



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN ENFERMEDADES ENDOCRINAS Y
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO

**TASA ESTIMADA DE ELIMINACIÓN DE GLUCOSA (EGDR) COMO PREDICTOR DE
COMPLICACIONES MICROVASCULARES (RETINOPATÍA, NEUROPATÍA Y
NEFROPATÍA) EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 1.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

**DR. GALO ANDRES SALVADOR LANDETA
RESIDENTE DE ENDOCRINOLOGÍA**

TUTOR PRINCIPAL:

M. EN C. ALDO FERREIRA HERMOSILLO.

CO-TUTOR

DR. MARIO MOLINA AYALA.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.

AGOSTO, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÁVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SÍGLO XXI

Registro COPEMEX 17 12 09 035 004
Registro CONDUECLA CONDUECLA 09 181 023 2017082

FECHA: Lomas, 06 de junio de 2022

M. G. ALDO FERRERA HERRERO

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación en título **Tasa estimada de eliminación de glucosa (eEDR) como predictor de complicaciones microvasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía) en pacientes con diabetes mellitus 1** que sometió a consideración para evaluación en este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2022-1601-030

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo y sus cargas. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fridy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Índice

Resumen.....	3
MARCO TEÓRICO.....	5
Generalidades sobre Diabetes Mellitus 1.....	5
Epidemiología de Diabetes Mellitus Tipo 1.....	5
Etiopatogenia de Diabetes Mellitus tipo 1.....	6
Estadificación de la Diabetes Mellitus 1.....	7
Resistencia a la insulina en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1.....	7
Factores clínicos para determinar resistencia a la insulina en DT1.....	9
Utilidad de la eGDR.....	9
Síndrome metabólico en pacientes con DT1.....	10
Doble diabetes.....	11
Control de peso en pacientes con doble diabetes.....	12
Planteamiento del problema.....	13
Justificación.....	13
Preguntas de investigación.....	13
Hipótesis.....	13
Objetivo.....	14
Materiales y métodos.....	14
Criterios de selección.....	15
Descripción de variables.....	15
Análisis estadístico.....	17
Aspectos éticos.....	17
Recursos humanos y financieros.....	18
Resultados.....	19
Discusión.....	26
Conclusiones.....	29
Referencias.....	30

Resumen

Antecedentes. La diabetes mellitus se encuentra dentro de las tres primeras causas de mortalidad de las enfermedades crónico-degenerativas no transmisibles, ocupando en México hasta el 10.3% en adultos mayores de 20 años. La diabetes mellitus tipo 1, es provocada por autoinmunidad contra las células beta pancreáticas con disminución de la secreción de insulina, lo cual conlleva al aumento en los niveles de glucosa en sangre generando complicaciones microvasculares: retinopatía, neuropatía y nefropatía.

En la actualidad, existe un grupo de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, que desarrollan resistencia a la insulina con la presencia de síndrome metabólico, lo cual se ha clasificado como doble diabetes. En estos pacientes no existe un método diagnóstico efectivo para determinar la resistencia a la insulina o el desarrollo de complicaciones microvasculares, ya que realizarles pinza hiperinsulinémica-euglicémica es un método invasivo, complejo y solo está validado para finalidades de investigación; por este motivo se ha analizado el uso de un método alternativo para la predicción del desarrollo de complicaciones microvasculares denominado tasa estimada de eliminación de glucosa (eGDR), que sirve además para la evaluación de resistencia a la insulina.

Objetivo. Determinar la utilidad de la tasa de disponibilidad de glucosa para detectar complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes mellitus 1 con y sin síndrome metabólico.

Pacientes, materiales y métodos. Se incluyó en el estudio 106 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 de los cuales se obtuvo del expediente clínico: niveles de lípidos en sangre, valores de hemoglobina glicosilada, medidas de cintura y cadera, antecedente de hipertensión arterial sistémica, retinopatía, neuropatía y nefropatía. Por medio de una fórmula se calculó la tasa estimada de excreción de glucosa (eGDR) y se evaluó el riesgo para el desarrollo de complicaciones microvasculares en pacientes con o sin síndrome metabólico. Los criterios para síndrome metabólico que se propusieron fueron la presencia de 3 o más de las siguientes características: hipertrigliceridemia (> 150 mg/dl) o que se encuentre en tratamiento para esta condición, niveles de colesterol de alta densidad (HDL) < 40 mg/dl en hombres o < 50 mg/dl en mujeres, hipertensión arterial sistémica con valores $> 130/85$ mmHg o que se encuentren en tratamiento para esta condición, y obesidad central utilizando circunferencia abdominal (perímetro de cintura en hombres mayor de 90 cm y mujeres mayor de 80 cm).

Plan Estadístico. Se describieron las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con su distribución y las variables cualitativas mediante frecuencias o porcentajes. Los pacientes se clasificaron como eGDR menor o mayor a 7.32 mg/kg/min para definir presencia o ausencia de resistencia a la insulina, de acuerdo con lo reportado previamente por nuestro grupo. Las variables cuantitativas se compararon mediante t de Student o U de Mann Whitney, según su distribución, y las cualitativas mediante chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Para la evaluación del riesgo de desarrollar una complicación microvascular (neuropatía, nefropatía o retinopatía diabética) a lo largo de un periodo especificado de 10 años, se utilizó modelo de regresión de Cox, ajustado por edad inicial, sexo, tiempo de evolución de la diabetes, variabilidad de la hemoglobina glucosilada e IMC, así como por otras variables que resultaron significativas en el análisis bivariado. Los datos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS versión 21.0. Se consideró significativo un $p < 0.05$.

Resultados

Se evidenció que el 37% de los pacientes presentaban síndrome metabólico, 33% retinopatía, 18% neuropatía y 31% nefropatía. Los pacientes que tuvieron menor eGDR presentaron mayor riesgo de desarrollo de complicaciones microvasculares al momento del diagnóstico como: retinopatía y nefropatía en comparación con los que presentaban eGDR > 7.32 mg/kg/min (46% vs 25%, $p= 0.028$ y 49% vs 21%, $p= 0.003$; respectivamente) y en un seguimiento de 10 años presentaron mayor riesgo de desarrollo de neuropatía ($p= 0.016$).

Conclusión

Los datos obtenidos de este estudio demostraron que los pacientes con eGDR < 7.32 mg/kg/min tienen mayor riesgo de presentar complicaciones microvasculares al momento del diagnóstico y a los 10 años de seguimiento.

MARCO TEÓRICO

Generalidades sobre Diabetes Mellitus 1

La diabetes mellitus tipo 1 se caracteriza como un trastorno heterogéneo por destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas que tiene como resultado final la deficiencia absoluta de insulina (1). La primera vez que se identificó un vínculo entre el sistema inmunitario y la diabetes mellitus tipo 1 (DT1) fue en 1973, con la presencia de conexión entre los antígenos HLA y la predisposición al desarrollo de DT1, por lo que los estudios hasta la actualidad han descubierto que los genes relacionados con el HLA corresponden hasta el 50% del riesgo genético para el desarrollo de esta patología (2), sin embargo, también se han realizado algunas vinculaciones relacionadas con polimorfismos de alto riesgo que no son dependientes de HLA como en: INS-VNTR (variantes en el número de repeticiones en tándem), PTPN22, CTLA4 e IL2RA (3).

Epidemiología de Diabetes Mellitus Tipo 1

La diabetes mellitus desde hace más de 20 años se encuentra como la tercera causa de mortalidad dentro de las enfermedades crónicas degenerativas no transmisibles en México, siendo superada por enfermedades cardiovasculares y neoplasias. Según ENSANUT 2018, en México el 14.4% de los adultos mayores de 20 años tienen diabetes mellitus y aumenta hasta el 30% en mayores de 50 años (4). A nivel mundial, los estudios más grandes que se han realizado en relación con diabetes mellitus 1 son: El proyecto multinacional para la diabetes infantil de la Organización Mundial de la Salud (DIAMOND), el estudio europeo de diabetes mellitus insulín dependiente: EURODIAB, y el estudio SEARCH for Diabetes in Youth (SEARCH) (1).

El proyecto DIAMOND se inicia en 1990 por iniciativa de la Organización Mundial de la Salud (OMS), reportando sus resultados en el año 2000. Se observó que la incidencia de DT1 en niños menores de 14 años en los años de 1990 a 1994 en 50 países de todo el mundo era de 19164 casos (con una población de 75.1 millones), con incidencias ajustadas por edad que van desde un mínimo de 0.1/100000 personas en China y Venezuela y máximas de 36.5/100000 personas en Finlandia. La mitad de las poblaciones europeas reportaron una incidencia entre 5 a 10/100000 personas. La incidencia de DT1 aumentó con la edad en la mayoría de las poblaciones, con la mayor incidencia registrada en niños de 10 a 14 años y se informaron tasas de 3 a 5 veces más altas en Cerdeña, con una variación similar informada en Portugal, Nueva Zelanda y China (1).

