



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“Uso de metformina en pacientes con Diabetes
Mellitus tipo 1 (DM1) y resistencia a insulina”**

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

ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A :

DRA. ELIDA YOLANDA GARCÍA ESPINOSA
Residente de cuarto año de Endocrinología



IMSS

MÉXICO, D.F.

Tutores: DR. MARIO ANTONIO MOLINA AYALA
DR. SOSA EROZA ERNESTO

FEBRERO 2013



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.

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

DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
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.

HOJA DE DATOS

1. Datos del alumno
García Espinosa Elida Yolanda 55.85.79.05.71 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Especialista en Endocrinología 511222494
2. Datos de los asesores
Molina Ayala Mario Antonio Sosa Eroza Ernesto
3. Datos de la tesis
Uso de metformina en pacientes con DM1 y resistencia a insulina 36 páginas 2013 Número de registro: R-2012-3601-112

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres Samuel y Blanca por apoyarme en cada paso del camino y ser el ejemplo, fuerza y motivación en mi vida. A mis hermanas Malva y Blanca por su paciencia y comprensión.

A mi esposo Samuel por toda la paciencia y el apoyo que me ha dado desde el día en que tuve la dicha de formar parte de su vida.

A mis amigos y compañeros: Karen por acompañarme en mis días más brillantes y en los más oscuros y por enseñarme a aceptar cuando lo que tengo es 'lo que hay'. A Carla por acompañarme estos años en tiempo yucateco. A Aldo por todo su apoyo moral, espiritual y práctico para los proyectos profesionales y personales que realicé en los últimos 2 años. A Aldito por demostrarle al mundo que la paciencia eterna existe.

A mis asesores de tesis: Dr. Mario Molina y Dr. Ernesto Sosa por guiarme en el bello camino de la investigación y la endocrinología.

A mi padre endocrinológico Dr. Moisés Mercado, que además de enseñarme endocrinología en teoría y práctica, me enseñó que ante la duda sustituir, que una no es ninguna y... otras máximas que no podrán ser escritas.

A mis profesores en el curso: Dra. Victoria Mendoza Z, Dra. Irma Hernández, Dra. Guadalupe Vargas, Dra. Ana Laura Espinosa de los Monteros, Dra. Claudia Ramírez, Dr. Baldomero González y Dr. Alex Hernández por compartir su experiencia y destrezas conmigo.

ÍNDICE

TEMA		PÁGINA
1	Resumen	6
2	Marco teórico	7
3	Justificación	11
4	Planteamiento del problema	12
5	Hipótesis	13
6	Objetivos	14
7	Pacientes y métodos	15
8	Definición de variables	16
9	Criterios de selección	19
10	Descripción del estudio	20
11	Análisis estadístico	21
12	Aspectos éticos	22
13	Resultados	23
14	Discusión	30
15	Conclusión	34
16	Anexos	35
14	Bibliografía	40
15	Anexos	26

“USO DE METFORMINA EN PACIENTES CON DM1 Y RESISTENCIA A INSULINA”

RESUMEN

Introducción. Existe una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (CV) como la obesidad, la hipertensión, la dislipidemia y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Estas enfermedades integran al síndrome metabólico, en donde el común denominador es la resistencia a la insulina; la cual favorece el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y diabetes. Los pacientes que desarrollan DM1 no están exentos de presentar resistencia a la insulina durante la evolución de su enfermedad, situación que se conoce como «diabetes doble». Este término fue acuñado en 1991 por Teupe y Bergis para referirse a un grupo de individuos con diabetes tipo 1, hijos de diabéticos tipo 2, con mayor peso corporal, mayores requerimientos de insulina y peor control metabólico.

Objetivo. Describir las características clínicas y bioquímicas y determinar la prevalencia de resistencia a la insulina 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 con resistencia a insulina. 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 18 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 resistencia a insulina se determinó la tasa de disposición estimada de insulina (eDGR) con un punto de corte establecido previamente en 6.19 mg.min⁻¹.kg⁻¹. Los datos resultantes del estudio se presentan promedio y desviación estándar en variables con distribución normal y como media y percentiles 25-75% en variables con distribución no paramétrica. 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 81 pacientes estudiados se identificó resistencia a la insulina (RI), en 18 pacientes, lo cual corresponde al 22% de la población en estudio, de ellos, 12 fueron mujeres (66.6%), y 6 hombres. La edad promedio del grupo de RI fue de 37.2 ± 13.2 años, en comparación con el grupo NRI, con edad promedio de 29.6 ± 10.4 años, con una *p*= 0.010. Dentro de los antecedentes heredofamiliares, la presencia de DM2 en familiares del grupo RI fue de 66.6% contra 55.5% en el grupo NRI, aunque sin lograr diferencia significativa. La comorbilidad más frecuente en el grupo de estudio fueron la hipertensión arterial, presente en 77% de los pacientes del grupo RI y únicamente en 14.2% del grupo NRI, con una diferencia significativa (*p*<0.001). Las complicaciones asociadas a DM2 se presentaron en ambos grupos con la siguiente frecuencia: neuropatía diabética en 44% de pacientes en grupo RI y 22.2% de pacientes en el grupo NRI, retinopatía diabética en 61.1% de pacientes del grupo RI en comparación con 31.7% de los pacientes en el grupo NRI, con una diferencia estadísticamente significativa, *p*=0.025. En cuanto a las características antropométricas, el peso promedio en el grupo de RI fue 70.98 Kg, y 64.19 Kg en el grupo NRI, con diferencia significativa (*p*=0.021). El IMC fue de 25.99 kg/m² para el grupo RI y 24 kg/m² para el grupo NRI. El índice cintura/cadera resultó con diferencia significativa, con 0.955 en el grupo RI y de 0.87 en el NRI, con *p*=0.007. El perfil de lípidos con colesterol total en el grupo RI fue 226.5 mg/dl y de 209 mg/dl en el NRI, con HDL de 50.4 mg/dL en el grupo RI y 55.7 mg/dL, aunque sin diferencias significativas en ninguno de estos parámetros, sin embargo con LDL de 136.6 mg/dL y 102.5 mg/dL respectivamente en ambos grupos, con *p*= 0.030. El nivel de triglicéridos en el grupo de RI fue 199.7 mg/dl y 110.7 mg/dl con diferencia estadísticamente significativa por *p*=0.005. La hemoglobina glucosilada en el grupo RI fue de 9.4% y de 8.36% en el NRI con diferencia significativa (*p*=0.034). Finalmente al comparar el resultado de la tasa de disposición estimada de glucosa en ambos grupos se encontró un promedio de 4.7 mg/dl/min en el grupo RI en comparación con 8.68 en el grupo NRI, con una diferencia significativa con *p*<0.001

Conclusiones: El termino doble diabetes ha ganado cada vez más atención dentro de la comunidad científica internacional. Definimos resistencia a la insulina con la determinación de eDGR. Con este método se encontró una prevalencia de doble diabetes de 22%, similar a las reportadas en series americanas. Además, en este grupo con resistencia a la insulina, se encontró síndrome metabólico en 100% de los pacientes, al identificarlo con 3 criterios según NCEP-ATPIII. En contraste, con 11.1% con el grupo NRI.

