- 73) Vella S, Buetow L, Royle P, Livingstone S, Colhoun HM, Petrie JR. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia*. 2010; 53(5):809-820.
- 74) Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes* 2000; 49:626–632.
- 75) Chillarón JJ, Goday A, Flores-Le-Roux JA, Benaiges D, Carrera MJ, Puig J, Cano-Pérez JF, Pedro-Botet J. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(9):3530-3534.
- 76) Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, Jacques-Camarena O, Rodríguez-Morán M. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(7): 3347-3351.

ANEXO 1

Escala de Neuropatía diabética The San Antonio Convention (50)



ANEXO 2

Nefropatía diabética The National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI, 51)

Estadio	Tasa de filtración glomerular
1	90 mL/min/1.73 m ²
2	60-89 mL/min/1.73 m ²
3	30-59 mL/min/1.73 m ²
4	15-29 mL/min/1.73 m ²
5	<15 mL/min/1.73 m ² o paciente en hemodiálisis o diálisis peritoneal

ANEXO 3

International Classification of Diabetic Retinopathy (52)

Nivel de severidad	Hallazgos en oftalmoscopia dilatada
Sin retinopatía	Sin anomalías
Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) leve	Microaneurismas (MA) con Hemorragias intrarretinianas leves (HI).
RDNP moderada	Más que microaneurismas, menos que la RDNP severa
RDNP severa	Cualquiera de los siguientes: 1) MA y HI severas en 4 cuadrantes 2) Arrosamiento venoso en 2 o más cuadrantes 3) Anomalías vasculares intrarretinianas en al menos un cuadrante
Retinopatía diabética proliferativa (RDP) inicial	Neovascularización (NV) extrapapilar en áreas de hemorragia vítrea o pre retiniana NV papilar de extensión inferior a la cuarta parte del área papilar.
RDP con características de alto riesgo	NV papilar igual o mayor a la cuarta parte del área papilar.
RDP severa/avanzada	Hemorragias de vítreo extensas, desprendimiento traccional macular, glaucoma neovascular , ptisis bulbi.

ANEXO 4



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SXXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
Hoja de Registro Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1



Nombre: _____
Número de afiliación: _____
Edad: _____ años _____ meses Sexo: _____
Escolaridad: _____ Ocupación: _____
Dirección: _____
Teléfono: _____ Correo electrónico: _____
Residente o MB que registra _____

Antecedentes Heredo-Familiares

DM 1 (si) (no) _____ Enfermedad tiroidea (si) (no) _____
DM 2 (si) (no) _____ Hipertensión arterial (si) (no) _____
Obesidad (si) (no) _____ Cáncer (si) (no) _____
Dislipidemias (si) (no) _____ Autoinmunes (si) (no) _____
Otras: _____

Antecedentes personales no patológicos:

a) Dieta (si) (no) _____ Apego (si) (no) _____ Kcal : _____
b) Ejercicio (si) (no) Tipo _____ Frecuencia _____
c) Tabaquismo (si) (no) Edad de inicio _____ # de años _____ # de cigarros _____ IT _____
d) Alcoholismo (si) (no) Edad de inicio _____ # de años _____ frecuencia _____
e) Otras toxicomanías _____

Antecedentes personales patológicos

a) Edad de diagnóstico: _____ Tiempo de evolución a la primera valoración _____
b) Inició con: CAD () Infección () Otro _____
c) Nefropatía diabética * () KDOQI/MDRD _____ Tiempo de evol. _____
Tratamiento: _____
d) Retinopatía diabética * () Proliferativa () No proliferativa () Fotocoagulación con laser ()
Tiempo de evol. _____ Otro tratamiento _____
e) Fondo de ojo si () no () Fecha _____
Diagnóstico _____
f) Neuropatía diabética * () Tipo _____ Tiempo de evol. _____
Reporte de EMG _____
g) Uso de bitácora si () no ()
h) Uso de hipoglucemiantes si () no () tipo _____ frecuencia _____
i) Esquema de insulina 1. Rápida () 2. Lispro () 3. Otros _____
Describa el esquema empleado:
j) Hipoglucemia con esquema actual si () no () Frecuencia _____ (describir por día o semana)
k) Hipertensión arterial si () no () Tiempo de evolución _____
Tratamiento: _____
l) Dislipidemia si () no () Tiempo de evol. _____ Tratamiento _____
m) Enfermedades tiroideas si () no () Tipo _____ Tiempo de evol _____
Tratamiento: _____
n) Obesidad / sobrepeso si () no () Tiempo de evol. _____
Tratamiento: _____
o) Esteatosis hepática si () no () Tiempo de evol. _____
Tratamiento: _____
p) Otras enfermedades: _____
Tratamiento: _____
q) Fármacos empleados y no incluidos en párrafos anteriores _____

ANEXO 6

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Consentimiento informado para pacientes de la consulta externa de Endocrinología en participación voluntaria en el proyecto de investigación **“EVALUACIÓN DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1”**

NOMBRE _____

NUMERO DE AFILIACIÓN _____

LUGAR Y FECHA _____

Declaro que me han brindado información amplia, precisa y con lenguaje entendible. Se han aclarado mis dudas sobre el trabajo de investigación que se efectuará, de la entrevista clínica que se me realizará, así como de los estudios de laboratorio que se me realizarán en esta unidad. Por lo que he comprendido las explicaciones siguientes:

- 1.- Durante la entrevista se realizará interrogatorio dirigido para obtención de datos específicos necesarios para el estudio.
- 2.- Los estudios de laboratorio que se realizarán corresponden a determinaciones recomendadas para control de las patologías presentes en los pacientes incluidos en el protocolo.
- 3.- Que los evaluadores de dicha encuesta y quienes obtengan y procesen las muestras son profesionales de la salud y solo se utilizarán con fines de investigación.

FIRMA DEL PACIENTE

FECHA

FIRMA DEL MEDICO TRATANTE