En los Estados Unidos, el estudio SEARCH for Diabetes in Youth se realizó para evaluar la incidencia y la prevalencia de diabetes entre personas menores de 20 años. La prevalencia

de DT1 en este estudio fue de 2.28/1000 personas en jóvenes menores de 20 años con 5399 casos en una población de ~3,5 millones. En los niños menores de 10 años, la DT1 representó casi todos los casos de diabetes informados, mientras que, en los jóvenes de 10 a 19 años, la proporción con DT2 osciló entre el 6 % al 76%. Se estimó que 154369 jóvenes en los Estados Unidos tenían diabetes (DT1, DT2 o formas no especificadas) en 2001 (1).

El grupo de estudio EURODIAB determinó 16362 casos de DT1 en 44 centros de Europa e Israel con una cobertura de ~28 millones de niños durante el período de 1989 a 1994. La tasa de incidencia anual estandarizada reportada fue desde 3.2/100000 años-persona en Macedonia a 40.2/100000 años-persona en 2 regiones de Finlandia. En este período de tiempo, el aumento anual en la tasa de incidencia de DT1 fue del 3.4 % (IC del 95 %: 2.5 %– 4.4%), aunque se observó que la tasa de aumento era mayor en algunos países de Europa central. Finalmente, se observó que las tasas de aumento eran mayores en el grupo de edad más joven: edades de 0 a 4 años (6.3%, IC95% 1.5 %–8.5 %), de 5 a 9 años (3.1 %, IC95% 1.5 %–4.8 %) y de 10 a 14 años (2.4 %, IC95%: 1.0 % a 3.8 %) (1).

Etiopatogenia de Diabetes Mellitus tipo 1

En la actualidad se ha confirmado que los genes HLA representan hasta el 50% de las causas genéticas relacionadas con DT1, en particular el genotipo HLA DR3-DQ2/ DR4-DQ8, sin embargo, solo el 13% de pacientes que viven con DT1 presentan un familiar de primer grado con esta enfermedad. Otros estudios han mostrado diferentes polimorfismos de alto riesgo no relacionados con HLA como aquellos en: INS, PTPN22, CTLA4 e IL2RA (2).

La seroconversión de los autoanticuerpos de los islotes contra la insulina (IAA), glutamato descarboxilasa (GAD), antígeno de insulinoma 2 (IA2) o el transportador de zinc 8 (ZnT8) continúan siendo el primer signo de autoinmunidad, y su presencia expresa un predictor de pérdida de tolerancia inmunológica y el desarrollo de manifestaciones clínicas (2). Se ha reportado una incidencia máxima de aparición del primer anticuerpo para IAA a los 9-24 meses de edad cuando se tiene HLA DR4/DQ8, mientras que GAD 65 se expresó hasta los 36 meses de edad cuando se tiene HLADR3/DQ2; a diferencia de lo que ocurre con el IA2 o el ZnT8, que no se encuentran presentes en la mayoría de los casos como primer anticuerpo, pero cuya presencia en etapas tempranas de la vida confiere un riesgo a progresión para DT1 más rápido en comparación con la de otros anticuerpos (5)

El ambiente inflamatorio característico de DT1 se determina por el grado de infiltración celular a nivel pancreático que atacan a las células beta, lo que se denomina como insulinitis. Este fenómeno desencadena y acelera el desarrollo de la DT1, ya que aumenta la exposición de los antígenos de los islotes presentados por las moléculas HLA de clase I al sistema inmunitario. Además, en la DT1 hay presencia de linfocitos T CD4 + y CD8 + autorreactivos específicos de los islotes en sangre periférica, en los ganglios linfáticos de drenaje pancreático y por la alteración en la respuesta tímica que desencadena el ataque inmunitario, lo cual afianza su característica autoinmunitaria (6). Existen teorías las cuales proponen desencadenantes para que se pueda generar una respuesta inmunitaria contra las células beta del páncreas en pacientes con predisposición genética, como es la infección por enterovirus, deficiencia de vitamina D, cambios en el microbiota intestinal, exposición temprana a azúcares dietético o gluten en la dieta (6)

Estadificación de la Diabetes Mellitus 1

La progresión hacia la DT1 clínica se puede clasificar en 3 estadios: 1) la presencia de inmunidad celular, normoglicemia y sin síntomas, 2) la presencia de autoinmunidad con disglucemia y periodo asintomático y 3) autoinmunidad, disglucemia y sintomáticos (5).

El estadio 1 se caracteriza por la presencia en suero de anticuerpos, cuyo número está relacionado con el riesgo de desarrollar DT1; de hecho, se ha observado que el 70% de las personas con DT1 tienen de 3 a 4 anticuerpos presentes y solo 10% tiene un único anticuerpo. En la etapa 2 existe una pérdida suficiente de masa pancreática funcional, lo cual se manifiesta por tolerancia alterada de la glucosa y aumento discreto de hemoglobina glucosilada, que es un marcador de alta especificidad, pero baja sensibilidad. Mientras que la etapa 3 es la clínicamente sintomática, las células beta pancreáticas restantes son incapaces de producir suficiente insulina para evitar la hiperglicemia persistente manifestándose con poliuria, polidipsia y polifagia (5).

Resistencia a la insulina en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1

En la DT1 además de la deficiencia de insulina provocada por la autoinmunidad, existen estudios que han reportado la presencia de resistencia a la insulina (RI) (7). La RI se define como una respuesta inadecuada o disminuida de los tejidos diana a la estimulación producida por dicha hormona; que podría explicarse por una unión deficiente de la insulina a su receptor o por alteraciones metabólicas que afectan directamente la transducción de la señal de la insulina (8). Otras causas de RI en DT1 es la predisposición genética y el estilo de vida, como se demostró en el estudio Todd et al, en el cual se determinó que más de la mitad de predisposición hereditaria en pacientes con DT1 se encuentra en la región

del cromosoma 6 que contiene los genes que codifican para HLA tipo II altamente polimórficos, específicamente en la secuencia HLA DQB3, lo cual determina la susceptibilidad o la resistencia a la insulina, de manera particular en pacientes que no presentan aspartato en el residuo 57 de la cadena β presentan aumento de riesgo para desarrollar DT1 (9)

El sobrepeso y la obesidad también forman parte de la fisiopatología de la RI en DT1, ya que en los últimos años la prevalencia de sobrepeso se ha triplicado desde 1980 a 1990 en población de pacientes que viven con DT1, incrementado su riesgo cardiovascular (10). El mecanismo fisiopatológico involucrado es un aumento en la secreción de ácidos grasos libres, que se utilizan como fuente de energía en lugar de la glucosa, ocasionando que la glucosa no se oxide en tejidos diana y aumentan sus niveles en sangre, causando hiperinsulinismo y regulación a la baja del receptor de insulina. Esto se pudo determinar en el estudio de Epidemiología de las Complicaciones de la Diabetes de Pittsburgh, en donde la prevalencia de persona con sobrepeso aumentó del 29 al 42%, mientras que la prevalencia de obesidad se incrementó del 3 al 23% en pacientes con DT1 (8) . Al igual, se ha evidenciado que los jóvenes con diagnóstico de DT1 presentan sobrepeso u obesidad con tasas que alcanzan hasta el 25 al 35% (11), esto se puede explicar ya que, en el 2001 se postuló la “Hipótesis del Acelerador”, en la cual el exceso de adiposidad aumenta la resistencia a la insulina, lo que genera glucotoxicidad y acelera la apoptosis de las células β del páncreas, aumentando la inmunogenicidad en individuos con riesgo y predisponiendo al desarrollo de diabetes mellitus. Por otra parte, la hipótesis de “sobrecarga” postula que, en el contexto de autoinmunidad, el exceso de adiposidad conduce a una resistencia a la insulina que sobrecarga las células β del páncreas, lo que acelera la apoptosis de las células β y el daño inmunológico (11).

Otras teorías sobre la relación de DT1 y RI involucran al estrés oxidativo y el aumento de especies de oxígeno reactivas (ROS), los cuales pueden influir con la fosforilación de serinas/treoninas en el receptor de la insulina ocasionando alteraciones en la redistribución celular de los componentes de señalización de la insulina, disminuyen la transcripción del gen codificador para GLUT 4 y alteran la actividad mitocondrial.

Otros procesos inflamatorios, provocados por la liberación de citocinas de los macrófagos, principalmente IL-6 contribuyen a la muerte de células beta del páncreas, alteran sus procesos de regeneración y contribuyen a la resistencia a la insulina [6]; al igual de lo que se observó en el estudio de Ferreira-Hermosillo et al, en el cual los niveles de secretina e

IL-8 se encontraban elevados en pacientes con DT1 y síndrome metabólico, que se asociaron a obesidad y aumento en el perfil lipídico (12).