ANTECEDENTES

Existe una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (CV) como la obesidad, la hipertensión, la dislipidemia y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Estas enfermedades integran al síndrome metabólico, en donde el común denominador es la resistencia a la insulina; la cual favorece el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y diabetes. (1,2)

Este hecho tiene una enorme trascendencia clínica, ya que el reconocimiento y diagnóstico del síndrome metabólico identifica un fenotipo de pacientes con riesgo cardiovascular elevado y por lo tanto son susceptibles para recibir estrategias terapéuticas, tanto de modificación del estilo de vida como farmacológicas. La presencia de síndrome metabólico se asocia a un incremento de 5 veces de la prevalencia de diabetes tipo 2, y de 2 a 3 veces de la de enfermedad cardiovascular. (1,3)

La diabetes tipo 1 (DM1) obedece a la destrucción inmunitaria de las células beta pancreáticas, puede presentarse a cualquier edad, desde el periodo neonatal hasta la sexta década de la vida, (1,2) aunque se presenta con mayor frecuencia a edades tempranas.

La DM1 se manifiesta clínicamente después de un periodo preclínico de duración variable, durante el cual, el proceso autoinmunitario disminuye la masa de células beta de los islotes pancreáticos hasta el punto en el que los niveles de glucosa en sangre no pueden mantenerse en rangos fisiológicos. (2)

Tradicionalmente, las personas con DM1 tienen un peso normal o bajo y una tendencia tardía a la hipertensión arterial y dislipemia. Hasta hace pocos años, las principales causas de muerte en pacientes con DM1 eran las derivadas de complicaciones microvasculares, en especial la nefropatía. En los últimos años los avances en el tratamiento de la DM1 se acompañaron de descensos significativos en las tasas de mortalidad y las complicaciones microvasculares, sin embargo no se observa esta tendencia para la enfermedad cardiovascular en el paciente con DM1. (3)

Además de la resistencia a la insulina, otros factores que podrían explicar que la enfermedad cardiovascular sea la principal causa de muerte en estos pacientes son las complicaciones

crónicas de la DM1 como la nefropatía y la menor edad de inicio de la enfermedad y, en consecuencia, un periodo de exposición a los principales factores de riesgo cardiovascular más largo, junto con un deficiente control de éstos. En los últimos años las características fenotípicas y el perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes con DM1 son cada vez más similares a las de la DM2. (3)

El nexo patogénico entre el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2 y las complicaciones cardiovasculares es la presencia de hiperinsulinismo y resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina está estrechamente asociada a un gran número de factores de riesgo cardiovascular y, de forma global, a la enfermedad cardiovascular. En el Verona Diabetes Complications Study la resistencia a la insulina, determinada por el HOMA (Homeostatic Model Assessment), demostró ser un factor de riesgo tan potente como el consumo de cigarrillos, y ambos factores representaron mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular que la edad o el cociente colesterol total/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) (1,3)

Los pacientes que desarrollan DM1 no están exentos de presentar resistencia a la insulina durante la evolución de su enfermedad, situación que se conoce como «diabetes doble». (3). Este término fue acuñado en 1991 por Teupe y Bergis para referirse a un grupo de individuos con diabetes tipo 1, hijos de diabéticos tipo 2, con mayor peso corporal, mayores requerimientos de insulina y peor control metabólico que otro grupo sin los antecedentes familiares de diabetes tipo 2. (1,3,4)

La determinación del grado de resistencia a la insulina en los pacientes con diabetes tipo 1 no puede realizarse mediante métodos sencillos como el HOMA-IR, por el hecho de recibir tratamiento con insulina. Por otra parte, técnicas como el pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico resultan demasiado invasivas y costosas para su uso en la población y quedan limitadas al terreno de la investigación experimental. Ante estas dificultades, en la práctica clínica se reconoce con frecuencia a los pacientes con diabetes tipo 1 y resistencia a la insulina por sus mayores requerimientos diarios de ésta, de esta manera, los pacientes con diabetes tipo 1 y resistencia a la insulina se identificaron en un principio por sus mayores requerimientos diarios de insulina,

principalmente cuando superan 1 U/kg peso/día. Por lo tanto, a pesar de que el estándar de oro para determinar resistencia a la insulina es el clamp euglucémico hiperinsulinémico, es un método poco práctico en el ejercicio diario pues requiere instalaciones y personal especializado en este procedimiento y se requieren más de tres horas realizarlo. (4). En los últimos años se validó la tasa estimada de disposición de glucosa (TeDG), un método basado en parámetros clínicos, para estimar el grado de sensibilidad a la insulina en los pacientes con diabetes tipo 1. Es fácil de calcular y muestra una buena correlación con la sensibilidad a la insulina determinada mediante el pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico. (1,4).

Entonces, el término 'doble diabetes' no es nuevo y como ya se comentó, se usó para denotar la observación de que pacientes con DM1 que tenían historia familiar de DM2 con frecuencia requerían mayores dosis de insulina para alcanzar el control glucémico que aquellos pacientes sin historia familiar de DM2. Se encontró en ese entonces además que entre más penetrante la historia familiar de diabetes, mayor la dosis de insulina requerida por los pacientes. La hipótesis que se propuso sugirió que un subgrupo de pacientes con DM1 tenía factores de riesgo para desarrollar DM2 más tarde en su vida, pero nunca se llegó a diagnosticar DM2 pues desarrollaron antes hiperglucemia por DM1. (4)

Doble diabetes debe considerarse en pacientes con DM1 que presenten las siguientes condiciones: requieren cantidades relativamente altas de insulina para lograr metas de control glucémico. Historia familiar de DM2, en especial si existen más de dos familiares afectados.

Ganancia progresiva de peso, especialmente asociada a obesidad central, hipertensión arterial, índice de disposición de glucosa bajo, niveles bajos de colesterol HDL. (4).

Es habitual considerar que el tratamiento con insulina es el único válido en la diabetes tipo 1, sin tener en cuenta los fármacos sensibilizadores a la insulina como las biguanidas o las tiazolidinedionas (5).

La demostración de la conexión existente entre la baja sensibilidad a la insulina y la aparición de complicaciones ha dado pie a nuevos planteamientos terapéuticos. Existen reportes del uso de

metformina además de insulino terapia en pacientes con DM1 y altos requerimientos de insulina desde los años ochenta, con resultados favorables para la reducción de las dosis de insulina requerida. (4,6, 11,12)

Recientemente, estudios a corto plazo señalaron que la adición de metformina al tratamiento habitual de los pacientes con diabetes tipo 1 permitió mejorar de forma significativa la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y redujo los requerimientos de insulina hasta un 17%, y se observó una tendencia a la reducción del peso. (1,3) Sin embargo, hasta el momento la evidencia publicada de los efectos de metformina en el control metabólico de pacientes con DM1 es incompleta (5).

JUSTIFICACION

Aunque la DM1 obedece a la destrucción inmunitaria de las células beta pancreáticas y suele presentarse a edades tempranas, los pacientes que la padecen no están exentos de presentar resistencia a la insulina durante la evolución de su enfermedad, situación que se conoce como «diabetes doble». En los últimos años las características fenotípicas y el perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes con DM1 son cada vez más similares a las de la DM2. (2,4)

En la población de este centro médico, la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con DM 1 varía de acuerdo a los criterios que se usen para la clasificación y es de 14% a 37.5% de acuerdo a la clasificación de la AHA/NHLBI y de 11.5% a 25% utilizando los criterios de la NCEP: ATPIII. (13) Estos datos son similares a los reportados en series internacionales.

No se cuenta actualmente con estudios en población mexicana donde se valore el efecto de metformina en el control metabólico de pacientes con DM1 y síndrome metabólico, la llamada doble diabetes, a pesar de que esta población corresponde hasta la cuarta parte de los pacientes con DM1 de nuestra unidad, y probablemente un número similar de los pacientes con DM1 en México. Por este motivo consideramos trascendente la realización de este estudio que dará información inicial acerca de esta materia en nuestra población.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta general

- ¿Cuál es la prevalencia de la resistencia a la insulina en pacientes con DM1 en HE CMN SXXI?