El sexo está relacionado con diferentes grados de resistencia a la insulina. Se ha encontrado que las mujeres tienden a presentar disminución en la sensibilidad a la insulina en comparación a los hombres; este efecto está mediado principalmente por las altas concentraciones de ácidos grasos libres que contribuyen al ambiente de lipotoxicidad (8), predisponiendo a nivel muscular la translocación de proteína quinasa c (PKC) y la subsecuente fosforilación de serina a nivel del receptor de insulina, lo cual reduce el transporte de glucosa por la insulina al interior de la célula (13).

Finalmente, el tiempo de evolución de la DT1, la historia familiar de diabetes tipo 2 y la etnia (hispanos no blancos) están relacionados con el aumento en el riesgo de resistencia a la insulina (14).

Factores clínicos para determinar resistencia a la insulina en DT1

El riesgo de RI se puede estimar empleando factores clínicos como son la presencia de hipertensión arterial sistémica, la relación cintura-cadera, los niveles de triglicéridos, colesterol HDL, la presencia de antecedentes familiares con diabetes mellitus 2 y el control glicémico determinado por HbA1c, los cuales han servido para realizar un sistema de puntuación denominado “tasa estimada de eliminación de glucosa” (eGDR por sus siglas en inglés: estimated glucose disposal rate) (3). Este modelo de puntuación surge de la necesidad de un sistema sencillo y práctico de evaluación de la RI, ya que el estándar de oro es la pinza hiperinsulinémica-euglicémica, la cual es costosa, invasiva y solo se utiliza para fines de investigación (15). Se ha evidenciado que las pinzas hiperinsulinémicas euglicémicas con valores de eliminación derivados del pinzamiento $<5,6$ mg/kg se correlaciona con predictor de resistencia a la insulina (16).

La eGDR se calcula de la siguiente manera:

Tasa de disponibilidad de glucosa (eGDR): $24.31 - (12.22 \times \text{relación cintura-cadera [WHR]}) - (3.29 \times \text{hipertensión [definida como 0 = no, 1 = sí]}) - (0.57 \times \text{HbA1c [\%]})$. (3)

Utilidad de la eGDR

La eGDR ha demostrado su utilidad para determinar el grado de RI en pacientes con DT1. En un estudio realizado en el Bronx, New York, con una muestra de 207 adultos (34% blancos, 34% negros y 32% hispanos) se encontró que los participantes de raza negra presentaron una eGDR más baja (5.66 ± 2.34 mg/kg/min) en comparación con los adultos blancos o hispanos (7.20 ± 2.03 mg/kg/min) y (6.70 ± 2.29 mg/kg/min). Esta disminución se correlacionó con la presencia de RI [8]. Al igual, se evidenció que la eGDR se correlacionó

inversamente con complicaciones crónicas como: nefropatía, enfermedad vascular periférica y enfermedad arterial coronaria. De igual manera, en un estudio con 112 pacientes con DT1, aquellos que tenían una eGDR baja (5.49 [4.37-6.80] mg/kg/min vs. 8.93 [8.03-9.94] mg/kg/min), presentaban mayor riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico (14) . En un estudio realizado por Thomas-Nystrom et al, en una población de 17050 paciente con DT1, con una media de seguimiento de 7 años se evidencio una asociación significativa en valores bajos de eGDR y mortalidad por cualquier causa (HR, 95% IC: 1.73, 1.34-2.21; 1.92, 1.49-2.46; 2.78, 2.04-3.77) para individuos con eGDR de 6 a 7.99, 4 a 5,99 y <4 en comparación con personas con una eGDR ≥ 8 , respectivamente (17).

Síndrome metabólico en pacientes con DT1

En la actualidad existen algunos criterios diagnósticos para definir síndrome metabólico (SM) en pacientes que viven con diabetes como por ejemplo los utilizado por la Asociación Estadounidense del Corazón (AHA) y el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y Sangre (NHLBI) y el de la federación internacional de diabetes (FID). Para la AHA/NHLBI se requiere 2 o más de los siguientes criterios 1) circunferencia de la cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres; 2) triglicéridos $\geq 1,7$ mmol/l (≥ 150 mg/dl), o tratamiento específico de esta alteración lipídica; 3) Colesterol HDL $< 1,03$ mmol/l (< 40 mg/dl) en hombres y $< 1,29$ (< 50 mg/dl) en mujeres, o tratamiento específico para esta anomalía lipídica; o 4) presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 85 mmHg, o tratamiento específico de hipertensión previamente diagnosticada; mientras que para la FDI se requiere que la circunferencia de la cintura sea ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres y al menos uno de los siguientes tres criterios: 1) triglicéridos $\geq 1,7$ mmol/ l (≥ 150 mg/dl), o tratamiento específico para esta anomalía lipídica; 2) Colesterol HDL $< 1,03$ mmol/l (< 40 mg/dl) en hombres y $< 1,29$ en mujeres (< 50 mg/dl), o tratamiento específico para esta alteración lipídica; o 3) presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 85 mmHg, o tratamiento específico de hipertensión previamente diagnosticada. Al utilizar cualquiera de estos dos métodos para evaluar síndrome metabólico, se pudo evidenciar que la presencia de SM se asocia con aumento en el descontrol glicémico, mayor duración de la enfermedad y presencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares, con aumento en la tasa de morbilidad y mortalidad a corto plazo (18).

Doble diabetes

Los pacientes con DT1 con resistencia a la insulina y datos clínicos de síndrome metabólico (SM), se ha denominado que padecen “doble diabetes”, y esto se ha asociado con aumento en el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares, macrovasculares y aumento en el riesgo de mortalidad cardiovascular (19). Como se evidencio en el estudio de González-Milán et al, el diagnóstico de neuropatía diabética como complicación microvascular en pacientes con DT1, puede estar relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina debido a su asociación con sobrepeso y obesidad (20). Existen factores pronósticos en pacientes con DT1 para predecir el riesgo cardiovascular como es el sexo femenino, niveles bajos de HDL, presencia de microalbuminuria, elevación de presión arterial sistólica, leucocitosis elevada, mayor relación cintura cadera (21). De igual manera, en el estudio de Bonadonna et al, se evidenció que los pacientes con eGDR más bajas se asocian con riesgo mayor de nefropatía, enfermedad vascular periférica y enfermedad de las arterias coronarias (18)

En la actualidad, niveles menores de eGDR (≤ 7.32 mg/kg/min) se correlacionan con la presencia de SM, utilizando los siguientes criterios, la presencia de al menos 3 de las siguientes variables: hipertrigliceridemia (> 150 mg/dl) o que se encuentre en tratamiento para dicha patología, niveles de colesterol de alta densidad (HDL) < 40 mg/dl en hombres o < 50 mg/dl en mujeres, hipertensión arterial sistémica con niveles $> 130/85$ mmHg o que se encuentren en tratamiento y obesidad central utilizando la circunferencia abdominal (hombre mayor de 87 cm y mujer mayor de 81 cm) (3). En esta población de pacientes mexicanos, no se evaluó si el eGDR permite predecir el desarrollo de complicaciones micro o macrovasculares.

En el estudio realizado por Lam-Chung et al, determinaron que los pacientes con complicaciones microvasculares relacionadas con la diabetes mellitus tipo 1 presentan mayor resistencia a la insulina con niveles de eGDR más bajos cuando se comparó en pacientes que no presentaban complicaciones, asociados al desarrollo de complicaciones microvasculares y síndrome metabólico con un punto de corte para eGDR de 6.99 mg/kg/min con una sensibilidad de 90.5% y especificidad de 91.8% (22). Mientras que en el estudio realizado por Chillarón et al, se utilizó un punto de corte para eGDR menor de 8.77 mg/kg/min como predictor de síndrome metabólico con una sensibilidad del 100% y una especificidad de 85.2% (23). A diferencia del estudio de Ferreira-Hermosillo et al, donde se utiliza un valor menor de 7.32 mg/kg/min de eGDR

con una sensibilidad del 85% y especificidad de 84% como marcador para el desarrollo de síndrome metabólico (3).

Control de peso en pacientes con doble diabetes

El control de peso es un determinante importante sobre el desenlace del desarrollo de complicaciones relacionadas con DT1, como se evidencia en el estudio de Mottalib et al, en el cual la actividad física reduce el riesgo cardiovascular y la mortalidad al aumentar la sensibilidad a la insulina (10). Se ha utilizado la metformina como tratamiento para reducir la resistencia a la insulina, encontrándose que en pacientes con DT1 tuvieron mejoría en IMC y perfil de lípidos en un periodo de seguimiento de 3 años; sin embargo, hasta la fecha actual no se encuentra recomendado su uso por la FDA, ya que, si se ha logrado evidenciar una reducción de los niveles de HBA1C durante los primeros 3 meses de tratamiento, pero este efecto no se mantuvo durante su seguimiento con reducciones de menores de 0.1% (24). Otras medidas estudiadas para control de peso es el uso de análogos de GLP1, los cuales evidenciaron reducciones significativas en peso, aunque el control glicémico no alcanzo significancia estadística, con disminución en los niveles de HABA1C entre 0.3-0.4%. La terapia con inhibidores de transportador sodio-glucosa 2, mostró reducción en los niveles de glucosa plasmática y peso en pacientes con DT1 similares a los evidenciados con el uso de análogos de GLP1, con aumentó el riesgo de cetoacidosis diabética, por lo cual no son autorizados para el tratamiento de control de peso en DT1 (24). En conclusión, en la actualidad las medidas más eficaces para el control de peso en pacientes con DT1 es la dieta hipocalórica, el aumento de actividad física aeróbica y la optimización de tratamiento con insulina (10).

Planteamiento del problema

La diabetes mellitus se encuentra dentro de las tres primeras causas de mortalidad de las enfermedades crónico-degenerativas no transmisibles, ocupando en México hasta el 14.4% en adultos mayores de 20 años (4). El 10% de los pacientes que vive con diabetes tiene DT1, la cual ha sido relacionada con el desarrollo prematuro de complicaciones microvasculares como la retinopatía, neuropatía y nefropatía diabética, así como incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular.

En la actualidad, hay un grupo de pacientes con DT1, que desarrollan RI y síndrome metabólico, lo cual se ha denominado como “doble diabetes”. En estos pacientes existe un método diagnóstico efectivo para determinar la resistencia a la insulina llamado tasa estimada de excreción de la glucosa (eGDR), que se correlaciona con el estándar de oro, la pinza euglucémica hiperinsulinémica. Sin embargo, se desconoce si estos pacientes con doble diabetes tienen mayor riesgo del desarrollo de complicaciones microvasculares y si el uso de la eGDR podría predecir dicho riesgo en un periodo de 10 años (3).

Justificación

La eGDR tiene una sensibilidad del 80% para el diagnóstico de síndrome metabólico en pacientes con DT1; sin embargo, existen pocos estudios que determinan su utilidad para predecir el desarrollo de complicaciones microvasculares. Contar con una herramienta que permita la detección antes del desarrollo de las complicaciones, nos permitiría poner mayor atención en estos pacientes o iniciar de forma oportuna tratamiento preventivo.

Preguntas de investigación

- ¿Cuál es el riesgo para el desarrollo de complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía y neuropatía) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tasa estimada de eliminación de glucosa menor a 7,32 mg/kg/min?

Hipótesis

Los pacientes con diagnóstico de DT1 con tasa estimada de eliminación de glucosa menor a 7.32 mg/kg/min tendrán mayor riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética).

Objetivo

- Determinar la utilidad de la tasa estimada de eliminación de glucosa para evaluar el riesgo para el desarrollo de complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética) en pacientes con DT1

Materiales y métodos

- **Tipo de estudio:** Longitudinal, retrospectivo, de cohorte
- **Universo de trabajo.** Pacientes de la Clínica de Diabetes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
- **Lugar de estudio:** Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” de la UMAE Siglo XXI del IMSS. Ciudad de México.
- **Población objetivo.** Pacientes con diagnóstico de DT1 que tengan seguimiento por 10 años.
- **Población de estudio.** Todos los pacientes con DT1 del servicio de endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, que cuenten con los criterios de inclusión del estudio
- **Tamaño de la muestra.** En una población mexicana de 71 pacientes con DT1, Lam-Chung et al identificaron que la prevalencia de complicaciones microvasculares en pacientes con y sin síndrome metabólico fue de: 62.1% y 37.9% para retinopatía y 81% y 34.7% para nefropatía ($p < 0.01$ para todos) (22). Por otra parte, en una publicación previa de nuestro grupo observamos que el 42.9% de los pacientes con neuropatía diabética tenían eGDR de 7.32 mg/kg/min. Utilizando esta información y la fórmula para tamaño de muestra en estudios de cohortes mostrada a continuación, obtuvimos los siguientes cálculos (22).

Fórmula:

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{[(1 - P_1)/P_1 + (1 - P_2)/P_2]}{\ln^2(1 - \epsilon)}$$

	P1	P2	Nivel de confianza	Precisión (ϵ)	n
Retinopatía	62.1%	37.9%	95%	25%	105
Neuropatía	43%	57%			97
Nefropatía	81%	34.7%			102

Considerando lo anterior, se necesitó mínimo 105 pacientes con DT1 para evaluar la utilidad del eGDR.

Criterios de selección

Inclusión

- 1) Cualquier sexo
- 2) Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 documentado en el expediente clínico
- 3) Consentimiento autorizado para incluir sus datos
- 4) Que tuvieran con seguimiento de 10 años, por lo menos con dos citas por año
- 5) Que tuvieran todas las variables a determinar: perfil de lípidos completo, hemoglobina glicosilada, medidas de cintura-cadera, niveles de creatinina, valoraciones por el servicio de oftalmología y neurología

Exclusión

- 1) Pacientes que no contaron con todas las determinaciones en el tiempo establecido en más de un año.
- 2) Pacientes que no quisieron participar en el estudio
- 3) Pacientes que perdieron su seguimiento por más de un año.

Descripción de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
Complicaciones microvasculares	Cuantitativa continua	Razón	Paciente con complicaciones microvasculares: retinopatía, neuropatía y nefropatía	Nefropatía: Tasa de filtrado glomerular menor 60 ml/min/1.73 m ² Neuropatía determinada con medición de estudios de electroconducción	Si/no

				Retinopatía proliferativa o no proliferativa	
Edad	Cuantitativa continua	Razón	Años cumplidos desde el nacimiento	Años cumplidos desde el nacimiento al momento de la captura de datos	Años
Sexo	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Sexo asignado al nacer en documentos legales	Sexo asignado al nacer en documentos legales.	Hombre/mujer
HbA1c	Cuantitativa continua	Razón	Producto final de la glucosilación de la hemoglobina que refleja un aproximado de la concentración de glucosa en las últimas semanas	HbA1c medido durante el internamiento, siempre y cuando no haya tenido sangrado, transfusiones o embarazo en los últimos 3 meses	%
Variabilidad de la HbA1c	Cuantitativa continua	Razón	Promedio de HbA1c determinadas en un año, considerando por lo menos dos valores	HbA1c tomadas trimestralmente por año, por lo menos dos determinaciones por año	%
Relación cintura-cadera	Cuantitativa continua	Razón	Medida que relaciona la división de medida de cintra entre cadera	Medición en centímetros por medio de cinta métrica. El dato se obtendrá del paciente o su expediente.	centímetros
Obesidad central	Cuantitativa continuar	Razón	Medida que evalúa perímetro abdominal	Medición en centímetros por cinta métrica. El dato se obtendrá del paciente o expediente	Centímetros
c-HDL	Cuantitativa continua	Razón	Lipoproteína de baja densidad	Nivel de c-HDL medidos al diagnóstico y seguimiento	mg/dL
Triglicéridos	Cuantitativa continua	Razón		Nivel de triglicéridos medido al diagnóstico	mg/dL
Creatinina	Cuantitativa continua	Razón	Producto final del metabolismo de la creatina del tejido muscular excretada por la vía renal	Nivel de creatinina sérica medida al ingreso	mg/dL
Hipertensión arterial sistémica (HAS)	Cualitativa	Nominal	Antecedente personal de padecer hipertensión	Antecedente personal de hipertensión arterial sistémica	Si/no

			arterial sistémica diagnosticada por un médico.	diagnosticada por un médico. Se tomará del expediente	
Nefropatía	Cualitativa	Nominal	Antecedente personal de padecer alguna nefropatía diagnosticada por un médico.	Antecedente personal de nefropatía diagnosticada por un médico. Se tomará del expediente	Si/no
Neuropatía	Cuantitativa	Nominal	Antecedente personal de padecer alguna neuropatía diagnosticada por un médico	Antecedente personal de padecer alguna neuropatía diagnosticada por un médico	Si/no

Análisis estadístico

Se describieron las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con su distribución y las variables cualitativas mediante frecuencias o porcentajes. Los pacientes se clasificaron como eGDR menor o mayor a 7.32 mg/kg/min para definir presencia o ausencia de resistencia a la insulina, de acuerdo con lo reportado previamente por nuestro grupo. Las variables cuantitativas se compararon mediante t de Student o U de Mann Whitney, según su distribución, y las cualitativas mediante chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Para la evaluación del riesgo de desarrollar una complicación microvascular (neuropatía, nefropatía o retinopatía diabética) a lo largo de un periodo especificado de 10 años, se utilizó modelo de regresión de Cox, ajustado por edad inicial, sexo, tiempo de evolución de la diabetes, variabilidad de la hemoglobina glucosilada e IMC, así como por otras variables que resultaron significativas en el análisis bivariado. Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 21.0. Se consideró significativo una $p < 0.05$ [9, 15].

Aspectos éticos

Contribuciones y beneficios del estudio a los participantes y a la sociedad en su conjunto:

No se obtuvo beneficios de forma directa. De forma indirecta, se obtuvo un marcador clínico

y bioquímico que ayudó a determinar si se desarrollarán complicaciones microvasculares relacionadas con la DT1.