Preguntas específicas

- ¿Cuáles son las características bioquímicas de los pacientes con DM1 en seguimiento en el HE CMN SXXI?
- ¿Cuál es la prevalencia de Hipertensión Arterial Sistémica en los pacientes con DM1 y resistencia a insulina?
- ¿Cuál es la prevalencia de dislipidemia en pacientes con DM1 y resistencia a insulina?
- ¿Cuál es la prevalencia de Obesidad abdominal en los pacientes con DM1?
- ¿Cuál es la prevalencia de las principales complicaciones crónicas de diabetes en pacientes con DM1 y resistencia a insulina?
- ¿Qué pacientes con DM1 se beneficiarían con la adición de un sensibilizador de insulina a su tratamiento?

HIPÓTESIS

H0: No existe fenómeno de resistencia a la insulina en pacientes mexicanos con DM1.

H1: Existe el fenómeno de resistencia a la insulina en pacientes mexicanos con DM1.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar la prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes mexicanos con DM1.

Objetivos específicos

- Identificar la prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes con DM1 de la clínica de DM1 de HE CMN SXXI.
- Identificar las características basales de la población de pacientes con DM1 en seguimiento en la consulta externa por el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Comparar los parámetros bioquímicos y clínicos en la población con DM 1 con y sin resistencia a insulina.
- Identificar a pacientes con resistencia a insulina y DT1 candidatos a uso de sensibilizadores de insulina como metformina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

- Transversal
- Descriptivo

Población de estudio

Pacientes con DM1 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 cigarrillos	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 en consulta
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 estadiificada 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

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de variable	Fuente de información
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
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 se analizaron 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 espectofotómetro 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). La concentración de C-LDL (colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad) se obtuvo mediante la fórmula de Friedewald, de la siguiente manera:

$c\text{-LDL (mg/dL)} = \text{CT mg/dL} - (\text{c-HDL mg/dL} + \text{TAG mg/dL}/5)$ siempre y cuando la concentración de TAG no excediera los 400 mg/dL. La tasa de disposición estimada de glucosa, se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula: $\text{TeDG (mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}) = 24,31 - 12,22 (\text{CCC}) - 3,29 (\text{HTA}) - 0,57 (\text{Hba1c})$. Donde: CCC es el cociente entre perímetro de cintura y cadera; HTA representa historia de hipertensión arterial, definida como una presión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg o estar en tratamiento antihipertensivo (0 = no; 1= sí), y HbA1c corresponde a la cifra de hemoglobina glucosilada en porcentaje.

Criterios para el estudio

- a) Criterios de selección: pacientes con diagnóstico de DM1, en seguimiento en la consulta externa de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI

- b) Criterios de inclusión:
 - 1. Pacientes de ambos géneros, con edad mayor de 18 años y con seguimiento regular en la consulta externa de Endocrinología de nuestro hospital en los últimos 2 años.
 - 2. Pacientes que hayan firmado consentimiento informado para participación en el estudio.

- 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 2 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. Pacientes con insuficiencia hepática. Pacientes que no firmen el formato de consentimiento informado.

- d) Criterios de eliminación: pacientes que durante el transcurso del proyecto hayan fallecido, pérdida en el seguimiento o en quienes sea imposible completar la información necesaria.

Descripción del estudio.

Se llenó una hoja de registro para pacientes con DM 1 (véase Anexo 4 y 5) donde se incluyó la ficha de identificación, antecedentes heredo familiares, antecedentes personales no patológicos como dieta, ejercicio y toxicomanías; antecedentes personales patológicos donde se incluyó 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 diagnosticadas antes del inicio del estudio como nefropatía, retinopatía o neuropatía diabética y su tratamiento; además se identificó el tipo de insulina utilizado, y dosis administradas. Además, en esta hoja se registró el peso, talla, cintura, cadera, IMC, tensión arterial y parámetros bioquímicos como concentración sérica de glucosa, TAG, CT, C-c-HDL, c-LDL y creatinina; niveles de HbA1c, y ajustes de la dosis de insulina basal y de rápida acción, se registrará 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.

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, se calculó la tasa de disposición estimada de glucosa para determinar la prevalencia de resistencia a la insulina con la fórmula:

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

Y finalmente se realizaron análisis de los datos obtenidos y comparaciones entre la población general, el grupo con resistencia a insulina y el grupo sin resistencia a la insulina determinado por la tasa disposición estimada de glucosa.

Recursos

- a) Humanos:
 - 1) Residentes 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%, para variables no paramétricas, creatinina, colesterol total, triglicéridos y c-LDL y el resto de variables con distribución normal se presenta como promedio \pm desviación estándar. Para las variables cualitativas se utilizan 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 cuando la distribución fué normal y prueba de U de Mann-Whitney para variables no paramétricas. 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 se presentó para su validación al Comité Local de Investigación en Salud, otorgándose el número: R-2012-3601-112. Todo el proyecto siguió las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

De los 130 pacientes registrados en la clínica de Diabetes mellitus tipo 1, se analizaron 81 pacientes, se excluyeron 49 pacientes por falta de seguimiento regular en la consulta, cédulas de registro con datos incompletos y pérdida de derechohabencia.

De los 81 pacientes analizados sesenta y dos pertenecen al género femenino (76.5%) y diecinueve al género masculino (23.5%). La edad promedio de los pacientes fue de 31 años, con límite inferior en 18 y superior de 69 años. El peso promedio de la población estudiada fue de 64.4 kg, la talla 1.61 m y el índice de masa corporal de 24.5 kg/m².

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desv. estándar
Edad	81	31.05	11.658
Evolución (años)	81	19.21	10.485
Edad al diagnóstico	81	11.85	6.392
Peso	81	64.4309	13.75926
Estatura	81	1.6189	.09268
IMC	81	24.5115	4.27262
Cintura	76	85.66	12.298
Cadera	61	94.84	11.189
Depuración de Creatinina	81	83.4110	36.72192
Unidades Insulina/día	81	48.38	16.138
HbA1c	81	8.5938	1.85090
Glucosa	81	159.40	95.022
CHDL	81	54.59	12.996
CCC	61	.9131	.08091
eGDR	61	7.3038	2.15178

Tabla 1. Características generales de los 81 pacientes pertenecientes a la clínica de DM1 estudiados

Se realizó determinación de la tasa estimada de disposición de glucosa (eGDR) para identificar pacientes con resistencia a la insulina (RI), aquellos que tenían eGDR menor de 6.19 mg/kg/min, siendo 18 pacientes, lo cual corresponde al 22% de la población en estudio. De esos 18 pacientes 12 fueron de género femenino, correspondiente al 66.6%, y 6 de género masculino, en

comparación con la población sin resistencia a insulina (NRI), 63 pacientes, 50 de género femenino y 13 de género masculino.

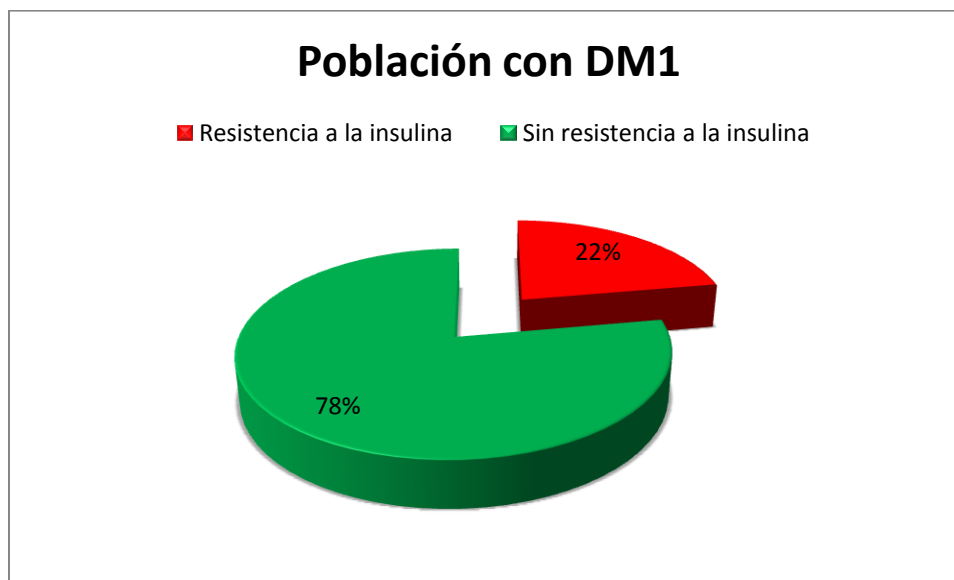


Figura 1. Prevalencia de resistencia a insulina en pacientes de clínica de DM1 de HE CMN SXXI.

Variable	RI	NRI	p
Edad (años)	37.22 ± 13.2	29.6 ± 10.4	0.010
Evolución (años)	23.16 ± 12	18.21 ± 9.5	NS
Retinopatía (%)	61.1	71.71	0.025
Neuropatía (%)	44	22	NS
Hipertensión arterial	77	14.2	<0.001
Peso (Kg)	70.9 ± 16	64.19 ± 11.19	0.021
IMC	25.99 ± 4.47	24.08 ± 4.08	NS
Cintura (cm)	91.61 ± 14	83.73 ± 11	0.018
Cadera (cm)	95.83 ± 13.26	95.5 ± 11.9	NS
CCC	0.95 ± 0.006	0.87 ± 0.07	0.007
Depuración de creatinina (ml/min)	82.33 ± 50	83.7 ± 31	NS
HbA1c (%)	9.4 ± 2.4	8.36 ± 1.5	0.034
Glucosa (mg/dL)	170 ± 121	156 ± 84	NS
cHDL(mg/dL)	50.4 ± 12	55.7 ± 12	NS
cLDL (mg/dL)	136.6 ± 78	120.5 ± 29	0.030
TGL (mg/dL)	199 ± 96	110 ± 68	0.005
Unidades insulina/Kg	0.76 ± 0.24	0.85 ± 0.03	NS
eGDR	4.79 ± 1.25	8.68 ± 1.26	<0.001
AHF DM2	66.5%	55%	NS

Tabla 2. Características de generales de los pacientes correspondientes a grupo RI y NRI estudiados

La edad promedio del grupo de RI fue de 37.2 ± 13.2 años, en comparación con el grupo NRI, con edad promedio de 29.6 ± 10.4 años, con una p= 0.010.

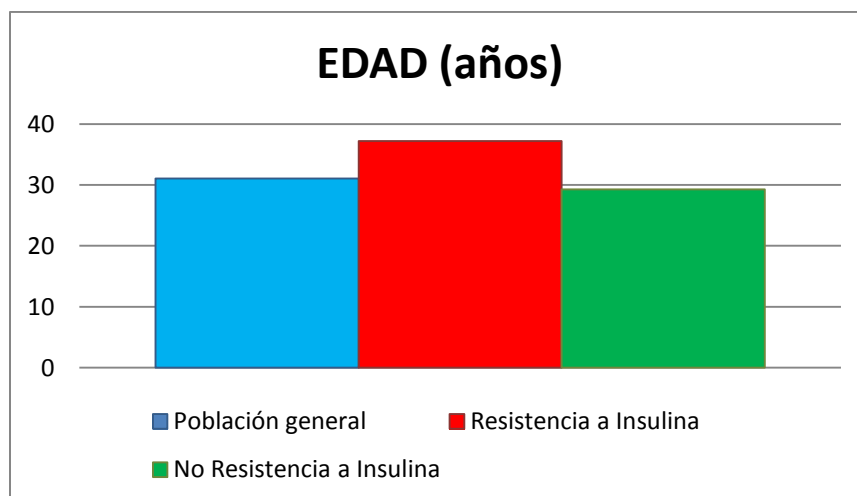


Figura 2. Comparación de edad en pacientes de clínica de DM1 de HE CMN SXXI, grupos con resistencia a insulina, sin resistencia a insulina y población con DM1 sin agrupar.

El tiempo de evolución fue de 23.1 años en promedio para el grupo de RI y de 18.2 años para el grupo NRI, sin existir diferencia significativa.

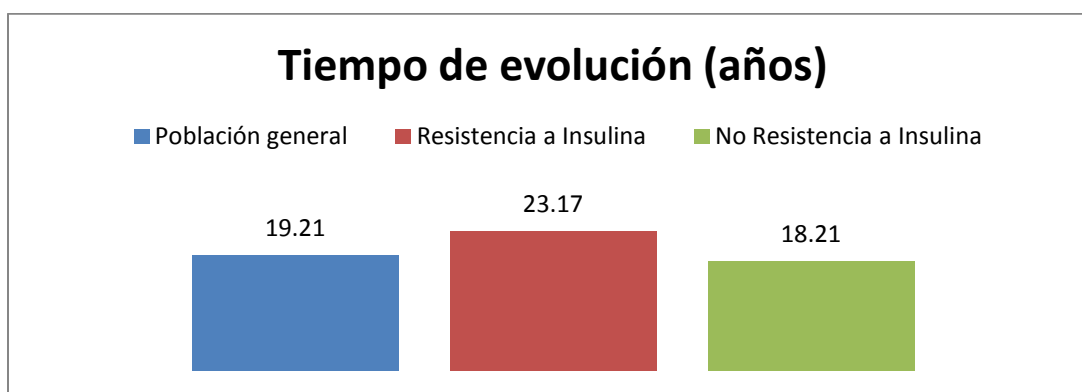


Figura 3. Comparación en el tiempo de evolución de pacientes de clínica de DM1 de HE CMN SXXI, grupos con resistencia a insulina, sin resistencia a insulina y población con DM1.

Dentro de los antecedentes heredofamiliares, la presencia de DM2 en familiares del grupo RI fue de 66.6% contra 55.5% en el grupo NRI, aunque sin lograr diferencia significativa, al igual que los antecedentes familiares de hipertensión arterial de 66.6% en el grupo RI y 57.1% en NRI y obesidad de 44% en el grupo RI y 42% en NRI.

La comorbilidad más frecuente en el grupo de estudio fueron la hipertensión arterial, presente en 77% de los pacientes del grupo RI y únicamente en 14.2% del grupo NRI, con una diferencia significativa ($p < 0.001$).