Confidencialidad: se resguardó la identidad y se mantuvo confidencialidad de la información relacionada con la privacidad (Artículo 21, fracción VII de la Ley General de Salud). Se asignó un número de registro a cada paciente para mantener el anonimato de los datos. Los investigadores encargados del análisis de los datos no conocieron el nombre del paciente. La información fue utilizada solo con fines de investigación y no fue accesible a otros investigadores; de igual manera, la información se conservó en resguardo bajo llave.

Condiciones en las que se solicitó el consentimiento informado: La carta de consentimiento informado se solicitó por un médico diferente al investigador principal, previo a la inclusión del participante en el estudio durante la visita habitual a su consulta. El paciente o tutor responsable tuvieron la libertad de retirar su consentimiento en el momento que así lo decidieran (Artículo 21, Fracciones I-VII de La Ley General de Salud).

Formas de selección de pacientes: Se incluyó pacientes del servicio de endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, que se encontraban en seguimiento en la clínica de diabetes mellitus 1 desde el año 2012 hasta el 2022 y autorizó su participación mediante carta de consentimiento informado.

Recursos humanos y financieros

Recursos humanos

Un médico adscrito al Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, responsable de la atención y seguimiento de pacientes con diagnóstico de pacientes con DT1. Un endocrinólogo, maestro en ciencias médicas que se encargó de supervisar que el protocolo de estudio cumpliera con todos los requerimientos éticos y de la planeación del estudio, análisis estadístico y diseño metodológico. De igual

manera, un médico residente de endocrinología de cuarto año se encargó de la recolección de información y la revisión de expedientes electrónicos y físicos para el desarrollo de este protocolo de investigación.

Materiales y equipo

Se utilizó los expedientes clínicos electrónicos y físicos de los pacientes que se encontraban en seguimiento en la clínica de diabetes mellitus 1 del servicio de endocrinología del Hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI

Recursos físicos

Se utilizó las instalaciones del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Recursos financieros.

No se requirió apoyo financiero.

Resultados

Se seleccionaron 106 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 que se encontraban en seguimiento en la clínica de diabetes del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del servicio de endocrinología y se calculó el riesgo de presentar complicaciones microvasculares al momento del diagnóstico y en un seguimiento de 10 años, en pacientes con resistencia a la insulina calculada con eGDR y síndrome metabólico diagnosticado por 3 o más de los siguientes: hipertrigliceridemia (> 150 mg/dl) o que se encontraban en tratamiento para esta condición, niveles de colesterol de alta densidad (HDL) < 40 mg/dl en hombres o < 50 mg/dl en mujeres, hipertensión arterial sistémica con valores $>130/85$ mmHg o que se encontraban en tratamiento para esta condición, y obesidad central utilizando circunferencia abdominal (perímetro de cintura en hombres > 90 cm y mujeres > 80 cm). Del total de pacientes, el 28% eran hombres y 72% mujeres con edad de 33 ± 12 años. Los pacientes se dividieron en 2 grupos: aquellos con eGDR < 7.32

mg/kg/min y con eGDR > 7.32 mg/kg/min. Se encontró que el 33% de los pacientes presentaban al diagnóstico retinopatía, 18% neuropatía, 31% nefropatía y 37% síndrome metabólico (figura 1, 2).

Figura 1. Pacientes con eGDR < 7.32 mg/kg/min y eGDR > 7.32 mg/kg/min de la población total

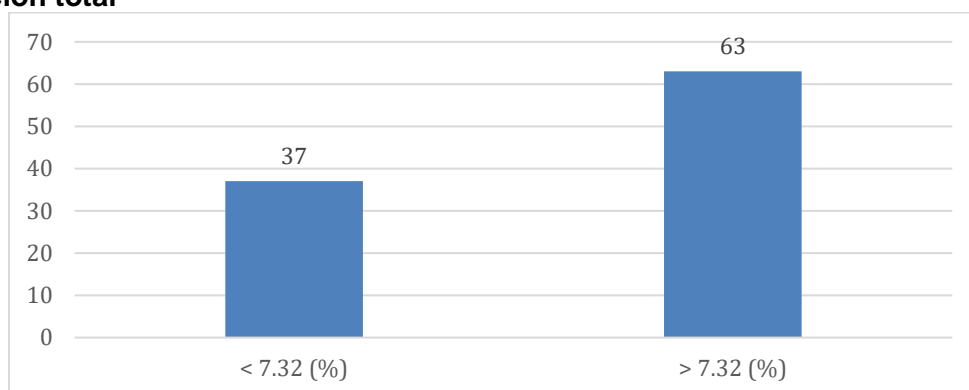
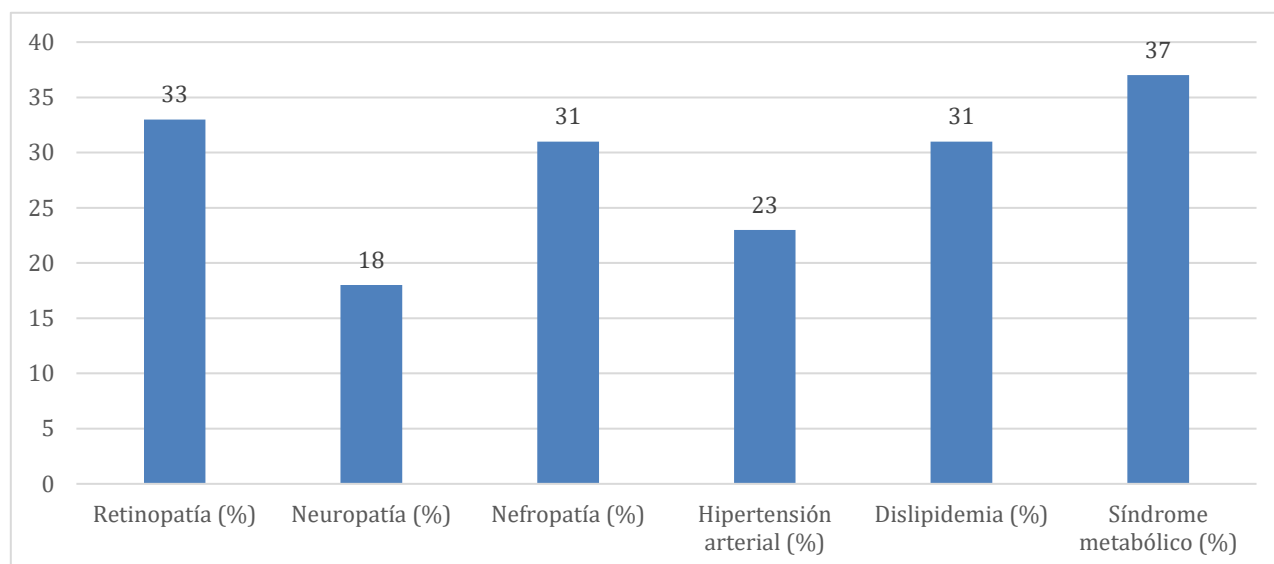


Figura 2. Complicaciones relacionadas con DT1 al momento del diagnóstico



El promedio de tiempo de evolución de diabetes mellitus tipo 1 fue de 20 ± 11 años, el IMC 24.7 ± 4.1 kg/m² y los niveles de eGDR 7.65 ± 2.12 mg/kg/min (tabla 1). Al analizar las variables por niveles de eGDR, se evidenció que los pacientes con menor eGDR presentaban mayor edad, peso, niveles elevados de presión arterial, mayor HbA1c, mayor relación en la índice cintura cadera y perfil de lípidos, con valor estadísticamente

significativo ($p < 0.05$). De igual manera, los pacientes con eGDR < 7.32 mg/kg/min tenían mayor requerimiento de las dosis de insulina basal y bolo (tabla 2).

Los análisis mostraron que los niveles de eGDR < 7.32 mg/kg/min sirven para evaluar el riesgo de presentar nefropatía y retinopatía al momento del diagnóstico, con un OR de 3.59 (95% IC, 1.52 – 8.5) para el desarrollo de nefropatía y un OR de 2.52 (95% IC, 1.09 – 5.8) para el desarrollo de retinopatía ($p = 0.003$ y $p = 0.028$, respectivamente), sin evidencia estadísticamente significativa para el desarrollo de neuropatía ($p = 0.114$). Igualmente, se evidenció que presentaban mayor riesgo de síndrome metabólico ($p < 0.001$), con OR 8.3 (95% IC, 3.3 – 20.4) (tabla 3). Sin embargo, al analizar los datos en un seguimiento de 10 años, y realizando un subajuste de variables por medio del modelo de regresión de Cox según: sexo, edad, años de evolución, HbA1c e IMC, se evidenció que los pacientes con eGDR < 7.32 mg/kg/min tuvieron mayor riesgo de desarrollar neuropatía ($p = 0.016$) en comparación con eGDR > 7.32 mg/kg/min, lo cuales no tuvieron mayor riesgo de desarrollar retinopatía y nefropatía ($p = 0.165$ y $p = 0.655$, respectivamente) (figura 3, 4 y 5).