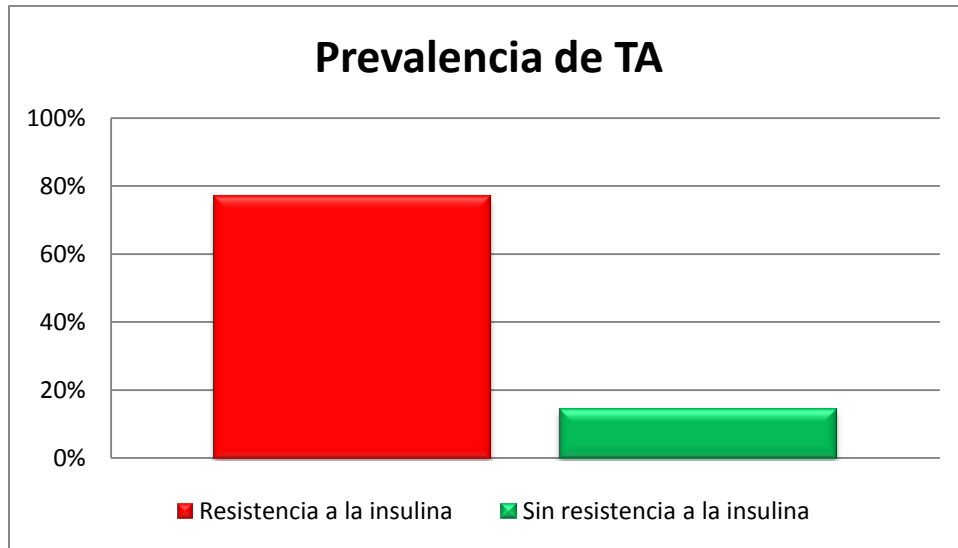


Figura 3. Comparación en el tiempo de evolución de pacientes de clínica de DM1 de HE CMN SXXI, grupos con resistencia a insulina, sin resistencia a insulina y población con DM1.

Las complicaciones asociadas a DM2 se presentaron en ambos grupos con la siguiente frecuencia: neuropatía diabética en 44% de pacientes en grupo RI y 22.2% de pacientes en el grupo NRI, retinopatía diabética en 61.1% de pacientes del grupo RI en comparación con 31.7% de los pacientes en el grupo NRI, con una diferencia estadísticamente significativa, $p=0.025$.

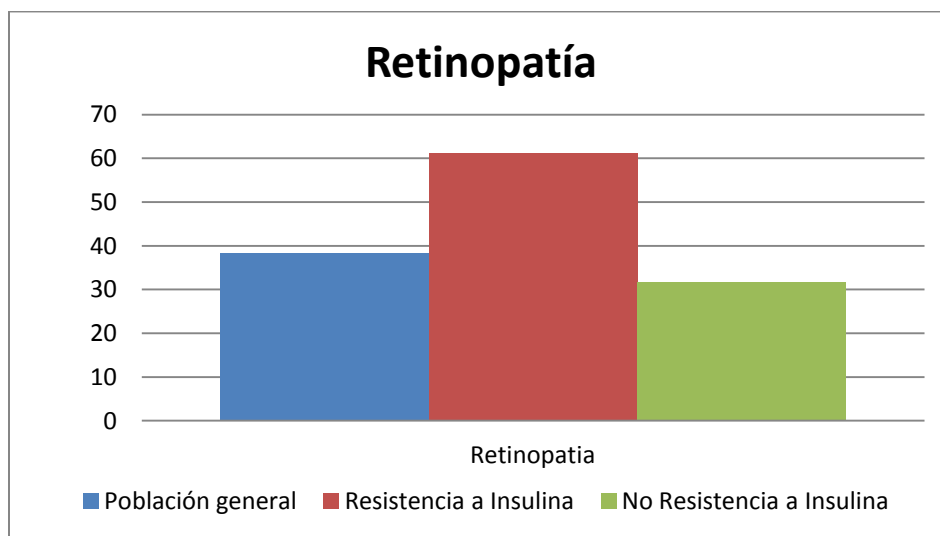


Figura 4. Prevalencia de retinopatía en pacientes de clínica de DM1 de HE CMN SXXI, grupos con resistencia a insulina, sin resistencia a insulina y población con DM1 no agrupada.

En cuanto a las características antropométricas, el peso promedio en el grupo de RI fue 70.98 Kg, y 64.19 Kg en el grupo NRI, con diferencia significativa ($p=0.021$) y la talla fue de 1.64 y 1.61 m

respectivamente, sin diferencia significativa entre ambos grupos. El IMC fue de 25.99 kg/m² para el grupo RI y 24 kg/m² para el grupo NRI.

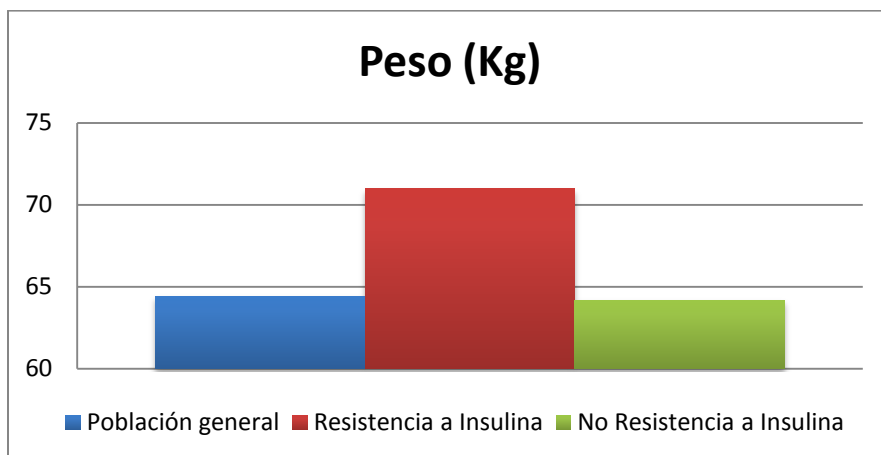


Figura 5. Comparación de peso en pacientes de clínica de DM1 de HE CMN SXXI, grupos con resistencia a insulina, sin resistencia a insulina y población con DM1 sin agrupar.

Los promedios de la circunferencia de cintura fueron de 91.6 cm en el grupo RI y de 83.73 cm en el NRI, con circunferencia de cadera de 95.8 cm y 95.5 cm respectivamente, sin obtenerse diferencia significativa en estos dos valores.

El índice cintura/cadera resultó con diferencia significativa, con 0.955 en el grupo RI y de 0.87 en el NRI, con $p=0.007$.

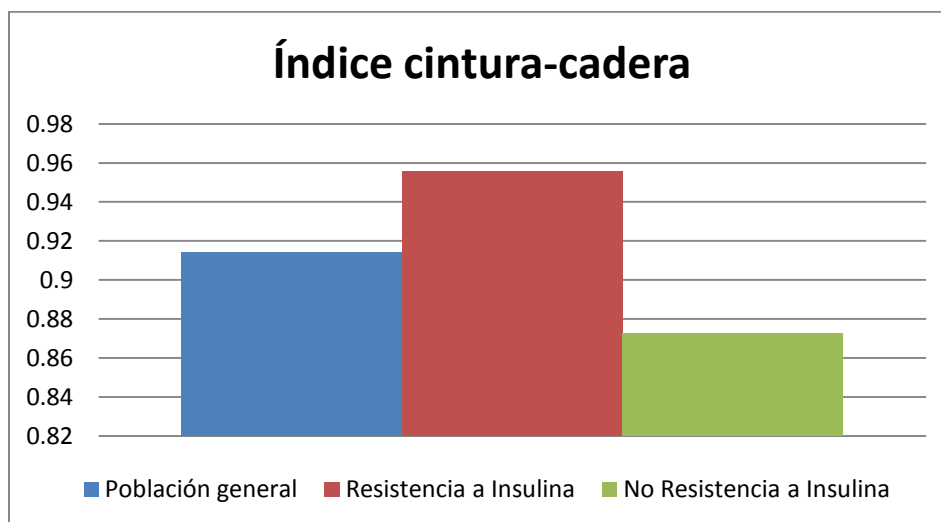


Figura 6. Comparación del índice cintura/cadera en pacientes de clínica de DM1 de HE CMN SXXI, grupos con resistencia a insulina, sin resistencia a insulina y población con DM1 sin agrupar

De los parámetros bioquímicos estudiados, la glucosa promedio en el grupo RI fue 170 mg/dl contra 156 mg/dl en el NRI.