Tabla 1. Características demográficas, antropométricas y bioquímicas de los pacientes estudiados (n = 106)

VARIABLES	
Edad, años	33 ± 12
Tiempo de evolución, años	20 ± 11
Depuración de creatinina, ml/min/1.73 m ²	92 ± 41
Peso, kg	64.7 ± 12.4
Talla, m	1.61 ± 0.08
Cintura, cm	84.7 ± 10.8
Cadera, cm	94.9 ± 9.7

IMC, kg/m ²	24.7 ± 4.1
Presión arterial sistólica, mmHg	109 ± 14
Presión arterial diastólica, mmHg	70 ± 9
Glucosa, mg/dl	171 ± 88
C - HDL, mg/dl	55 ± 15
Colesterol total, mg/dl	175 (151-207)
Triglicéridos, mg/dl	105 (75-151)
C - LDL, mg/dl	104 (82-120)
Relación cintura cadera, cm	0.89 ± 0.07
Relación cintura talla, cm	52.5 ± 6.6
eGDR, mg/kg/min	7.65 ± 2.12
HbA1C, %	8.75 ± 1.79
Dosis basal de insulina inicial, UI	34.5 ± 16.1
Dosis bolos de insulina inicial, UI	4 (0-12)
Dosis total de insulina inicial, UI	41.5 ± 20.3
Dosis basal de insulina final, UI	34.3 ± 18.1
Dosis bolos de insulina final, UI	10.1 ± 8.7
Dosis total de insulina final, UI	44.4 ± 23.5
HbA1c final, %	8.38 ± 1.66
IMC final, kg/m ²	25.2 ± 3.4

IMC índice de masa corporal, C-HDL colesterol de alta densidad, C-LDL colesterol de baja densidad, eGDR tasa estimada de eliminación de glucosa, HbA1c hemoglobina glucosilada.

Tabla 2. Diferencias basales entre pacientes al comparar con eGDR < 7.32 mg/kg/min y eGDR > 7.32 mg/kg/min

Variable	eGDR < 7.32	eGDR > 7.32	p
Edad, años	36 ± 12	31 ± 11	0.038
Tiempo de evolución, años	22 ± 12	18 ± 10	0.060
Depuración de creatinina, ml/min 1.73 m ²	81.9 ± 48.9	97 ± 35.1	0.10
Peso, kg	66.4 (61.3-75)	63 (53-70)	0.012
Talla, m	1.64 ± 0.07	1.59 ± 0.08	0.06
Cintura, cm	89.4 ± 11.4	81.9 ± 9.5	0.001
Cadera, cm	95.3 ± 10.1	94.6 ± 9.5	0.733
IMC, kg/m ²	25.6 ± 4.1	24.2 ± 3.9	0.091
Presión arterial sistólica, mmHg	117 ± 16	105 ± 10	0.001
Presión arterial diastólica, mmHg	73 ± 11	68 ± 8	0.012
Glucosa, mg/dl	198 ± 107	156 ± 73	0.031
c- HDL, mg/dl	51 (44-58)	56 (45-66)	0.177
Colesterol total, mg/dl	178 (162 - 220)	170 (146 - 205)	0.080
Triglicéridos, mg/dl	122 (92 - 183)	94 (70 - 138)	0.005
C-LDL, mg/dl	106 (83 - 125)	103 (78 - 117)	0.286
Relación cintura cadera, cm	0.93 ± 0.067	0.86 ± 0.06	< 0.001
Relación cintura talla, cm	54.5 ± 7.6	51.3 ± 5.7	< 0.024
HbA1c, %	9.5 ± 2.1	8.2 ± 1.3	0.002
Dosis basal de insulina inicial, UI	37 ± 20	33 ± 13	0.210
Dosis bolos de insulina inicial, UI	5 (0-11)	2 (0-13)	0.718
Dosis total de insulina inicial, UI	45 ± 25	40 ± 17	0.248

Dosis basal de insulina final, UI	38 ±19	32 ± 17	0.168
Dosis bolos de insulina final, UI	11 (0-17)	9 (0-15)	0.848
Dosis total de insulina final, UI	48 ± 25	42 ± 22	0.246

IMC índice de masa corporal, C-HDL colesterol de alta densidad, C-LDL colesterol de baja densidad, HbA1c hemoglobina glucosilada.

Tabla 3. Características cualitativas basales de los pacientes al comparar con eGDR < 7.32 mg/kg/min y eGDR > 7.32 mg/kg/min

Variable	eGDR < 7.32 (%)	eGDR > 7.32 (%)	p
Hombre	39	22	0.076
Mujer	61	78	
Retinopatía	46	25	0.028
Neuropatía	26	13	0.114
Nefropatía	49	21	0.003
Hipertensión	62	0	< 0.001
Dislipidemia	46	22	0.016
Síndrome metabólico	67	19	< 0.001
Uso de NPH al inicio	33	31	0.874
Uso de glargina al inicio	64	64	
Uso Microinfusora inicial	3	5	
Uso de NPH final	18	25	0.567
Uso de glargina final	77	67	
Uso de Microinfusora final	5	8	

Figura 3. Curva de Kaplan Meier del tiempo al desarrollo de nefropatía. Se observa que los pacientes con eGDR > 7.32 mg/kg/min (línea azul) desarrollaron nefropatía más tardíamente en comparación con los que tienen eGDR < 7.32 mg/kg/min (línea roja). Sin embargo, esto no tuvo significancia estadística ($p = 0.655$)

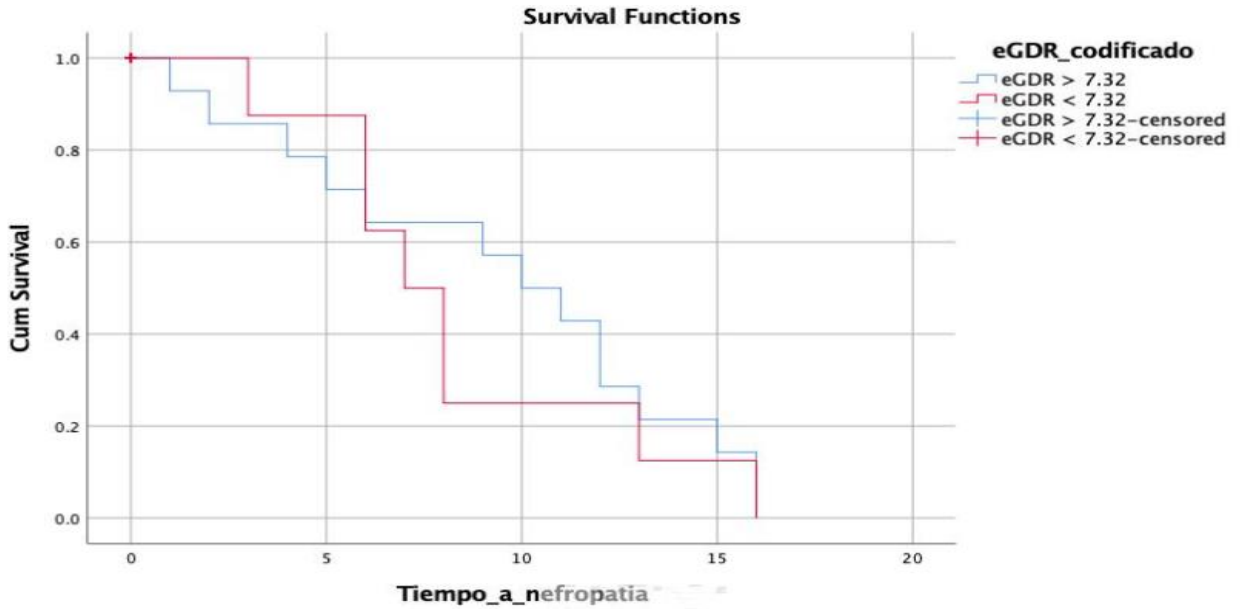


Figura 4. Curva de Kaplan Meier del tiempo al desarrollo de retinopatía. Se observa que los pacientes con eGDR > 7.32 mg/kg/min (línea azul) desarrollaron retinopatía más prematuramente que los que tienen eGDR < 7.32 mg/kg/min (línea roja). Sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo ($p = 0.165$)