El perfil de lípidos con colesterol total en el grupo RI fue 226.5 mg/dl y de 209 mg/dl en el NRI, con HDL de 50.4 mg/dL en el grupo RI y 55.7 mg/dL, aunque sin diferencias significativas en ninguno de estos parámetros, sin embargo con LDL de 136.6 mg/dL y 102.5 mg/dL respectivamente en ambos grupos, con $p=0.030$.

El nivel de triglicéridos en el grupo de RI fue 199.7 mg/dl y 110.7 mg/dl con diferencia estadísticamente significativa por $p=0.005$.

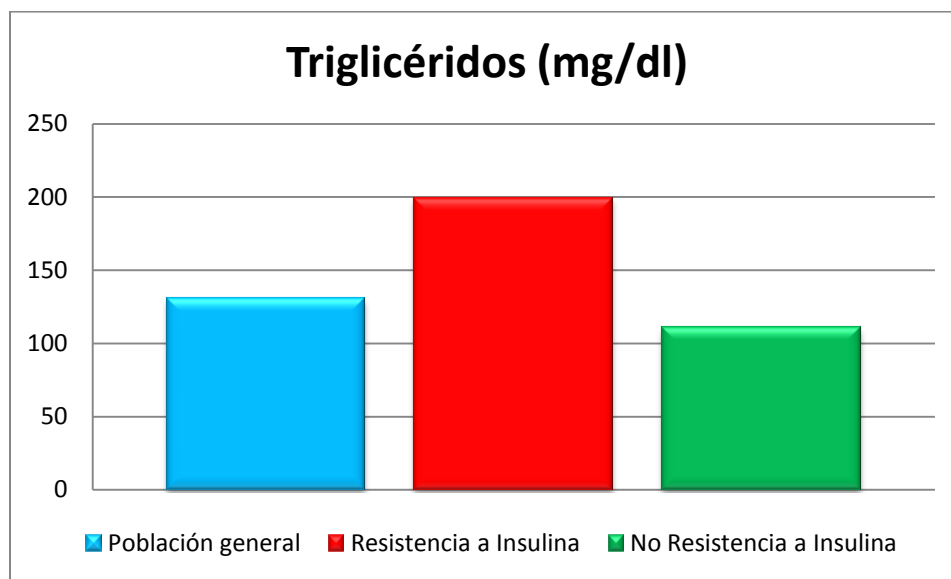


Figura 7. Nivel de triglicéridos en pacientes de clínica de DM1 de HE CMN SXXI, grupos con resistencia a insulina, sin resistencia a insulina y población con DM1 sin agrupar

La hemoglobina glucosilada en el grupo RI fue de 9.4% y de 8.36% en el NRI con diferencia significativa ($p=0.034$).

Otros parámetros bioquímicos fueron estudiados como: creatinina sérica, 1.34 mg/dl en grupo RI y 0.87 en grupo NRI.

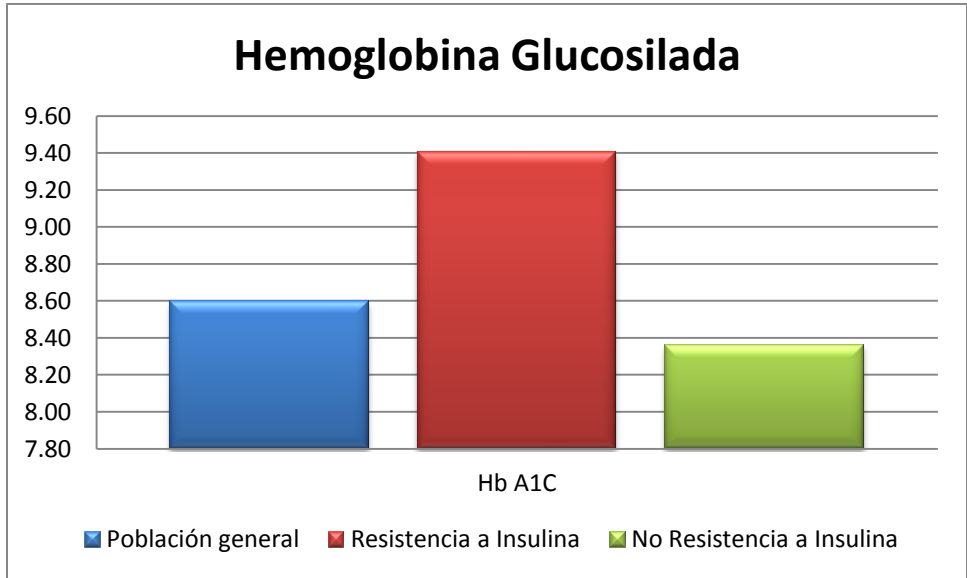


Figura 8. Hemoglobina glucosilada en pacientes de clínica de DM1 de HE CMN SXXI, grupos con resistencia a insulina, sin resistencia a insulina y población con DM1 sin agrupar

Las unidades de insulina utilizadas en promedio para el tratamiento fueron 51.5 U/día en el grupo RI y 47.4 U/día en el grupo NRI. No se observó diferencia significativa en este rubro.

Finalmente al comparar el resultado de la tasa de disposición estimada de glucosa en ambos grupos se encontró un promedio de 4.7 mg/dl/min en el grupo RI en comparación con 8.68 en el grupo NRI, con una diferencia significativa con $p < 0.001$.

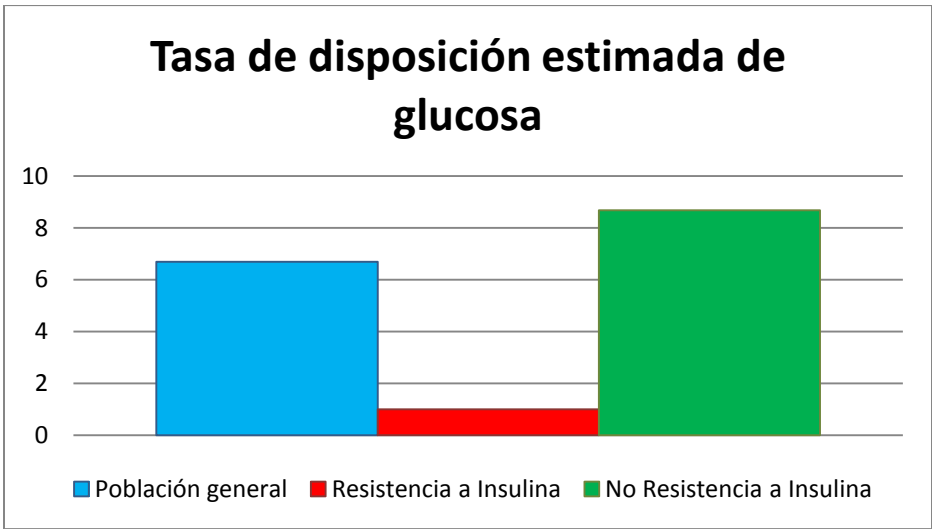


Figura 4. Comparación de la tasa de disposición estimada de glucosa en pacientes de clínica de DM1 de HE CMN SXXI, grupos con resistencia a insulina, sin resistencia a insulina y población con DM1 sin agrupar.