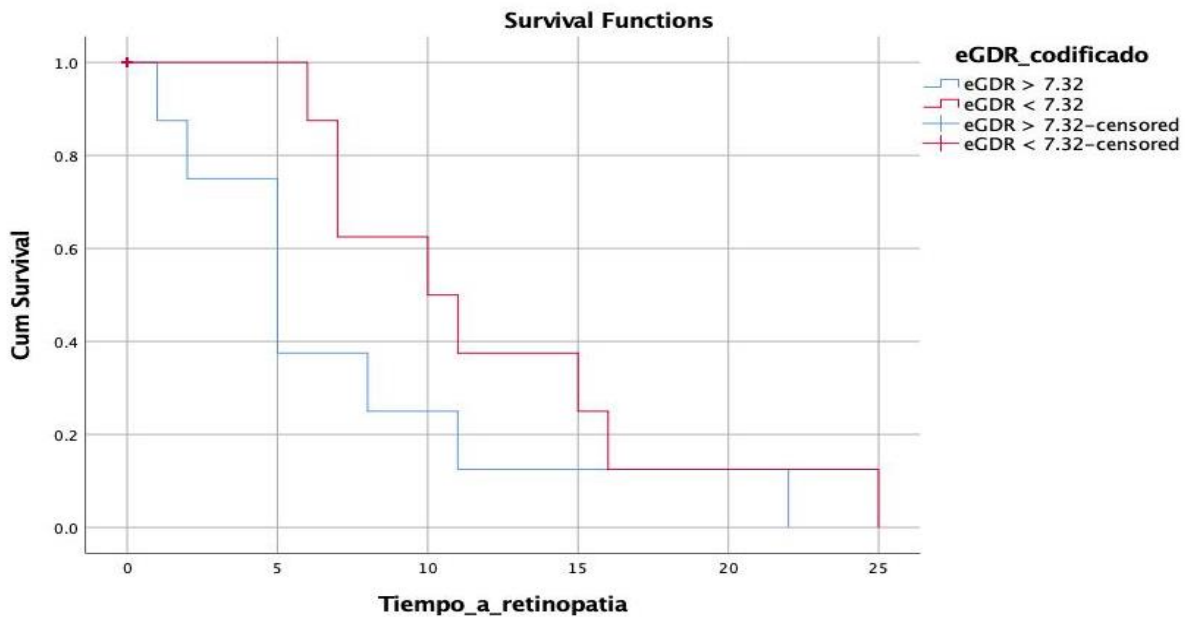
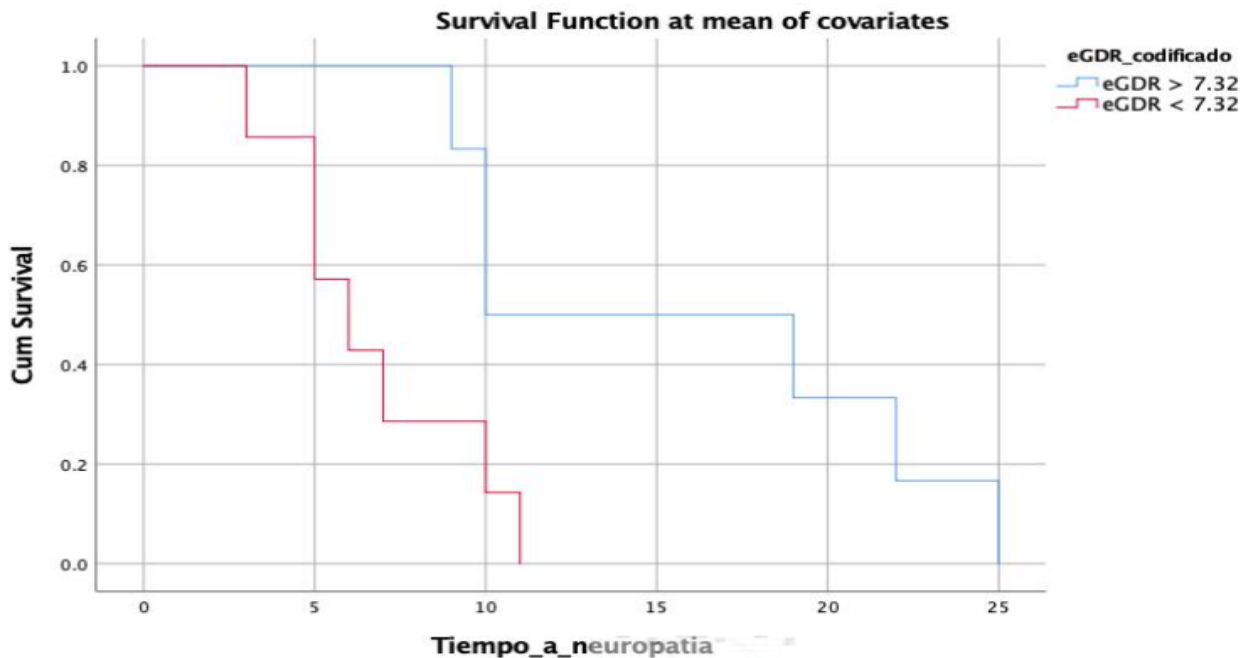


Figura 5. Curva de Kaplan Meier del tiempo al desarrollo de neuropatía. Se observa que los pacientes con eGDR > 7.32 mg/kg/min (línea azul) desarrollan más tardíamente neuropatía en comparación con los que tienen eGDR < 7.32 mg/kg/min (línea roja). Esto fue estadísticamente significativo y nos permite proponer que el eGDR es útil para la detección de neuropatía en un plazo de 10 años ($p = 0.016$). Se realizó ajuste de variables con modelo de regresión de Cox según: sexo, edad, años de evolución, HbA1c e IMC



Discusión

La resistencia a la insulina en pacientes con diagnóstico de DT1 ha sido ampliamente establecida, como lo podemos observar en el estudio de Chillarón et al, en donde se observó la relación de resistencia a la insulina en pacientes con diabetes tipo 1 que presentaban síndrome metabólico, utilizando los criterios modificados del Tercer Panel de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol III, identificándose que el 31.9% de los pacientes con DT1 presentaron síndrome metabólico y que a menor valor de eGDR aumentó el riesgo de resistencia a la insulina (23).

Sin embargo, para llevar a cabo el diagnóstico de resistencia a la insulina el método de elección es realizar la pinza hiperinsulinémica-euglicémica, lo cual es un método invasivo, complejo y solo está validado para finalidades de investigación, por lo que se han utilizado

herramientas para crear un método sencillo, que utiliza variables clínicas y bioquímicas, lo que se conoce con eGDR.

En nuestro estudio, se analizaron pacientes con diagnóstico de DT 1 y se evaluó el riesgo de presentar complicaciones microvasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía) al momento del diagnóstico y después de 10 años de seguimiento, en aquellos que presentaban resistencia a la insulina, la cual se la definió utilizando eGDR con valores < 7.32 mg/kg/min, y síndrome metabólico, utilizando las variables descritas previamente. Nuestros resultados mostraron que los pacientes que presentaban un eGDR < 7.32 mg/kg/min al diagnóstico, tenían mayor riesgo de presentar retinopatía y nefropatía cuando se comparó con pacientes que presentaban eGDR > 7.32 mg/kg/min ($p = 0.028$ y $p = 0.03$, respectivamente).

Sin embargo, al analizar los datos obtenidos en el seguimiento de 10 años, se evidenció que los pacientes con eGDR < 7.32 mg/kg/min, presentaban mayor riesgo de desarrollo de neuropatía ($p = 0.016$); sin encontrar relevancia estadísticamente significativa para el desarrollo de retinopatía y nefropatía ($p = 0.165$ y $p = 0.655$; respectivamente).

Estos hallazgos se podrían comparar con los publicados por González-Milán et al, en donde se evaluaron 48 pacientes con DT 1, encontrándose que el 73% presentaba diagnóstico de neuropatía diabética y el 29% presentaban diagnóstico de síndrome metabólico y resistencia a la insulina valorada por eGDR, lo cual podría estar explicado por un pobre control de los niveles de glucosa plasmática dentro de los primeros 5 años del diagnóstico de la DT 1 (20). De igual manera, como se evidencia en el estudio EURODIAB, la prevalencia de neuropatía fue del 28% al momento del diagnóstico y en el seguimiento de aquellos que no tenían el diagnóstico, el 23.5% la desarrollaron durante una media de seguimiento de 7.3 años. Mientras que, en el estudio de Epidemiología de Complicaciones de la Diabetes de Pittsburgh, el cual incluyó a pacientes con DT1, con una duración de la diabetes de 16.9 años, se evidenció que la HbA1c funcionó como un predictor

independiente de incidencia de neuropatía diabética durante 6 años de seguimiento (25). En otro estudio, realizado por Ziegler et al, donde se incluyó 32 pacientes, se concluyó que la HbA1c fue un marcador de predicción para el desarrollo de neuropatía diabética en pacientes con HbA1c >7 %, desarrollando polineuropatía clínica en el 64% de estos pacientes (26). Esto también se encontró en el estudio de Kissova et al, en donde el principal factor pronóstico para el desarrollo de neuropatía diabética fue un pobre control metabólico, con un aumento de hasta el 62.9% de casos de neuropatía diabética en pacientes con descontrol glicémico en un periodo de seguimiento de 10 años (25).

Al analizar el desarrollo de retinopatía en pacientes con DT 1, en el estudio EURODIAB, se demostró que su incidencia fue de un 56%, con una media de seguimiento de 7 años (27), a diferencia de nuestro estudio en donde se observó que al momento del diagnóstico el 34.5% de los pacientes ya contaban con dicho diagnóstico y en un seguimiento de 10 años, un 15% adicional de los pacientes lo llegaron a presentar. Los factores de riesgo que se asociaron con desarrollo de retinopatía en el estudio EURODIAB fue el control glucémico y la duración de la diabetes, al igual que en nuestro estudio, añadiéndose mayor riesgo el presentar síndrome metabólico y aumento en la relación cintura cadera. En el estudio de Helliwell et al, el índice de masa corporal, la resistencia a la insulina evaluada por eGDR y los niveles elevados de HbA1c, determinaron el riesgo de desarrollo de complicaciones microvasculares, principalmente de retinopatía (28), siendo de características similares a nuestros hallazgos, en donde pudimos identificar que los pacientes que presentaban un eGDR < 7.32 mg/kg/min tuvieron mayor IMC y mayores niveles de HbA1c% (p = 0.002).

El síndrome metabólico y la resistencia a la insulina en DT 1 se correlaciona con el riesgo de desarrollo de complicaciones microvasculares principalmente de nefropatía, como se evidenció en el estudio de Pambianco et al, en el cual, pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico presentaron valores promedio de eGDR de 5.3 mg/kg/min comparado con pacientes sin diagnóstico de SM, cuyos niveles de eGDR fueron de 8.6 mg/kg/min (29),

lo cual muestra una correlación similar a los datos obtenidos en nuestro estudio, en donde los pacientes con síndrome metabólico presentaban niveles más bajos de eGDR en comparación con lo que tenían un eGDR > 7.32 mg/kg/min (67% vs 19%, $p < 0.001$) y mayor riesgo de desarrollo de nefropatía al diagnóstico de DT 1 ($p = 0.003$).

Al comparar los resultados de nuestro estudio, con el que se realizó por Girgis et al, se correlacionan los datos obtenidos, ya que se valoró el riesgo de complicaciones microvasculares en pacientes con DT 1 y resistencia a la insulina, utilizando como marcador eGDR. En dicho estudio se encontró que el descenso de un punto de eGDR aumenta el riesgo de resistencia a la insulina, y aumenta el cociente de posibilidades para la aparición de una complicación microvascular, con un OR 1.4 (95% IC, 1.1-1.9, $p < 0.05$) (30), al igual que nuestro estudio, los pacientes que presentaban menores valores de eGDR presentaban mayores complicaciones microvasculares al momento del diagnóstico (retinopatía y nefropatía). Así como, en el estudio de Lam-Chung, los pacientes que presentaban complicaciones relacionadas con la diabetes tenían valores de eGDR más bajos en comparación con los que no presentaban complicaciones; para nefropatía presentaron 6.75 frente 9.53 mg/kg/min; $p < 0.001$, retinopatía 6.45 frente a 9.50 mg/kg/min; $p < 0.001$ y neuropatía 5.56 frente 9.49 mg/kg/min; $p < 0.001$ (22)

Conclusiones

En este estudio se corroboró la asociación de complicaciones microvasculares con resistencia a la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1; evidenciándose que el eGDR sirve como marcador efectivo para el diagnóstico de complicaciones microvasculares al momento de la evaluación (nefropatía y retinopatía), al igual que como predictor de complicaciones a 10 años de evolución (neuropatía). De igual manera, los pacientes con diabetes tipo 1 y síndrome metabólico presentan mayor predisposición al desarrollo de complicaciones microvasculares.

Por este motivo, se concluye que la eGDR es un marcador de uso fácil y que se puede utilizar como herramienta de monitoreo para el desarrollo de complicaciones microvasculares.

Referencias.

1. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. Vol. 39, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2010. p. 481–97.
2. Roep BO, Thomaidou S, van Tienhoven R, Zaldumbide A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). Vol. 17, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Research; 2021. p. 150–61.
3. Ferreira-Hermosillo A, Ibarra-Salce R, Rodríguez-Malacara J, Molina-Ayala MA. Comparison of indirect markers of insulin resistance in adult patients with Double Diabetes. *BMC Endocrine Disorders*. 2020 Jun 15;20(1).
4. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 ENSANUT Diseño conceptual.
5. Regnell SE, Lernmark Å. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. Vol. 60, *Diabetologia*. Springer Verlag; 2017. p. 1370–81.
6. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. Vol. 391, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 2449–62.
7. Xu P, Cuthbertson D, Greenbaum C, Palmer JP, Krischer JP. Role of insulin resistance in predicting progression to type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Sep;30(9):2314–20.
8. Wolosowicz M, Lukaszuk B, Chabowski A. The causes of insulin resistance in type 1 diabetes mellitus: Is there a place for quaternary prevention? Vol. 17, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI AG; 2020. p. 1–13.
9. Todd JA, Beir JI. HLA-DQp gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. 1987.
10. Teixeira MM, de Fátima Haueisen Sander Diniz M, Reis JS, Ferrari TCA, de Castro MGB, Teixeira BP, et al. Insulin resistance and associated factors in patients with Type 1 Diabetes. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2014 Dec 1;6(1).
11. Polsky S, Ellis SL. Obesity, insulin resistance, and type 1 diabetes mellitus. Vol. 22, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 277–82.

12. Ferreira-Hermosillo A, Molina-Ayala M, Ramírez-Rentería C, Vargas G, Gonzalez B, Isibasi A, et al. Inflammatory cytokine profile associated with metabolic syndrome in adult patients with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015.
13. Kaul K, Apostolopoulou M, Roden M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. Vol. 64, *Metabolism: Clinical and Experimental*. W.B. Saunders; 2015. p. 1629–39.
14. Epstein EJ, Osman JL, Cohen HW, Rajpathak SN, Lewis O, Crandall JP. Use of the estimated glucose disposal rate as a measure of insulin resistance in an urban multiethnic population with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2280–5.
15. Williams K v, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can Clinical Factors Estimate Insulin Resistance in Type 1 Diabetes? [Internet]. Vol. 49, 626 *DIABETES*. 2000. Available from: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/49/4/626/365154/10871201.pdf>
16. Tam CS, Xie W, Johnson WD, Cefalu WT, Redman LM, Ravussin E. Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps. *Diabetes Care*. 2012 Jul;35(7):1605–10.
17. Nyström T, Holzmann MJ, Eliasson B, Svensson AM, Sartipy U. Estimated glucose disposal rate predicts mortality in adults with type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018 Mar 1;20(3):556–63.
18. Bonadonna RC, Cucinotta D, Fedele D, Riccardi G, Tiengo A. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: Results from Metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. *Diabetes Care*. 2006 Dec;29(12):2701–7.
19. Cleland SJ. Cardiovascular risk in double diabetes mellitus-when two worlds collide. Vol. 8, *Nature Reviews Endocrinology*. 2012. p. 476–85.
20. González-Milán C, Ramírez-Rentería C, Molina-Ayala M, Ferreira-Hermosillo A. Aportaciones originales Clinical evaluation of diabetic neuropathy in adult patients with type 1 diabetes and its possible association with insulin resistance.
21. Gingras V, Leroux C, Fortin A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: A critical analysis of the metabolic syndrome and its components. *Diabetes and Metabolism*. 2017 Jun 1;43(3):217–22.
22. Lam-Chung CE, Martínez Zavala N, Ibarra-Salce R, Pozos Varela FJ, Mena Ureta TS, Berumen Hermosillo F, et al. Association of estimated glucose disposal rate and chronic diabetic complications in patients with type 1 diabetes. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism*. 2021 Oct 1;4(4).
23. Chillarón JJ, Goday A, Flores-Le-Roux JA, Benaiges D, Carrera MJ, Puig J, et al. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular

complications in patients with type 1 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(9):3530–4.

24. Holt RIG, Devries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021 Nov 1;44(11):2589–625.
25. Hajas G, Kissova V, Tirpakova A. A 10-yr follow-up study for the detection of peripheral neuropathy in young patients with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2016 Dec 1;17(8):632–41.
26. Ziegler D, Behler M, Schroers-Teuber M, Roden M. Near-normoglycaemia and development of neuropathy: A 24-year prospective study from diagnosis of type 1 diabetes. *BMJ Open*. 2015;5(6).
27. Chaturvedi N, Sjoelie A, Porta M. Markers of Insulin Resistance Are Strong Risk Factors for Retinopathy Incidence in Type 1 Diabetes: The EURODIAB Prospective Complications Study [Internet]. 2001. Available from: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/24/2/284/587495/0240284.pdf>
28. Helliwell R, Warnes H, Kietsiroje N, Campbell M, Birch R, Pearson SM, et al. Body mass index, estimated glucose disposal rate and vascular complications in type 1 diabetes: Beyond glycated haemoglobin. *Diabetic Medicine*. 2021 May 1;38(5).
29. 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. *Diabetes Care*. 2007 May 1;30(5):1248–54.
30. Girgis CM, Scalley BD, Park KEJ. Utility of the estimated glucose disposal rate as a marker of microvascular complications in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012 Jun;96(3).