DISCUSIÓN

Durante los últimos 10 años, ha aumentado el número de casos diagnosticados de DM1 en niños y adolescentes que fueron obesos o tenían sobrepeso antes del desarrollo de hiperglucemia. (6,10). Se sabe que la DM1 ocurre por la destrucción inmunitaria de las células beta pancreáticas, y suele presentarse a edades tempranas, los pacientes que la padecen son por lo general delgados y presentan una tendencia tardía a la hipertensión arterial y dislipidemia. El término doble diabetes ha ganado cada vez más atención dentro de la comunidad científica internacional. (3, 4, 7, 11)

La prevalencia de doble diabetes en México no se ha determinado. En otros países, las cifras varían en relación a los criterios utilizados. En un estudio español se identificó una prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con DM1 de 31.9%, utilizando los criterios de NCEP-ATPIII. (1,3,16) En pacientes estadounidenses la prevalencia varió de 8 a 22% dependiendo de los criterios utilizados para definir síndrome metabólico. El estudio FinnDiane encontró una prevalencia de doble diabetes de 39%. (17) Estudios en áreas del Mediterráneo reportan prevalencias tan altas como 40.8% utilizando los criterios de NCEP-ATPIII. (1,3, 17)

En el presente estudio definimos resistencia a la insulina con la determinación de la tasa estimada de disposición de glucosa (eGDR). Con este método se encontró una prevalencia de doble diabetes de 22%, similar a las reportadas en series americanas. Además, en este grupo con resistencia a la insulina, se encontró síndrome metabólico en 100% de los pacientes, al identificarlo con 3 criterios según NCEP-ATPIII y en 77.7% de los pacientes al identificarlo con 4 criterios. En contraste, dentro del grupo sin resistencia a la insulina, la prevalencia de síndrome metabólico diagnosticado con 3 criterios fue de 11.1% y al realizar el diagnóstico con 4 criterios llegó solo a 1.5% de prevalencia. En este estudio se decidió determinar doble diabetes con la determinación de la tasa de disposición estimada de glucosa, porque es la manera disponible en nuestro medio más acertada para determinar resistencia a la insulina en pacientes con DM1 (8), y se correlacionó de manera positiva con la presencia de síndrome metabólico el grupo, sobre todo al tomar en cuenta 3 criterios con la totalidad del grupo identificado con síndrome metabólico, contra la décima parte de los pacientes en el grupo sin resistencia a la insulina.

De acuerdo a la *Hipótesis del Acelerador*, es probable que el aumento de la obesidad en niños y jóvenes contribuya a la destrucción de la célula beta en sujetos genéticamente susceptibles para diabetes tipo 1(14). Esta hipótesis postula que la presencia de resistencia a la insulina debida al sobrepeso u obesidad en jóvenes pone a las células beta bajo estrés, forzando una mayor producción de insulina. (14,17). Las células beta sometidas a estrés son más susceptibles a experimentar lesiones por autoinmunidad, lo cual puede llevar a su destrucción y el desarrollo de diabetes tipo 1 en sujetos genéticamente susceptibles.

Por tal motivo, los cambios en el estilo de vida, incluyendo dieta y ejercicio, que son factores relevantes en la prevención de diabetes tipo 2, pueden ser factores modificables importantes también en pacientes con diabetes tipo 1 y doble diabetes. (12,14)

Por lo general los pacientes con doble diabetes tienen sobrepeso u obesidad, y debido a la resistencia a la insulina, pueden requerir dosis mayores de insulina, además se observa en ellos mayor frecuencia de hipertensión arterial sistémica y anomalías en el perfil de lípidos. (12, 13,14)

En este estudio no fue posible determinar el peso e IMC de los pacientes previo al desarrollo y diagnóstico de DM1, sin embargo, se tiene registro de los parámetros antropométricos de importancia como el peso, IMC, circunferencias de cintura y cadera, así como índice cintura cadera.

Si bien fueron pocos los casos de obesidad, se encontró diferencia significativa en cuanto al peso en ambos grupos, con un mayor peso en el grupo de RI, de 70.9 kg contra 64 kg en el grupo de NRI, así como un IMC correspondiente a sobrepeso para el grupo RI y en rangos de normalidad para el grupo NRI. En cuanto a circunferencia de cintura y al índice cintura cadera también se encontró una diferencia significativa al comparar ambos grupos. Estos datos coinciden con lo reportado de manera clásica en pacientes con doble diabetes, donde el IMC y la circunferencia de la cintura tienen una asociación comparable con la resistencia a la insulina, confirmando la relación entre el exceso de adiposidad abdominal y la resistencia a la insulina. (15, 16)

Se identificó en estudios previos a nivel internacional, que la historia familiar de DM2 es un factor de riesgo para resistencia a la insulina y desde hace 10 años ya se ha relacionado este

antecedente con la resistencia a la insulina en pacientes con DM1. Sin embargo en el presente estudio, aun cuando existe historia familiar de DM2 en el 66% del grupo RI contra el 55.5% del grupo NSI, no se encontró una diferencia significativa en esta variable, de cualquier modo cabe destacar que en ambos grupos la historia familiar de DM2 se encuentra en más de la mitad de los pacientes, lo que refleja la alta prevalencia de este padecimiento en el país. En estudios previos se determinó una frecuencia de 17% en historia familiar de DM2 en pacientes con DM, en población americana, lo que contrasta con los datos resultados de nuestro estudio. Algunos estudios ahora exploran la relación entre resistencia a la insulina, antecedentes familiares de DM2 y complicaciones cardiovasculares en sujetos con DM1. (16,17,18)

En cuanto a antecedentes familiares de hipertensión y obesidad, en el presente estudio no se encontraron diferencias significativas, aunque no se ha demostrado en otros estudios una relación entre estos antecedentes y la resistencia a insulina. (19)

Los parámetros bioquímicos que se encontraron con diferencias significativas entre el grupo con resistencia a insulina y el grupo que no la tenía, fueron la hemoglobina glucosilada, el colesterol LDL y los triglicéridos. Los reportes en literatura en este sentido, describen ya hemoglobinas glucosiladas mas altas en pacientes con DM1 y resistencia a la insulina, lo cual se corroboró en este estudio, sin embargo la alteración más frecuente reportada en el perfil de lípidos en la literatura es la presencia de c-HDL baja, lo cual no sucedió en este estudio, donde se encontró un promedio de c-HDL de 50 mg/dL en el grupo con resistencia a insulina. La diferencia en valores de triglicéridos fue significativa, con valores normales para el grupo NRI y de 199 mg/dL en el grupo de RI, situación ya descrita en estudios previos.

Las complicaciones de DM diagnosticadas antes del inicio del estudio, fueron más frecuentes en el grupo con RI, con una mayor prevalencia en retinopatía diabética. Esta situación ya ha sido reportada por Chillaron et al, con mayor frecuencia de complicaciones microangiopáticas en el grupo de DM 1 con resistencia a la insulina y síndrome metabólico. (19)

Finalmente durante este estudio, se documentó la prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes con DM1, se identificó que este grupo de pacientes tiene mayor peso, edad, distribución de grasa predominantemente abdominal, alteraciones en el perfil de lípidos, un control glucémico deficiente, representado por HbA1c mayor de 9%, mayor proporción de complicaciones microangiopáticas y de comorbilidades, predominantemente hipertensión arterial, condiciones que colocan este grupo de pacientes en un escenario de mayor riesgo cardiovascular comparado con aquellos pacientes sin resistencia a la insulina. Los resultados de este estudio, además de formar una base para establecer la prevalencia de la resistencia a insulina en una población seleccionada de pacientes con DM1 en México, será útil para identificar a sujetos que pueden beneficiarse de nuevos tratamientos dirigidos específicamente a pacientes diabéticos tipo 1 con resistencia a insulina, como sensibilizadores de insulina, entre estos el más utilizado, la metformina, ya que la demostración de la conexión existente entre la baja sensibilidad a la insulina y la aparición de complicaciones ha dado pie a estos nuevos planteamientos terapéuticos.

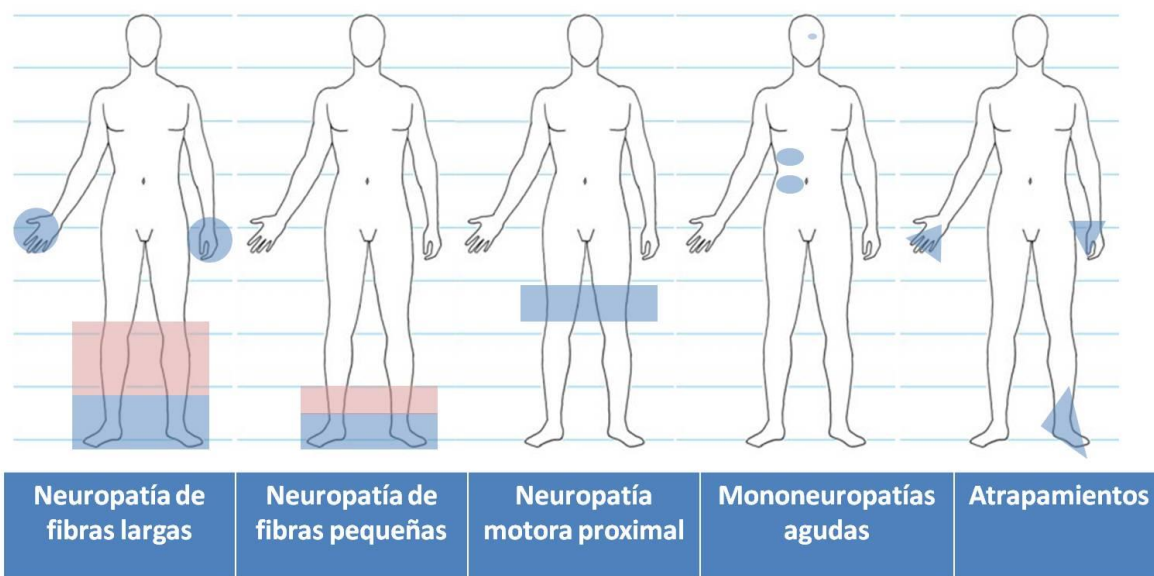
Si bien existen reportes del uso de metformina además de insulino terapia en pacientes con DM1 y altos requerimientos de insulina desde los años ochenta, con resultados favorables para la reducción de las dosis de insulina requerida, el control glucémico y algunos parámetros antropométricos, no hay estudios realizados en población mexicana y los estudios internacionales más recientes muestran resultados no concluyentes en cuanto a mejoría en parámetros antropométricos y perfil lipídico, por lo que es necesario contar con estudios en nuestra población para determinar los beneficios de nuevas modalidades terapéuticas en pacientes con estas características particulares. (15).

CONCLUSIONES

El termino doble diabetes ha ganado cada vez más atención dentro de la comunidad científica internacional. Definimos resistencia a la insulina con la determinación de eGDR. Con este método se encontró una prevalencia de doble diabetes de 22%, similar a las reportadas en series americanas. Además, en este grupo con resistencia a la insulina, se encontró síndrome metabólico en 100% de los pacientes, al identificarlo con 3 criterios según NCEP-ATPIII. En contraste, con 11.1% con el grupo NRI.

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

Tabla 1. Estadios evolutivos de la nefropatía diabética (De acuerdo con Mogensen)

Estadio	Características	Estimado de Filtrado Glomerular	Albuminuria	Presión Arterial
Estadio 1 Presente al momento del diagnóstico de DM	Hiperfiltración glomerular	Incrementada en DM 1 y 2	Puede estar presente en forma episódica y reversible con control glucémico	DM1: normal DM2: normal o incrementada
Estadio 2 Primeros 5 años	Engrosamiento de la membrana basal y expansión del mesangio	Normal	Puede estar presente en forma episódica y reversible con control glucémico	DM1: normal DM2: normal o incrementada
Estadio 3 6 a 15 años	Microalbuminuria	Normal o disminuido en relación a su basal	30 a 300 mg/día	DM1: incrementada DM2: normal o incrementada
Estadio 4 15 a 25 años	Macroalbuminuria	Normal o disminuido y en descenso progresivo	> 300 mg/día	Hipertensión
Estadio 5 25 a 30 años	Insuficiencia renal terminal	0 a 10 ml/min	Disminuyendo	Hipertensión

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 _____
Describe 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 _____

BIBLIOGRAFÍA

1. Chillarón JJ et al. Síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 1 y resistencia a la insulina. *Med Clin (Barc)*. 2008;130(12):466-71
2. Concannon, P. et al. Genetics of Type 1A Diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:1646-54.
3. Chillarón JJ et al. Metabolic Syndrome and Type-1 Diabetes Mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(4):423-9
4. Cleland SJ. Cardiovascular risk in double diabetes mellitus—when two worlds collide. *Review nature* 2012
5. Vella, S., Buetow, L., Royle, P., Livingston, S et al. & The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy *Diabetologia* (2010) 53:809–820
6. Khan, A. S. A., McLoughney, C. R., Ahmed, A. B. The effect of metformin on blood glucose control in overweight patients with Type 1 diabetes *Diabetic Medicine* 2006, 23 , 1079–1084.
7. Williams, Erbey, J., Becker, D., et al Can Clinical Factors Estimate Insulin Resistance in Type 1 Diabetes?. *Diabetes* 49 :626–632, 2000
8. Pambianco, G., Costacou, T., Orchard T. The Prediction of Major Outcomes of Type 1 Diabetes: a 12-Year Prospective Evaluation of Three Separate Definitions of the Metabolic Syndrome and Their Components and Estimated Glucose Disposal Rate. *Diabetes Care* 30:1248–1254, 2007
9. Sibley, S. D., Palmer, J. P., Hirsch, I. B. & Brunzell J. Visceral obesity, hepatic lipase activity, and dyslipidaemia in type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 3379–3384 (2003).
10. Pang, T. T. & Narendran, P. Addressing insulin resistance in type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 25, 1015–1024 (2008).
11. Williams, K. V., Erbey, J., Becker, D. & Orchard, T. J. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes* 49, 626–632 (2000).
12. Teupe, B. & Bergis, K. Epidemiological evidence for 'double diabetes'. *Lancet* 337, 361–362 (1991).

13. Ferreira Hermosillo A, Mercado Atri M, Molina Ayala M. et al. Prevalence of metabolic syndrome (MS) in patients with type 1 diabetes (DM1)]. *Gac Med Mex.* 2012 Mar-Apr; 148(2):137-43. Spanish.
14. Furlanos S, Harrison LC, Colman PG. The accelerator hypothesis and increasing incidence of type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008 Aug;15(4):321-5.
15. Conway, B. et al. Temporal patterns in overweight and obesity in type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 27, 398–404 (2010).
16. Hamilton, J., Cummin, E., Metformin as an Adjunct Therapy in Adolescents With Type 1 Diabetes and Insulin Resistance. *Diabetes Care* 26:138–143, 2003
17. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, Brewer HB, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
18. Wade´n, J. Forsblom,C. Thorn, L. Saraheimo, M. Adult Stature and Diabetes Complications in Patients With Type 1 Diabetes The FinnDiane Study and the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 58:1914–1920, 2009.
19. Erbey J, Becker D, Kuller L, et al. The Association Between a Family History of Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease in a Type 1 Diabetes Population. *Diabetes care* 1998; 21: 618-24.
20. Melmed, S., et al. *Williams textbook of endocrinology.* Editorial Elsevier Saunders. 12va edición.